

Andreas Johannes Kirsner
Dr. med.

Metabolic Targeting: Selektive Radiosensibilisierung in Tumorzellen durch Dichloracetat in vitro

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. Klaus-Josef Weber

Die Mehrheit aller Tumoren weisen uniform einen aberranten Glukosemetabolismus auf. Das Enzym Pyruvatdehydrogenase-Kinase, welches in Tumorzellen verstärkt exprimiert ist, inaktiviert das Enzym Pyruvatdehydrogenase durch Phosphorylierung und inhibiert dadurch die Konversion von Pyruvat zu Acetyl-CoA und somit die Verbindung zwischen Glykolyse und oxidativer Phosphorylierung. Resultat dieses tumorspezifischen Remodelings ist die als Warburg-Effekt bezeichnete, sogenannte „aerobe Glykolyse“, welche nachweislich mit Apoptoseresistenz assoziiert ist und durch Stoffwechselintermediate für ein die Tumorphiliferation förderndes intra- und extrazelluläres Mikromilieu sorgt.

Das Molekül Dichloracetat (DCA) interferiert in das tumorspezifische Remodeling durch Inhibition der Pyruvatdehydrogenase-Kinase. Die dadurch aktivierte Pyruvatdehydrogenase restrukturiert den Glukosemetabolismus durch Aktivierung der oxidativen Phosphorylierung mit der Möglichkeit der mitochondrial vermittelten Apoptoseinduktion.

In Normalgewebszellen mit primär funktionalem mitochondrialem Glukosemetabolismus zeigt DCA hingegen keine Wirkung. DCA imponiert somit durch tumorspezifisches Metabolic Targeting.

In dieser Arbeit wurden zwei Tumorzelllinien (LN18 und WIDR) und drei Normalgewebszelllinien (MRC5, HUVEC und TK6) verwendet.

Es konnte gezeigt werden, dass DCA nach singulärer Applikation in Abhängigkeit von der Dosis antiproliferativ auf das Tumorzellwachstum wirkt. Das Pharmakon interferierte bei den verwendeten DCA-Standardkonzentrationen von 100 μ M und 1000 μ M nicht in den Zellzyklus von Tumorzellen und Normalgewebszellen. Singulär appliziert zeigte DCA im Western Blot eine marginale Aktivierung der Caspase-3, die aber für die Induktion des Zelltods nicht suffizient scheint. Dieses Resultat wird dadurch bestätigt, dass DCA-behandelte Proben keine signifikant erhöhten Apoptoseraten jeweils morphologisch in der DAPI-Kernfärbung und im Sub-G1 Anteil in der Durchflusszytometrie zeigten.

In Kombination mit ionisierender Strahlung wirkte DCA radiosensibilisierend und zeigte durch Ergebnisse im Western Blot, in der Durchflusszytometrie und in der Methode der DAPI-Kernfärbung eine signifikante Steigerung der strahleninduzierten Apoptoserate spezifisch in Tumorzellen. Im Klonogenen Assay war nur in Tumorzellen eine durchgehend gesteigerte, meist signifikante Reduktion des zellulären Überlebens im Vergleich zu singulär bestrahlten Kontrollen detektierbar. Bei fraktionierter Bestrahlung zeigten DCA-behandelte Tumorzellen für jede kumulative Bestrahlungsdosis ein signifikant geringeres Überleben.

Klinisch findet DCA als Medikament zur Behandlung hereditärer Mitochondriopathien und Laktazidosen seit über 20 Jahren Anwendung. DCA-assoziierte periphere Neuropathien werden als hauptsächliche Nebenwirkung beschrieben. Verglichen mit konventionellen Chemotherapeutika in der Tumorbehandlung zeigt DCA bei chronischer Applikation jedoch eine relativ niedrige Toxizität.

Es kann subsummiert werden, dass DCA in Kombination mit ionisierender Strahlung durch Induktion von Radiosensibilisierung die strahleninduzierte Apoptoserate in Tumorzellen signifikant steigert und Zellproliferation von Tumorzellen inhibiert. Die relativ niedrige

Toxizität und fehlende Apoptoseinduktion in Normalgewebszellen unterstreichen den tumorspezifischen Wirkmechanismus von DCA durch Metabolic Targeting. Mit diesen rationalen Aspekten ist DCA ein vielversprechendes Pharmakon für neue und gezielte Therapieansätze in der Tumorbehandlung und bedarf weiterer präklinischer und klinischer Studien zur Evaluation.