



Preisverleihung 1977

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 5

Chemisch ausgelöste Krebsentstehung

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Vierte Preisverleihung

2. November 1977
Basel

Heft Nr. 5 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Kurhausstrasse 28, 8032 Zürich

INHALT

Begrüssung durch den Präsidenten des Stiftungsrats, Dr. Hans W. Kopp	5
Laudatio für den Preisträger, Prof. Dr. Franz Oesch, von Prof. Dr. Max M. Burger	10
Urkunde	15
Kurzbiographie von Prof. Dr. Franz Oesch	17
Festvortrag des Preisträgers mit dem Thema: «Chemisch ausgelöste Krebsentstehung»	19
Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta	31

BEGRÜSSUNG ZUR PREISVERLEIHUNG
VOM 2. NOVEMBER 1977

Hans W. Kopp

Verehrte Anwesende,

1714 nannte Abraham Stanyan in seinem «Account of Switzerland» Basel «without Dispute the finest City in Switzerland».

Ich müsste jetzt eigentlich nur noch den Namen von Professor Franz Oesch, den Sie bereits als denjenigen des Preisträgers 1977 der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta kennen, erwähnen und Herrn Oesch als «the finest prize-winner in Switzerland» oder, wenn sie es vorziehen, als «the finest Cloëtta candidate in Switzerland» bezeichnen und Ihnen allen bei namentlicher Aufzählung sämtlicher Prominenzen – und wer im Saal würde nicht auf einem Sektor hervorragen – den herzlichsten Willkommgruss entbieten. Dann könnte ich mit wenigen zufrieden-kritischen Worten zur medizinischen Forschung in der Schweiz dem Laudator, Herrn Professor Dr. Max Burger, und dem Preisträger, eben Herrn Professor Dr. Franz Oesch, meinen Platz anvertrauen.

So einfach ist aber das Leben für einen in Luzern geborenen Berner und Zürcher nicht, wenn er sich aufs Basler Parkett wagt, um nach Preisverleihungen der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta in Zürich, Bern und Genf dem Preisträger 1977, der ein in Zürich geborener St. Galler ist und in Schwyz das Gymnasium besuchte, worauf er in Werthenstein bei Luzern Philosophie studierte und in Fribourg, Basel und den USA seine Studien und Forschungen erweiterte und vertiefte und schliesslich von Mainz aus eine fruchtbare Tätigkeit zu entfalten begann, den Preis zu überreichen, den ein in Zürich geborener Zürcher und Bündner – ich spreche nun von unserm grosszügigen Stifter Dr. Antoine Cloëtta – von Genf aus über seine in Zürich domizilierte Stiftung bereitstellte, nachdem er in Zürich und Genf studiert und anschliessend während Jahrzehnten wiederum Basel zum Mittelpunkt seines Lebens gemacht hatte.

Allzu einfach ist die Sache schon darum nicht, weil Basel den ihm von Stanyan verliehenen Titel «the finest City in Switzerland» nicht simplerweise «without Dispute» verteidigen kann. Bitte, meine Damen und Herren, verstehen Sie diesen auf den ersten Blick vielleicht kritisch klingenden Satz als eine diskrete kleine Liebeserklärung. Es gibt Städte, die in einer äusserlichen Weise grösser sind als Basel; aber kaum eine, die in so charmant verträumter Weise die Weltoffenheit zu einer schlecht versteckten Leidenschaft gemacht hat wie Basel. Es gibt Städte, die betriebsamer sind und in spektakulärerer Weise Bankenskandale bei sich ihre Höhepunkte erreichen lassen; aber kaum eine, die in so liebenswürdig vertrackter Weise unendliche materielle und immaterielle Reichtümer hinter einer so schlichten und natürlichen Zurückhaltung zu verstecken weiss wie Basel. Und es gibt Städte, die landschaftlich vielleicht imposanter sind, wohl gar zu ihren Flüssen noch besser schauen als Basel; aber kaum eine, die in so gediegener und origineller Weise den Zauber der Kleinstadt mit dem stolzesten Patriziat zu verbinden, die elementare Direktheit menschlicher Kontakte in die vornehmste und raffinierteste Zurückhaltung im zwischenmenschlichen Verkehr zu verfremden weiss wie jene, die heute die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta als Gastgeberin in sich aufgenommen hat: Ihr oder besser unser aller Basel.

Auf diesem klarer gezeichneten Hintergrund wollen wir, liebe und verehrte Anwesende, Basel überflüssigerweise gern als «the finest City in Switzerland» bestätigen.

Damit ist jedoch, wenn Herr Professor Oesch ein paar weitere Nuancierungen gestattet, seine Ausrufung zum «finest prize-winner in Switzerland» oder zum «finest Cloëtta candidate in Switzerland» nicht ohne weiteres bereits gerettet. Basel ist, unter anderm, ja auch eine oder die Stadt der chemischen und im besondern der pharmazeutischen Industrie. Da gibt es viele «finest prize-winners», unzählige «finest candidates». Bei ihnen allen entschuldigen wir uns für unser Unwissen, unsre Voreiligkeit und Parteilichkeit. Freilich: Professor Burger wird Ihnen – wie ich weiss in überzeugender Weise – die Gründe darlegen, die den Stiftungsrat der Stiftung

Professor Dr. Max Cloëtta bewogen haben, in diesem Herbst 1977 gerade Professor Oesch den Vorzug zu geben.

Herr Burger ist aus dem Militärdienst zu uns gekommen. Vielleicht lassen Sie sich vom feldgrauen Kleid, in dem er sich Ihnen vorstellen wird, weniger an die Unverträglichkeit wissenschaftlicher Forschung mit sturer Uniformität als an die Tatsache erinnern, dass und wie sehr jegliche wissenschaftliche Forschung in einem hohen Sinn die Disziplin voraussetzt und von ihr lebt. Und möglicherweise ist noch mehr der Gedanke am Platz, dass und wie sehr gerade auch in unserem Land Forschung und Entwicklung immer wieder vom Milizgedanken in einem hohen Sinn geprägt und getragen waren.

Ohne Herrn Professor Burger vorgreifen zu wollen, darf ich den Preisträger 1977 der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta für diesen Milizgedanken in Anspruch nehmen. Im Studium der Philosophie und von daher in der Passion der letzten Werte fand er die Grundlage, von der aus er unter anderm dem Krebs als einer der schlimmsten Geisseln der Menschheit nachstieg. Seine Forschung ist – wenn er mir diesen sehr offenen persönlichen Hinweis nicht übelnimmt – kämpferisch, indem eine fast fanatische Sachlichkeit und Trockenheit sich paart mit der Leidenschaft zum praktischen Nutzeffekt im Sinn einer besten – auch besten baslerischen – humanistischen Tradition. Nicht zuletzt, wenn auch einigermassen verstohlen und verschämt, begrüßen wir Professor Oesch hier sozusagen als einen Milizoffizier in fremden Diensten: als einen der zahlreichen Schweizer, denen die Grenzen ihrer Heimat zur Verlockung und Provokation wurden.

