

Luca Steffen
Dr. med.

Einfluss von Salinomycin auf die mitochondriale Funktion von humanen kolorektalen Tumorzellen

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Klose

Salinomycin ist ein Polyether-Antibiotikum, das als eine kaliumselektive Ionophore in Zellwänden fungieren kann. In einer groß angelegten Studie, die zum Ziel hatte, selektive Inhibitoren von Krebsstammzellen zu identifizieren, wurde die Wirksamkeit von Salinomycin gegen ebendiese festgestellt. Obwohl viele pharmakologische Effekte von Salinomycin beschrieben wurden, ist ein übergeordneter Wirkmechanismus, der diesen zugrunde liegt noch nicht identifiziert. In dieser Promotionsarbeit wurde deshalb die Wirkung von Salinomycin auf die mitochondriale Funktion von kolorektalen Karzinomzellen untersucht, wodurch wichtige Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus von Salinomycin gezogen werden konnten. Im ersten Abschnitt konnte nachgewiesen werden, dass Salinomycin die Viabilität und die Proliferation der verwendeten Tumorzellen signifikant senkt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Salinomycin die Apoptoserate steigt. Im darauffolgenden Teil wurde untersucht, wie sich Salinomycin auf die allgemeine mitochondriale Integrität der Zellen auswirkt. Hierzu wurde das mitochondriale Membranpotential, die Spiegel reaktiver Sauerstoffspezies und allgemeine Parameter der mitochondrialen Schädigung untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass Salinomycin einerseits das Membranpotential, welches unter anderem zur oxidativen Phosphorylierung benötigt wird, stört und die Spiegel reaktiver Sauerstoffspezies dosisabhängig signifikant erhöht werden. Außerdem konnte eine ausgeprägte Zunahme dysfunktionaler Mitochondrien nach der Behandlung mit Salinomycin beobachtet werden. Da eine zentrale Funktion der Mitochondrien die Versorgung der Zelle mit Energieäquivalenten ist, wurde weiterhin die mitochondriale Energieproduktion nach Behandlung mit Salinomycin untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Salinomycin die ATP-Produktion signifikant senkt. Im vierten Teil der Experimente wurden spezielle mitochondriale Prozesse untersucht. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die Enzymaktivität von Komplex II der Atmungskette durch Salinomycin nahezu vollständig zum Erliegen kommt, wobei andere Enzyme der Energiegewinnung weitgehend unaffektiert blieben. Zum Abschluss wurden einige Gene von Enzymen aus dem Stoffwechsel reaktiver Sauerstoffspezies auf ihre Expression hin untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass nach Behandlung mit Salinomycin die Superoxiddismutase 1 (SOD1) und die Glutathion-S-Transferase kappa 1 (GSTK1) in ihrer Expression deutlich erniedrigt waren. In Zusammenschau der Ergebnisse konnte also nachgewiesen werden, dass nach einer Behandlung mit Salinomycin die mitochondriale Integrität soweit gestört ist, dass es schließlich zum massiven Zelluntergang kommt. Dies hilft einerseits dabei, Salinomycin als vielversprechendes Medikament besser zu verstehen. Andererseits können durch die Ergebnisse aber auch wichtige Rückschlüsse auf die Möglichkeiten der Therapien von CSC gezogen werden, deren Behandlung und damit Prävention von Rezidiven in der Krebstherapie eine Herausforderung der heutigen Medizin darstellen. Für die Translation dieser Ergebnisse in

die Klinik sollten die erhobenen Daten durch in vivo Experimente und durch Experimente an primären Stammzellen bestätigt werden. Außerdem bleibt es eine Herausforderung aktueller Forschung Nebenwirkungen durch den klinischen Einsatz von Salinomycin zu reduzieren, um die therapeutischen Effekte in der Krebstherapie nutzen zu können.