

Jana Tabea Eissele

Dr. med.

Etablierung eines Mausmodells zur Untersuchung der Wirksamkeit von Salinomycin im kolorektalen Karzinom in vivo

Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexis Ulrich

Das ursprünglich in der Tiermast verwendete Polyether-Antibiotikum Salinomycin entwickelte sich in den letzten Jahren zu einem vielversprechenden Kandidaten der zukünftigen Tumortherapie. Seine grundsätzliche Wirksamkeit konnte bereits an vielen Krebsentitäten unter Beweis gestellt werden. Insbesondere die Wirksamkeit gegen Tumorstammzellen prädestiniert für den Einsatz der Substanz als Chemotherapeutikum. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit von Salinomycin auf Zelllinien des kolorektale Karzinoms und in vitro im Tierexperiment bei Mäusen untersucht.

Im Zellexperiment wurden Dosierungen von 1µM bis 10µM Salinomycin und die Kombination von Salinomycin mit dem Chemotherapeutikum 5-FU an den beiden murinen kolorektalen Zelllinien CT26 und MC38 getestet. Es wurden Experimente zur Zellproliferation, -migration und -invasion durchgeführt. Außerdem wurde die Wirkung auf den Zellzyklus und die Apoptoserate bestimmt.

Im Tierexperiment wurde ein syngenes orthotopes Tumormodell verwendet. Eine Woche nach Tumorinduktion wurden die Tiere entweder mit Salinomycin, 5-FU, Salinomycin und 5-FU oder der Trägersubstanz über zwei Wochen behandelt. Anschließend wurden das Tumolvolumen ermittelt und die feingeweblichen Veränderungen der Tumore mit konventioneller Histologie und Fluoreszenzmikroskopie ausgewertet.

In den Experimenten mit den Zelllinien CT26 und MC38 konnte gezeigt werden, dass Salinomycin die Zellproliferation, -migration und -invasion signifikant im Vergleich zur Kontrolle hemmen konnte und die Apoptoserate erhöhte. Ein eindeutiger Einfluss auf den Zellzyklus konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. In den Zellexperimenten stellte sich Salinomycin alleine und auch in der Kombination mit 5-FU als überwiegend wirksamer als die Monotherapie mit 5-FU heraus.

Im Tierexperiment konnte die Wirksamkeit aus den Zellexperimenten in vivo bestätigt werden. Salinomycin reduzierte das Tumolvolumen im Vergleich zur Kontrolle um die Hälfte. Außerdem wurde auch im Tierversuch die Apoptoserate im Gewebe erhöht nachgewiesen. Die Kombinationstherapie aus Salinomycin und 5-FU war jedoch nicht wirksamer als die jeweilige Monotherapie.

Die Ergebnisse unserer Arbeit sind weitgehend kongruent mit der Datenlage aus der Literatur zur Wirksamkeit von Salinomycin auf Tumorzellen verschiedener Entitäten. Die Substanz stellt damit einen hoffnungsvollen Ansatz zum künftigen Einsatz in der Tumortherapie dar. Vor dem Einsatz in klinischen Studien müssen jedoch umfangreiche weitere Untersuchungen

zu Dosierung und Nebenwirkungen stattfinden und die Veränderungen auf zellulärer Ebene genauer erforscht werden.