Gerade Professor Oesch hat mich andererseits richtig verstanden, wenn ich in der ersten Minute dieser Begrüssung viele – zu viele – vor allem schweizerische Ortsnamen aneinandergereiht habe. Der bunte Reigen sei für ihn Sinnbild und Bestätigung dafür, dass ein kleines Land, dessen Differenziertheit und vielfältige Unterkammerung ihn an die Hauptgebiete seiner wissenschaftlichen Tätigkeit erinnern mögen, ihn nicht vergessen hat. Mit der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta fühlt er sich einig im Bewusstsein, dass wis-

senschaftliche Forschung keine Grenzen kennen, aber die überwältigende Kraft, die ihr aus ihrer Verwurzelung in einer lebendigen politischen und menschlichen Gemeinschaft und nur daraus zuströmen kann, nicht verkennen darf. Selber hat er erlebt, wie sehr Forschung den Menschen als ihr Opfer verlangen kann, aber ihrerseits zum Opfer werden muss, wo zentralisierte Bürokratien aus Irrtum oder Routine – und beides ist wohl oft dasselbe – die Organisation und das Geld zu ihren Götzen machen und die private Initiative und Verantwortlichkeit ersticken.

Anwesend sind heute die Herren Dr. Albert Aebi, für die Direktion des Eidgenössischen Gesundheitsamtes; Arnold Schneider, Präsident des Regierungsrats Basel-Stadt und Vorsteher des hiesigen Erziehungsdepartements, und Dr. Hansruedi Schmid, Vorsteher des baselstädtischen Sanitätsdepartements; Professor Dr. K. Bucher für das Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität Basel; zahlreiche weitere Vertreter der Universität Basel, zahlreiche Vertreter auch des Kantonsspitals Basel, viele Gäste aus der chemischen Industrie, frühere Preisträger der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta; nicht zuletzt viele, die über die Medien über den heutigen Anlass berichten werden und denen wir für ihre Gegenwart und Aufmerksamkeit besonders verbunden sind.

Ich bin Ihres Verständnisses gewiss, wenn ich die Anwesenden und erst recht die Abwesenden nur zu einem geringen Teil namentlich hier nennen und begrüßen kann. Ausdrücklich erwähnen möchte ich aber Herrn Bundesrat Dr. Hans Hürlimann, der mich gebeten hat, dem Preisträger seine besondern persönlichen Glückwünsche zu übermitteln. Ihm haben sich die Herren Professor Dr. Urs Hochstrasser, Direktor des Bundesamts für Wissenschaft und Forschung, und Professor Dr. Hugo Aebi, Präsident des Schweizerischen Wissenschaftsrats, sowie Professor Dr. Olivier Reverdin, Präsident des Nationalen Forschungsrats des Schweizerischen Nationalfonds, zusammen mit dem Präsidenten und einer Reihe von Professoren der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz und zahlreichen weitem Persönlichkeiten aus Wissenschaft und Politik angeschlossen.

Dem unter uns weilenden Gründer und Gönner der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta, Herrn Dr. Antoine Cloëtta, gilt unsere ganz besondere Sympathie und Dankbarkeit.

Der Cloëtta-Preis, der seit einigen Jahren in jedem Herbst verliehen wird, dient der Auszeichnung schweizerischer und ausländischer Persönlichkeiten, die sich in ausserordentlicher Weise um bestimmte Gebiete der medizinischen Forschung verdient gemacht haben. Ich darf Herrn Professor Dr. Max Burger bitten, uns mit dem bisherigen Leben und Wirken von Herrn Professor Franz Oesch in diesem Sinn näher vertraut zu machen.

LAUDATIO FÜR PROFESSOR DR. FRANZ OESCH

Professor Dr. Max M. Burger

Umweltverschmutzung, ein dichtes Nationalstrassennetz, ein kaum sinkender Zigarettenkonsum sind alles Wortengramme, die dem Politiker von heute jederzeit auf Abruf bereit stehen. Er hat sie im Ratsaal gehört – häufiger und häufiger –, er lässt sich auch in der Presse sporadisch darüber orientieren und mag zudem mit ehrlich besorgten Stimmbürgern, die Interessengruppen gebildet haben, darüber ins Gespräch gekommen sein. Derweil sich die Öffentlichkeit über diesen ganzen Themenkreis eine mindestens kritische Meinung gebildet hat, versucht die Wissenschaft so objektiv wie möglich an die in vielen Fällen vermuteten, in ihrer letzten Konsequenz selten bewiesenen Zusammenhänge heranzukommen.

Als Bürger und zugleich Wissenschaftler stehen wir zwischen Skylla und Charybdis unseres streng wissenschaftlichen Kausalbedürfnisses einerseits und der intuitiv erfassten Gefahr einer rücksichtslosen Konsumwelt von heute und deren Abfallprodukten andererseits. Arbeitsmedizinische, soziologische, epidemiologische und ernährungsstatistische Untersuchungen können auf Zusammenhänge hinweisen; sie können sie aber nicht beweisen. Den endgültigen Beweis erbringt meistens erst die experimentelle Forschung, die über die präventivmedizinischen Ermahnungen und Massnahmen hinweg nicht nur Vorschläge zur Ausschaltung der spezifischen Noxe, sondern vielmehr auch Therapievorschlüsse machen kann, wenn einmal der genaue Mechanismus, wie es zum Schaden gekommen ist, erkannt wurde.

Wenn mir heute, meine Damen und Herren, die Ehre zufällt, Ihnen den Preisträger der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta für das Jahr 1977 vorzustellen, dann möchte ich besonders darauf hinweisen, dass Professor Dr. Franz Oesch einer der ganz wenigen Schweizer ist, die seit Jahren konsequent versuchen, die körpereigene Abwehr ge-

gen die Umweltgifte wie auch gewisse schädliche Pharmaka zu eruieren. Er leistet damit einen hervorragenden Beitrag an unser Bedürfnis, mit kompromisslos-solider Wissenschaft den Alltagsproblemen der heutigen Zeit zu Leibe zu rücken.

