

Liping Bai

Dr. med.

Improved therapeutic effect of tumour treating fields upon combination with mild hyperthermia in pancreatic cancer

Fach/Einrichtung: Chirurgische

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr

TTFields bieten eine neuartige Strategie für die PDA-Behandlung und es wurde nachgewiesen, dass TTFields die Vitalität und Klonogenität von Pankreaskrebszellen hemmen kann. Die Hyperthermie wurde als adjuvante Therapie zur Behandlung verschiedener Krebsarten bereits in der klinischen Praxis eingesetzt. Über beide Therapiemethoden wurde in früheren Studien berichtet, jedoch gab es bisher keine Studie über die Therapie von PDA-Zelllinien mit TTFields in Kombination mit milder Hyperthermie. In meiner Dissertation habe ich die Anti-Tumor-Wirkung von TTFields in Kombination mit Hyperthermie in PDA-Zelllinien in vitro untersucht und versucht, einen möglichen molekularen Wirkmechanismus zu bestimmen. Die funktionellen Studien wurden mit Hilfe von MTT-Test, Kolonie- und Sphäroid-Bildungstests, Migrations-Test, Western Blot und FACS-Analyse durchgeführt. Für genetische Tests wurde die RNA aus PDA-Zellen nach der Behandlung mit TTFeldern in Kombination mit Hyperthermie isoliert, es gab eine bioinformatische Auswertung, eine in silico-Analyse und die Ergebnisse wurden mit qRT-PCR bestätigt. Die Ergebnisse zeigten, dass TTFields in Kombination mit Hyperthermie die Vitalität von PDA-Zellen in vitro signifikant verringerten, dass aber die nicht-malignen Pankreas Zellen bei der gleichen Therapie deutlich geringer geschädigt wurden. Darüber hinaus wurden durch die Kombinationsbehandlung die Stammzeleigenschaften der Pankreaskrebszellen in vitro stark verändert, sodass eine starke Reduktion der Kolonie- bzw. Sphäroid-Bildung in 1. und 2. Generation beobachtet wurde. Ich konnte ebenfalls zeigen, dass durch die Behandlung mit TTFields in Kombination mit Hyperthermie keine Apoptose hervorgerufen wurde, es jedoch zu einem Stillstand im Zellzyklus und zur Autophagie kam. Diese Therapiewirkungen führten zum Stillstand der Proliferation oder zum Zelltod. Meine Ergebnisse deuten darauf hin, dass es Kombinationseffekte zwischen leichter Hyperthermie und TTFields geben muss, um Autophagieprozesse auszulösen und genetische Veränderungen in den intrazellulären Signalpfaden des Zellzyklus und der DNA-Reparatur zu ermöglichen. Aufgrund der genetischen Veränderungen vermute ich, dass die schädliche Wirkung der Kombinationsbehandlung auf ein Übersprechen zwischen den Signalwegen der Autophagie und dem Pfad zur Reparatur der DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) basiert. Sollten sich die In-vitro-Ergebnisse in vivo bestätigen lassen, so könnten TTFields in Kombination mit leichter Hyperthermie ein vielversprechender Ansatz sein, um Therapieeffektivität zu verbessern und gleichzeitig die Toxizität für Patienten zu erniedrigen. In Zukunft könnte die neuartige Kombination von TTFields und Hyperthermie eine optionale therapeutische Strategie für Bauchspeicheldrüsenkrebs sein.