

Rokas Račkauskas

Dr. med.

Impact of sulforaphane on cholangiocellular carcinoma under cisplatin-based chemotherapy

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Schemmer, MBA

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein großes Gesundheitsproblem mit okkultem klinischem Erscheinungsbild und verzögerter Diagnose, was zu einer schlechten Prognose führt. Eine chirurgische Resektion ist nur eine heilbare Option, obwohl das 5-Jahres-Überleben bis zu 40% beträgt. Die kurative Resektion ist nur bei 30% aller Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom möglich; andere werden systemisch behandelt. Cisplatin und seine Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Gemcitabin werden häufig zur Behandlung von cholangiozellulärem Karzinom eingesetzt. Der Erfolg einer Chemotherapie ist jedoch aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen, allgemeiner Toxizität und Sepsis aufgrund von Cholangitis begrenzt. Daher müssen neue Arzneimittelkombinationen untersucht werden, um eine höhere Wirksamkeit zu erzielen und die Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu verringern. Sekundäres Pflanzenstoff Sulforaphan ist aufgrund seiner Fähigkeit, Chemoresistenz entgegenzuwirken, ein vielversprechender Kandidat für die Kombinationstherapie. Pharmakokinetische Studien von Sulforaphan bei Tieren und Menschen zeigen eine gute Nahrungsaufnahme und eine hohe intrazelluläre Akkumulation. Klinische Studien bestätigen, dass Sulforaphan bei Patienten mit verschiedenen Krebsarten sicher und gut verträglich ist.

1. Hier wurde erstmals eine Kombinationsbehandlung von Sulforaphan und Cisplatin an cholangiozellulären Karzinomzelllinien getestet. Es gibt signifikante

Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie von Sulforaphan mit Cisplatin die Zellviabilität von cholangiozellulären Karzinomzellen im Vergleich zur Einzeltherapie zeitabhängig synergistisch verringerte.

2. Mit Hilfe der Durchflusszytometrie konnte bereits gezeigt werden, dass der Verlust der Zellvitalität von cholangiozellulären Karzinomzellen durch Apoptose verursacht wird. Durch die Western Blot Analyse wird bestätigt, dass die Apoptose in der kombinierten Behandlungsgruppe über den intrinsischen Weg moduliert wird.
3. Die Menge an platinierter DNA, die für eine erhöhte Apoptose verantwortlich sein könnte, wurde durch Sulforaphan in beiden cholangiozellulären Karzinomzelllinien nicht verändert. Eine erhöhte zelluläre GSH-Akkumulation unter kombinierter Behandlung zeigte, dass andere Mechanismen an der Vermittlung der Apoptose beteiligt sind.
4. Die Western-Blot-Reihe bestätigte, dass eine erhöhte Apoptose durch Sulforaphan durch Herunterregulation von antiapoptotischen Proteinen moduliert wird, die ansonsten durch Cisplatin hochreguliert wird.

Diese Daten legen nahe, dass Sulforaphan-reiche Verbindungen die Wirksamkeit von Cisplatin gegen cholangiozelluläres Karzinom erhöhen können. Folglich kann Sulforaphan in Kombination mit einer Chemotherapie verwendet werden, um die klinischen Ergebnisse zu verbessern, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Die klinischen Studien mit Sulforaphan und Cisplatin können zur weiteren Forschung durchgeführt werden.