Professor Oesch ist einer der wenigen Naturwissenschaftler, die eine klassisch-humanistische Ausbildung genossen, hat er doch nicht nur seine Mittelschulausbildung im Kanton Schwyz im Jahre 1957 mit der Matura vom Typus A abgeschlossen, sondern sich darnach während einiger Jahre in Werthenstein, Kanton Luzern, dem Studium der Philosophie gewidmet. Obwohl er sich sein Studium teilweise selbst verdienen musste, wechselte er die Richtung und begann von neuem mit Chemie und Biologie in Fribourg, wo er 1969 bei Professor Meier über Kohlehydrate und Polyole im Cambialsaft der Buche promovierte. Dann begann eine steile Karriere am National Institute of Health in den USA über die Habilitierung am Biozentrum zu einer H-3-Professur in Mainz bereits sechs Jahre später. Damit ist Professor Oesch, mindestens zurzeit, Auslandschweizer geworden, und damit ist nun auch der Preis zum ersten Mal seit Bestehen der Stiftung ins Ausland gegangen, wie das vom sehr verehrten Stifter, Herrn Dr. Antoine Cloëtta, in Absatz 1, Artikel 3, der Stiftungsurkunde in weltoffener Aufgeschlossenheit vorgesehen war.

Die nahezu 100 Schriften umfassenden Arbeiten beweisen den ungewöhnlichen Arbeitseifer, zum Teil aber auch die Breite und Vielfalt des vor uns liegenden Werkes. Neben den zwei frühen biochemisch-botanischen Arbeiten aus Fribourg und den rund 20 Arbeiten über transsynaptische Induktion von neuronalen Enzymen in Professor Hans Thoenens Gruppe am Biozentrum Basel ist es zur Hauptsache der Themenkreis über die Epoxidhydratasen, der unserem Preisträger einen international angesehenen Namen verschafft hat.

Es war schon seit einiger Zeit bekannt, dass zyklische und andere Kohlenwasserstoffe, die in Abgasen und im Rauch vorkommen, erst im Körper durch sogenannte Monooxygenasen zu den eigentlich krebserregenden und mutagenen Schadstoffen, d. h. Epoxiden, umgewandelt werden. Die Herstellung dieser Epoxide produzie-

renden Enzyme wird unglücklicherweise durch diese Umwelttoxine, wie auch durch Pharmaka wie Phenobarbital, in beeindruckender Weise angeregt. Solche Epoxide binden sich nicht nur an Eiweisse, sondern auch an das genetische Material im Kern, d. h. die DNS, und bewirken dort dann wahrscheinlich Mutationen und endlich den Verlust der Wachstumskontrolle, der zur malignen Entartung führt.

Der Preisträger hat nun das einzige bis jetzt bekannte körpereigene Abwehrsystem beschrieben. Er isolierte ein epoxidspaltendes Enzym, die Epoxidhydratase, aus Meerschweinchen- und nun auch aus Menschenleber und entwickelte eine hochsensible Bestimmungsmethode dafür, die nun auch für menschliche Leberbiopsien Verwendung findet. Er zeigte, dass dieses abbauende Enzym am sogenannten endoplasmatischen Retikulum dicht neben jenem Enzym in der Zelle liegt, das die krebserzeugenden Epoxide herstellt. Des weiteren konnte er beweisen, dass die karzinogenen Substanzen, wenn der Rattenmutter verabreicht, durch die Plazenta hindurch im Embryo die schädlichen Monooxygenasen, nicht aber das Abwehrenzym, die Epoxidhydratase, induzieren. Dieses Experiment weist nicht nur auf die Gefährlichkeit der verwendeten Substanzen für den Embryo, wo besonders Mutationen gefürchtet werden, sondern es zeigt auch, dass jenes Enzym, welches das Toxin herstellt, unabhängig vom abbauenden Enzym induziert und dementsprechend genetisch reguliert werden kann. Da bis jetzt angenommen wurde, dass nur beide Enzyme gleichzeitig «an- und abgestellt» werden können, zeichnet sich nun im Gegensatz dazu die Hoffnung am Horizont ab, dass es unter Umständen gelingen könnte, nur das detoxifizierende, nicht aber das schädliche Enzym von aussen stimulieren zu können. In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, dass Professor Oesch nicht zu jenen zu zählen ist, die ihre Objektivität verlieren und in die zurzeit weit herum hallenden Kassandrarufoe einstimmen, dass alle Umwelttoxine, die in Epoxide verwandelt werden können, automatisch zu potentiell karzinogenen Substanzen gestempelt werden. Es ist ihm gelungen, solchen unobjektiven Verallgemeinerungen dadurch entgegenzutreten, dass er

einen als mutagen bekannten polyzyklischen Kohlenwasserstoff (Trans-4-Azetilaminostilben) ins Epoxid umwandelte und zeigen konnte, dass ausgerechnet dieses Derivat, von dem man hätte erwarten können, dass es noch verstärkt mutagene Wirkung hätte, in der Epoxidform gar keine mutagene Wirkung mehr zeitigte. Das selbe konnte er auch für einige Pharmaka, unter anderem Psychopharmaka, zeigen, was zweifelsohne für die pharmazeutische Industrie von Bedeutung sein dürfte.

Es liesse sich noch einiges dazufügen über die Relevanz der Arbeiten Professor Oesch's. Sie haben aber schon diesen kurzen Ausführungen entnehmen können, dass die Stiftung auch dieses Jahr einen würdigen Preisträger ehrt, dessen Studien einerseits in der soliden Grundlagenforschung verankert sind, andererseits aber die von der Öffentlichkeit geforderte Relevanz aufs schönste unter Beweis stellen. Ich möchte Herrn Professor Oesch zu seinen ausgezeichneten Arbeiten gratulieren, ihm aber auch im Namen aller Wissenschaftler dafür danken, dass er mit seiner Problemstellung die in der heutigen Zeit so dringend benötigte Brücke zwischen der weniger transparenten Grundlagenforschung und der für die Öffentlichkeit transparenteren angewandten Forschung zu bauen hilft. Diese Brücke lässt sich nicht überall bauen: wo sie aber errichtet werden kann, sollte der Wille nicht fehlen, die beiden Ufer an möglichst vielen Stellen zu verbinden. Das gilt für alle Organisationen, die sich mit Forschung beschäftigen und der Öffentlichkeit verbunden sind, wie den Nationalfonds, die Krebsliga und Stiftungen, wie die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta, der ich hier im Namen des Forschungsrates danken möchte, mit der heutigen Preisverleihung auch bei diesem Brückenbau mitgeholfen zu haben.

DER CLOËTTA-PREIS 1977
WIRD

HERRN PROF. DR.

FRANZ OESCH

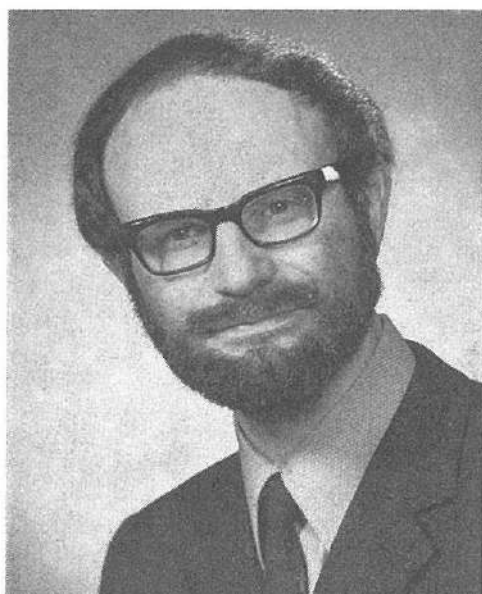
GEBOREN 1938, DERZEIT PROFESSOR FÜR BIOCHEMISCHE PHARMAKOLOGIE
AM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MAINZ
IN ANERKENNUNG SEINER
GRUNDLEGENDEN ARBEITEN ÜBER DIE KREBSENTSTEHUNG
DURCH CHEMIKALIEN UND DEREN VERHÜTUNG VERLIEHEN

BASEL, 2. NOVEMBER 1977

DER STIFTUNGSRAT


A. Lachner

legu. Autorne Oesch
A. Lachner



Professor Dr. Franz Oesch

KURZBIOGRAPHIE VON PROFESSOR DR. FRANZ OESCH

Professor Dr. Franz Oesch ist Bürger von Balgach (St. Gallen) und wurde am 14. November 1938 in Zürich geboren, wo er von 1945 bis 1950 die Elementarschulen besuchte.

Das Gymnasium absolvierte er am Kollegium Nuolen im Kanton Schwyz.

Nach der Matura (1957) widmete er sich zunächst dem Philosophie-studium in Werthenstein und begann anschliessend seine Studien in Chemie und Biologie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg (Schweiz). Im Oktober 1965 legte er die Lizentiatsprüfung ab.

Unter der Leitung von Professor Dr. H. Meier schrieb er seine Dissertation zum biochemischen Thema «Die niedermolekularen Kohlenhydrate und Polyole im Cambialsaft der Buche» und promovierte im Januar 1969 zum Doktor der Naturwissenschaften.

Seine weitere Ausbildung führte Professor Dr. Franz Oesch als Fellow der Schweizerischen Stiftung für Stipendien auf dem Gebiet der Chemie und anschliessend als Fellow des Visiting Program of the U.S. Public Health Service nach Amerika ans Laboratory of Chemistry, NIAMD, National Institutes of Health, Bethesda, Md. Anfangs 1972 kehrte er in die Schweiz zurück ans Biozentrum der Universität Basel, wo er als «Wissenschaftlicher Adjunkt» in der Abteilung Pharmakologie mit Professor Thoenen die transsynaptische Induktion von Enzymen durch Nervenimpulse studierte und gleichzeitig selbständige Forschungen über die Rolle verschiedener mikrosomaler Enzyme in der metabolischen Aktivierung und Inaktivierung kanzerogener, mutagener und/oder zytotoxischer Verbindungen anstellte und die Kontrolle dieser Enzyme in der Säugetierleber untersuchte.

Im Januar 1973 erlangte er den Grad des Privatdozenten.

Die beruflichen Erfahrungen von Professor Dr. Franz Oesch beweisen seine vielseitige wissenschaftliche Tätigkeit in Lehre und Forschung im In- und Ausland, wobei seine grundlegenden Arbeiten vor allem Fragen der Krebsentstehung durch Chemikalien und deren Verhütung gelten.

Im Januar 1975 folgte er einem Ruf als Professor und Vorsteher der Abteilung für Molekularpharmakologie der Universität Mainz.

Neben vielen Referaten in ganz Europa und in den USA weist bereits heute auch die überaus grosse Anzahl von Publikationen in den verschiedenen anerkannten Zeitschriften auf die ausserordentlich umfangreiche wissenschaftliche Forschungstätigkeit von Professor Dr. Franz Oesch hin.

CHEMISCH AUSGELÖSTE KREBSENTSTEHUNG

Professor Dr. Franz Oesch

Krebserregung durch chemische Stoffe und andere Ursachen

Trotz intensiver Forschung ist die Ursachenkette, die zu Krebs führt, nicht geklärt.

Es ist auch nicht klar, welcher relative Anteil von Krebserkrankungen hervorgerufen wird durch die verschiedenen Primärursachen Viren, Strahlen und chemische Stoffe oder eine Kombination davon. Untersuchungen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen legen jedoch den Schluss nahe, dass ein hoher Prozentsatz (gesprochen wird von etwa 90%) der menschlichen Krebserkrankungen auf Umwelteinflüsse zurückzuführen ist [1]. Deshalb sind synthetische und natürlich vorkommende chemische Stoffe in den Verdacht geraten, die Hauptverursacher von Krebsbildung darzustellen [2].

Physikalische Wechselwirkungen von krebserregenden Stoffen mit Zellbestandteilen

Die chemische Substanzklasse, in welcher am frühesten chemische Kanzerogene erkannt wurden, ist die Klasse der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (Beispiel: Benzo(a)pyren). Diese Klasse umfasst eine ganze Reihe äusserst potenter Kanzerogene. Die ganze Klasse ist jedoch chemisch reaktionsträge. Daher wurde ursprünglich vermutet, dass nicht chemische Reaktionen, sondern einfache physikalische Wechselwirkungen zwischen diesen Stoffen und Zellbestandteilen für deren krebserregende Wirkung verantwortlich seien: Einschieben zwischen die Basenpaare der genetischen Steuermoleküle der Zelle, der DNS («Intercalation») oder ein äusserliches Anhaften an diesen Molekülen («Adsorption»). Gründlichere Untersuchungen haben dann jedoch gezeigt, dass solche physikalischen Wechselwirkungen sowohl bei krebserregenden als auch bei nicht-krebserregenden polyzyklischen Kohlenwasserstoffen auftreten.

Chemische Bindung von krebserregenden Stoffen mit Zellbestandteilen und deren Folgen

Forschungen der vergangenen zehn Jahre führten das Rätsel einen wesentlichen Schritt einer Lösung näher. Es wurde erkannt, dass die chemisch reaktionsträgen aromatischen Stoffe im Stoffwechsel der Säugetiere zu Epoxiden umgewandelt werden [3–7]. Diese sind chemisch reaktionsfreudig (elektrophil) und bilden spontan chemische Bindungen mit Zellbestandteilen wie Nukleinsäuren und Eiweissstoffen. Dadurch werden die Eigenschaften dieser Zellbestandteile verändert. Da es sich um wichtige Steuermoleküle handelt, ist klar, dass grundlegende Störungen die Folge sein können.

Eine der möglichen Störungen ist der Verlust der delikaten Kontrolle des Wachstums, welche benötigt wird, damit Zellen sich nach Erreichen einer bestimmten Grösse eines Gewebes oder Organs nur noch mit einer solchen Geschwindigkeit weiterhin teilen, die ein Überwuchern weiterer Körperbezirke nicht zulässt. Traditionelle Bemühungen zielen darauf, solche entarteten Zellen (Krebszellen) möglichst gezielt zu töten. Das Finden eines Stoffes, der für Krebszellen tödlich, für normale Zellen jedoch völlig unschädlich ist, stellt naturgemäss ein sehr schwieriges Problem dar, dessen Lösung bisher nicht gelungen ist.

Ein möglicherweise besseres Alternativvorgehen wäre der Versuch, die Kette von Störungen des normalen Zellhaushaltes, die schliesslich zur krebsartigen Entartung führt, zu unterbrechen. Die Schwierigkeit auf dieser Ebene ist die Tatsache, dass die krebserregenden chemisch reaktionsfreudigen Stoffe oder Stoffwechselprodukte (z. B. Epoxide) mit einer grossen Anzahl von Zellmolekülen verschiedenster Art chemische Bindungen eingehen und dadurch einen eigentlichen Urwald von Folgeereignissen auslösen. Nur wenige dieser Ereignisse werden Glieder der Kausalkette darstellen, die schliesslich zur Umwandlung von einer normalen Zelle zu einer Krebszelle führt. Die Schwierigkeit, innerhalb dieses Dschungels von Ereignissen solche, die krebsartige Entartung verursachen, von

anderen zu unterscheiden, liegt auf der Hand. Andererseits ist dies aber die Voraussetzung zur rationalen Entwicklung von Mitteln, die die Ereigniskette, die zu Krebs führt, unterbrechen sollen.

*Unterbrechung der Kette von Ereignissen, die zu Krebs führen,
auf einer möglichst frühen Stufe*

Wir haben daher versucht, ein Konzept zu entwickeln, wonach es möglich werden könnte, diese Kausalkette zu unterbrechen, bevor sie sich zu einem Dschungel entwickelt hat, das heisst an dem frühest möglichen strategisch angreifbaren Punkt.

Der allerfrüheste Punkt wäre offenbar die völlige Entfernung krebserregender Stoffe. Dies ist jedoch aus mehreren Gründen realistisch nicht durchführbar: 1. Eine grosse Zahl potent krebserregender Stoffe kommt ohne menschliches Zutun in der Natur verbreitet vor. 2. Eine weitere Zahl entsteht durch unvollständige Verbrennung, und zwar nicht nur in industriellen Prozessen und Automobilabgasen, sondern ganz generell, z. B. beim Erwärmen von Fleisch auf offener Flamme. Somit sind auch die primitivsten Naturvölker solchen krebserregenden Stoffen ausgesetzt. 3. Industrielle Stoffe dienen jeweils einem bestimmten Zweck. Wenn ein solcher Stoff als krebserregend erkannt und durch einen anderen ersetzt wird, besteht immer das Risiko, dass die Gemeinsamkeiten der beiden Stoffe, welche ein Erfüllen des bestimmten Zweckes erlauben, auch ein gemeinsames Krebsrisiko enthalten, welches für den Ersatzstoff lediglich im gerade verwendeten Kanzerogenesetest nicht erkannt wurde. Eine Erleichterung des Krebsrisikos ist auf dieser Stufe sicher möglich, ein völliges Entfernen krebserregender Stoffe jedoch ebenso sicher einfach nicht machbar.

Wir versuchen daher an der nächstfolgenden Stufe anzusetzen. Es wurde oben dargelegt, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Stoffwechsel der Säugetiere zu reaktionsfreudigen Epoxiden umgewandelt werden, die dann spontan chemische Bindungen mit Zellbestandteilen eingehen. Es trifft generell auf chemische Kanzerogene zu, dass sie entweder bereits chemisch reaktiv

sind (eine relativ kleine Zahl) oder zu chemisch reaktiven Stoffwechselprodukten umgesetzt werden (eine grosse Zahl). Für viele (möglicherweise alle) dieser chemisch reaktionsfreudigen Stoffe existieren körpereigene Enzyme, die deren weitere Umwandlung bewirken können, bevor sich chemische Bindungen mit Zellbestandteilen bilden. Es sollte möglich sein, die Aktivität dieser Enzyme zu erhöhen («Aktivierung») oder ihre Herstellung zu beschleunigen («Induktion»). Dadurch sollte es möglich werden, die Konzentration dieser chemisch reaktionsfreudigen Stoffe in der Zelle wirkungsvoll zu erniedrigen.

Bei denjenigen chemisch reaktiven Stoffen, die erst in der Zelle gebildet werden, könnte auch versucht werden, ihre Konzentration durch Hemmung der Bildung zu erniedrigen. Dies ist jedoch deswegen nicht praktikabel, weil die dafür verantwortlichen Enzyme dringend benötigt werden, um diese und andere wenig wasserlöslichen Fremdstoffe in eine ausscheidbare Form überzuführen.

Ein In-vitro-System zur Abklärung der relativen Bedeutung verschiedener reaktiver Stoffwechselprodukte aromatischer Stoffe

Aromatische und olefinische Strukturelemente kommen in chemischen Stoffen sehr häufig vor. Als erstes haben wir uns auf diese Stoffklassen konzentriert. All diese Stoffe können im Säugetierstoffwechsel zu Epoxiden umgewandelt werden. Um die Gewebekonzentration dieser reaktionsfreudigen Epoxide gezielt zu erniedrigen, wurde zunächst erforscht, welches der verschiedenen Enzyme, die Epoxide umsetzen können, kritisch ist. Diese Untersuchungen wurden in einem auf die einzelnen Faktoren leicht überprüfbareren In-vitro-Modellsystem durchgeführt [8]. Dieses verwendet Rückmutation von Bakterien (*Salmonella typhimurium* his⁻-Mutanten [9]) als analytisches Werkzeug zur Feststellung von reaktiven Stoffen und Stoffwechselprodukten, die in der Lage sind, mit den genetischen Steuermolekülen der Zelle (DNS) in Wechselwirkung zu treten.

In diesem System wurden nun aus dem reaktionsträgen Vorläufer-

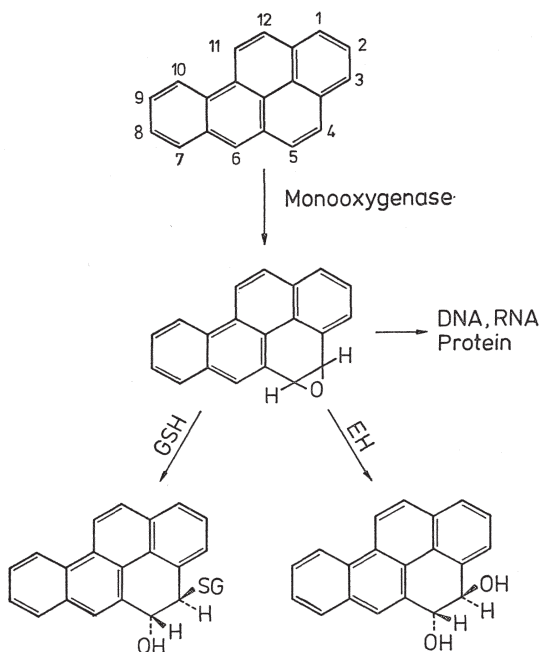


Abbildung 1: Bildung von Epoxiden aus aromatischen Stoffen und wichtigste Stoffwechselwege dieser Epoxide, gezeigt am Beispiel der 4,5-Doppelbindung des Benzo(a)pyrens. EH=Epoxidhydratase; GSH= Glutathion-S-Transferase; DNA, RNA, Protein=Irreversible chemische Bindung an diese Makromoleküle.

molekül (z. B. Benzo(a)pyren) durch Beifügen von stoffwechselaktiven Gewebepreparaten die Stoffwechselprodukte herstellt, die unter anderem auch die chemisch reaktiven Stoffwechselprodukte umfassen [8]. Dieses System wurde nun verwendet, um die Bedeutung einzelner Stoffwechselprodukte im Vergleich zur Gesamtheit der Stoffwechselprodukte und die Bedeutung einzelner Enzyme im Vergleich zur Gesamtheit der Enzyme zu untersuchen. Die Bedeutung mancher Enzyme konnte durch Entfernen und Beifügen der für die Wirksamkeit dieser Enzyme benötigten Kofaktoren (UDP-Glucuronyltransferasen, Sulfotransferasen, Glutathion-

S-Transferasen) studiert werden. Die übrigen mussten zu diesem Zweck in homogener Form isoliert werden, nämlich die Epoxidhydratase [10] (nicht abhängig von einem exogenen Kofaktor) und die Dihydrodioldehydrogenase [11] (vom gleichen Kofaktor abhängig wie das für die Bildung der reaktiven Stoffwechselprodukte benötigte Enzymsystem).

Verschiedenartige Situationen, bedingt durch multiple aktivierende Enzyme

Die Untersuchungen zeigten, dass aus polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (z. B. Benzo(a)pyren, Benz(a)anthracen) drei Gruppen von mutagen reaktiven Stoffwechselprodukten gebildet wurden: Einfache Epoxide [8, 12], Dihydrodiol-Epoxide [13] und Phenole [14]. Eine amerikanische Gruppe wies gleichzeitig mit den entsprechenden synthetischen Derivaten deren mutagene Eigenschaft nach [15]. Der relative Beitrag der Phenole zur Gesamtwirkung war unter allen Bedingungen gering. Der relative Beitrag der beiden anderen Gruppen hing hingegen von der Art der aktivierenden Enzyme ab.

Für die Aktivierung zu Epoxiden und zu Dihydrodiol-Epoxiden

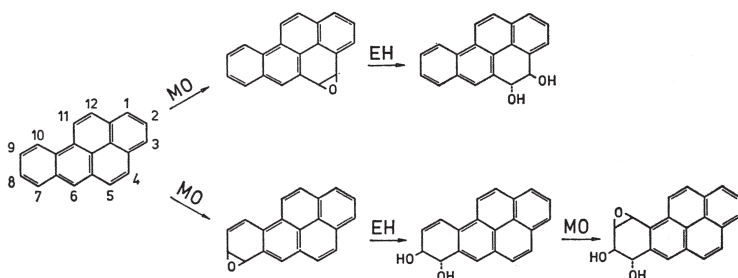


Abbildung 2: Beispielhaft zwei Prototypen von Stoffwechselwegen des Benzo(a)-pyrens: Inaktivierung des 4,5-Epoxids durch Epoxidhydratase (oben); Biosynthese des Vorläufers des besonders reaktiven 7,8-Dihydrodiol-9,10-Epoxids durch Epoxidhydratase (unten). MO = Monooxygenase; EH = Epoxidhydratase.

sind sogenannte mikrosomale Monooxygenasen verantwortlich [3 bis 7]. Dies ist eine Gruppe von mehreren Enzymen. Viele Fremdstoffe beeinflussen die Bildung dieser Enzyme und bewirken dadurch das Zustandekommen einer neuen Mischung dieser Enzyme. Wenn nun für die Bildung reaktiver Stoffwechselprodukte Leberpräparate von Mäusen verwendet wurden, die nicht vorbehandelt waren («Kontroll-Monooxygenase»), trugen einfache Epoxide am meisten zur mutagenen Gesamtwirkung bei [12]. Vorbehandlung von Tieren mit Phenobarbital führt zur Bildung einer neuen Mischung von Monooxygenaseformen. Phenobarbital wird als Prototyp für eine Wirkung verwendet, die auch durch eine Vielzahl anderer fettlöslicher Arzneimittel ausgelöst wird [16]. Auch nach dieser Vorbehandlung trugen einfache Epoxide am meisten zur mutagenen Gesamtwirkung bei [13].

Ganz anders war die Situation nach Vorbehandlung der Mäuse mit 3-Methylcholanthren. Dieser Stoff führt zur Bildung einer Gruppe von mikrosomalen Monooxygenasen, die sich stark von den übrigen Monooxygenasen unterscheiden, den sogenannten Cytochrom-P-448- und Cytochrom-P₁-450-abhängigen Monooxygenasen [17]. In dieser Stoffwechselsituation trugen Dihydrodiol-Epoxide am meisten zur mutagenen Gesamtwirkung bei [13].

Diese grundlegenden Unterschiede in der Zusammensetzung der mutagen reaktiven Stoffwechselprodukte erwiesen sich als ausschlaggebend für die Bedeutung verschiedener Enzyme in der Inaktivierung dieser reaktiven Stoffe. Wenn Leberpräparate von unbehandelten Mäusen («Kontroll-Monooxygenase») oder von Phenobarbital-vorbehandelten Mäusen («PB-Monooxygenase») verwendet wurden, stellte die Epoxidhydratase das wirksamste Schutz-enzym dar [12].

Wenn die Tiere hingegen mit 3-Methylcholanthren vorbehandelt waren, stellte keines der Enzyme, die Epoxide umwandeln können, einen merklichen Schutzmechanismus dar. Wir untersuchten daher, ob es möglich wäre, einen Schutz zu erzielen durch ein Enzym, das den Vorläufer der Dihydrodiol-Epoxide, die Dihydrodiole, auf einen anderen Stoffwechselweg lenkt. Von den verschiedenen En-

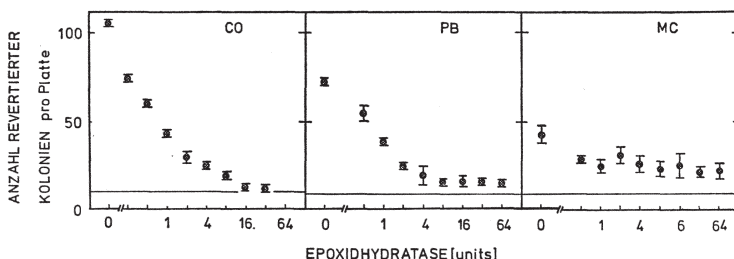


Abbildung 3: Einfluss der reinen Epoxidhydratase auf die Anzahl durch metabolisch aktiviertes Benzo(a)pyren revertierter Salmonella-typhimurium-TA 1537-Kolonien: Verschiedenartiges Verhalten in Abhängigkeit von dem zur metabolischen Aktivierung benützten Monooxygenasesystem. CO = Control = Lebermikrosomen von unbehandelten C3H-Mäusen; PB dasselbe nach Vorbehandlung der Tiere mit Phenobarbital; MC dasselbe nach Vorbehandlung mit 3-Methylcholanthren; Horizontallinien: Durchschnitt der Spontanmutationen.

zymen, die Dihydrodirole umwandeln, erwies sich die Dihydrodioldehydrogenase, die zu diesem Zweck in reiner Form isoliert worden war [11], als wirksam [18].

Gezieltes Eingreifen durch Modulationen der als kritisch erkannten Enzyme

Die Kenntnis des in verschiedenen Stoffwechselsituationen zur Entfernung der mutagen reaktiven Stoffwechselprodukte aromatischer Kohlenwasserstoffe kritischen Enzyms eröffnet nun die Möglichkeit gezielten Eingreifens. Versuche, die Epoxidhydratase zu induzieren, zeigten, dass dies tatsächlich mit einer ganzen Reihe von Stoffen möglich ist [19, 20] und dass das Ausmass dieser Induktion in verschiedenen Inzuchtmäusestämmen durch mehrere Stellen auf den genetischen Steuermolekülen der Zelle kontrolliert wird («polygenetische Kontrolle») [21]. Die Schwierigkeit bestand jedoch darin, dass alle Epoxidhydrataseinduktoren auch die Monooxygenase (verantwortlich für die Bildung von Epoxiden) mitinduzierten [20, 22]. Da umgekehrt alle Prototypen von Monooxygenaseinduktoren, die die Monooxygenase durch unterschiedliche Mechanismen induzieren, auch die Epoxidhydratase induzierten [20], kam

die Befürchtung auf, die beiden Systeme könnten unter gemeinsamer biosynthetischer Kontrolle stehen und eine Induktion ausschliesslich der Epoxidhydratase sei vielleicht unmöglich. Es wurde jedoch auch eine transplacentale Induktion der Epoxidhydratase in der Leber von Rattenföten beobachtet, deren Mütter mit Induktoren behandelt wurden [20]. Unter diesen Bedingungen war eine experimentelle Situation gefunden worden, in welcher die Induktion der Epoxidhydratase vollkommen von derjenigen der Monooxygenase getrennt war: Nach transplacentaler Behandlung mit 3-Methylcholanthren oder mit Benzo(a)pyren war ausschliesslich die fötale Monooxygenase induziert [20]. Es sollte daher prinzipiell auch möglich sein, einen Stoff zu finden, der nur die Epoxidhydratase induziert. Dies war zwar bedeutend schwieriger, weil die Monooxygenase ein ausserordentlich leicht induzierbares Enzymsystem darstellt. Schliesslich wurde ein solcher selektiver Epoxidhydrataseinduktor entdeckt [22, 23]. Dieser wird nun erlauben zu überprüfen, inwieweit die oben dargelegte im In-vitro-Mutagenesensystem erarbeitete Information auch für die kompliziertere Situation von Kanzerogenese im Gesamttier zutrifft.

Entwicklung von analogen Enzymmodulatoren für das in der zweiten Stoffwechselsituation als kritisch erkannte Enzym, die Dihydrodioldehydrogenase, ist in Arbeit.

Weitere Folgerungen von unmittelbar praktischer Bedeutung

Die Entwicklung solcher Enzymmodulatoren eröffnet Zugangsmöglichkeiten zur Unterbrechung der Kette von Ereignissen, die schliesslich zur Umwandlung einer normalen Zelle zu einer Krebszelle führt, und zwar auf der sehr frühen Stufe der Kontrolle der Konzentration reaktiver Stoffwechselprodukte. Die Untersuchung von Enzymen, die für den Stoffwechsel von krebserregenden Stoffen verantwortlich sind, bietet jedoch eine ganze Reihe von weiteren, in praktischer Hinsicht wichtigen Informationen:

Die Kombination der Kenntnis der wichtigen Stoffwechselprodukte, der für deren Konzentration kritischen Enzyme und der

Aktivität dieser Enzyme in verschiedenen Tierarten erlaubt eine rationalere Wahl einer Tierart für toxikologische Untersuchungen, unabhängig davon, ob grösste Ähnlichkeit mit dem Menschen oder ob grösste Empfindlichkeit gewünscht wird. Wo aus praktischen Gründen eine im Hinblick auf das oben Dargelegte besonders geeignete Tierart nicht verwendet werden kann, erlaubt die Kenntnis der unterschiedlichen Enzymaktivitäten in verschiedenen Tierarten eine rationale Beurteilung und Wertung der Versuchsergebnisse [24]. Die Kenntnis, wie die Struktur einer Substanz in Epoxidnähe beschaffen sein muss, damit das Epoxid von der Epoxidhydratase rasch inaktiviert werden kann, erlaubt eine rationalere Strukturplanung für solche Arzneimittel, die zur Erreichung des angestrebten Heilzweckes ein Strukturelement brauchen, das im Stoffwechsel epoxidiert wird [25, 26].

Um nicht durch die Betonung der praktischen Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse einen falschen Eindruck entstehen zu lassen, soll zum Schluss erwähnt werden, dass die dargelegten Untersuchungen als reine Grundlagenforschung mit ausschliesslich akademischem Interesse begonnen wurden, ohne dass zu Beginn die hier betonte praktische Bedeutung auch nur geahnt worden wäre. Daher wären diese Befunde in straff gelenkter und unmittelbar praktischen Zwecken dienender Forschung nicht erarbeitet worden. Straff gelenkte und direkt auf praktisch Verwertbares ausgerichtete Forschung kann Verbesserung von bereits Bestehendem in wirkungsvoller Weise erzielen. Im allgemeinen gelingt jedoch Vorstoss in Neuland in freier Forschung besser.

Danksagung

Der Autor dankt seinen Mitarbeitern für ihre unermüdliche Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk für finanzielle Unterstützung.

ZITIERTE LITERATURSTELLEN

- 1 Higginson, H.: Present trends in cancer epidemiology. Can. Cancer Conf. 8, 40 (1969).
- 2 Miller, J. A.: Carcinogenesis by chemicals: An overview. G. H. A. Clowes Memorial Lecture. Cancer Res. 30, 559 (1970).
- 3 Jerina, D. M.; Daly, J. W.; Witkop, B.; Zalzmann-Nirenberg, P.; Udenfriend, S.: 1,2-Naphthalene oxide as an intermediate in the microsomal hydroxylation of naphthalene. Biochemistry 9, 147 (1970).
- 4 Oesch, F.: Mammalian epoxide hydrases: Inducible enzymes catalyzing the inactivation of carcinogenic and cytotoxic metabolites derived from aromatic and olefinic compounds. Xenobiotica 3, 305 (1973).
- 5 Jerina, D. M.; Daly, J. W.: Arene oxides: A new aspect of drug metabolism. Science 185, 573 (1974).
- 6 Sims, P.; Grover, P. L.: Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. Advanc. Cancer Res. 20, 165 (1974).
- 7 Heidelberger, C.: Chemical carcinogenesis. Ann. Rev. Biochem. 44, 79 (1975).
- 8 Oesch, F.; Glatt, H. R.: Evaluation of the importance of enzymes involved in the control of mutagenic Metabolites. In: Screening Tests in Chemical Carcinogenesis (R. Montesano, H. Bartsch, L. Tomatis, eds.), International Agency for Research on Cancer, Lyon, 255 (1976).
- 9 Ames, B. N.; Lee, F. D.; Durston, W. E.: An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 782 (1973).
- 10 Bentley, P.; Oesch, F.: Purification of rat liver epoxide hydratase to apparent homogeneity. FEBS Letters 59, 291 (1975).
- 11 Bentley, P.; Vogel, K.; Platt, K.; Oesch, F.: Isolation of dihydrodiol dehydrogenase in homogeneous form. Eur. J. Biochem., submitted.
- 12 Oesch, F.; Bentley, P.; Glatt, H. R.: Prevention of benzo(a)pyrene induced mutagenicity by homogeneous epoxide hydratase. Int. J. Cancer 18, 448 (1976).
- 13 Bentley, P.; Oesch, F.; Glatt, H. R.: Dual role of epoxide hydratase in both activation and inactivation. Arch. Toxicol., 39, 65 (1977).
- 14 Glatt, H. R.; Oesch, F.: Phenolic benzo(a)pyrene metabolites are mutagens. Mutation Res. 36, 379 (1976).

- 15 Wislocki, P. G.; Wood, A. W.; Chang, R. L.; Levin, W.; Yagi, H.; Hernandez, O.; Dansette, P. M.; Jerina, D. M.; Conney, A. H.: Mutagenicity and cytotoxicity of benzo(a)pyrene arene oxides, phenols quinones and dihydrodiols in bacterial and mammalian cells. *Cancer Res.* 36, 3350 (1976).
- 16 Conney, A. H.; Lu, A. Y.; Levin, W.; Somogyi, A.; West, S.; Jacobsen, M.; Ryan, D.; Kuntzman, R.: Effect of enzyme inducers on substrate specificity of the cytochrome P-450's. *Drug Metabolism Disposition* 1, 199 (1973).
- 17 Nebert, D. W.; Felton, J. S.: Evidence for the activation of 3-methylcholanthrene as a carcinogen in vivo and as a mutagen in vitro by P₁-450 from inbred strains of mice. Cytochromes P-450 and b₅. (D. Y. Cooper, O. Rosenthal, R. Snyder, C. Witmer, eds.) Plenum Publishing Corporation, New York, 127 (1976).
- 18 Oesch, F.; Vogel, K.; Glatt, H. R.: Prevention of the cytochrome P₁-450 produced benzo(a)pyrene mutagenicity by homogeneous dihydrodiol dehydrogenase. *Int. J. Cancer*, in press.
- 19 Oesch, F.; Jerina, D. M.; Daly, D. W.; Rice, J. M.: Induction, activation and inhibition of epoxide hydase: An anomalous prevention of chloro-benzene-induced hepatotoxicity by an inhibitor of epoxide hydase. *Chem.-Biol. Interactions* 6, 189 (1973).
- 20 Oesch, F.: Differential control of rat microsomal "aryl hydrocarbon" monooxygenase and epoxide hydratase. *J. Biol. Chem.* 251, 79 (1976).
- 21 Oesch, F.; Morris, N.; Daly, J.; Gielen, J.; Nebert, D.: Genetic expression of the induction of epoxide hydase and aryl hydrocarbon hydroxylase activities in the mouse by phenobarbital or 3-methylcholanthrene. *Mol. Pharmacol.* 9, 692 (1973).
- 22 Schmassmann, H. U.; Sparrow, A.; Platt, K.; Oesch, F.: Epoxide hydratase and benzo(a)pyrene monooxygenase activities in liver, kidney and lung after treatment of rats with epoxides of widely varying structures. *Biochem. Pharmacol.*, submitted.
- 23 Schmassmann, H. U.; Oesch, F.: Trans-stilbene oxide: A selective inducer of rat liver epoxide hydratase. *Mol. Pharmacol.*, submitted.
- 24 Oesch, F.; Raphael, D.; Schwind, H.; Glatt, H. R.: Species differences in activating and inactivating enzymes related to the control of mutagenic metabolites. *Arch. Toxicol.*, 39, 97 (1977).
- 25 Oesch, F.: Purification and specificity of a microsomal human epoxide hydratase. *Biochem. J.* 139, 77 (1974).
- 26 Oesch, F.: Metabolic transformation of clinically used drugs to epoxides: New perspectives in drug-drug interactions. *Biochem. Pharmacol.* 25, 1935 (1976).

*Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen
der Schriftenreihe*

Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta

Heft Nr. 1:

Vorwort von Bundesrat Dr. Hans Hürlimann
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta
Übersicht über die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Ehrentafel der Preisträger

Heft Nr. 2:

Preisverleihung 1974
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Urs A. Meyer:
«Klinische Pharmakologie – eine Herausforderung für
interdisziplinäre Zusammenarbeit»

Heft Nr. 3:

Preisverleihung 1975
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Hans Bürgi:
«Die Bekämpfung des Kropfes in der Schweiz.
Ein Beispiel der Zusammenarbeit zwischen Grundlagen-
wissenschaftlern, Klinikern und Behörden»

Heft Nr. 4:

Cérémonie de remise du prix 1976
Exposé du Dr Rui C. de Sousa, sur le thème:
«La membrane cellulaire: une frontière entre deux mondes»

