

Xuefeng An

Dr. med.

**$\alpha$ -Lipoic acid prevents side effects of therapeutic nanosilver without compromising cytotoxicity in pancreatic cancer**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

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

Das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC) ist eine der aggressivsten häufigen bösartigen Erkrankungen, und eine bessere therapeutische Wirksamkeit ist dringend erforderlich. Zahlreiche neuere, experimentelle Studien beschreiben Silber-Nanopartikel (AgNPs), auch bekannt als kolloidales Silber, als wirksame Antitumormittel. Silber wird seit dem Altertum wegen seiner antimikrobiellen Eigenschaften verwendet. Heute wird Silber in Wundverbänden, Kathetern, Stents und Implantaten klinisch eingesetzt. Die Nebenwirkungen schränken jedoch seine systemische therapeutische Anwendung bei Krebs ein. In dieser Studie habe ich untersucht, ob das natürliche Antioxidans  $\alpha$ -Liponsäure diese Nebenwirkungen von AgNPs bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs verhindern könnte.

Ich stellte die Hypothese auf, dass die posttherapeutische Chelatisierung von AgNPs durch das natürlich vorhandene Antioxidans  $\alpha$ -Liponsäure Nebenwirkungen verhindern könnte. Ich synthetisierte AgNPs mit einem Ionic-Pulser® Pro Silbergenerator, Silberelektroden und Bidest und bestimmte die Konzentration durch induktiv gekoppeltes Plasma - optische Emissionsspektrometrie. Die Wirkung von  $\alpha$ -Liponsäure auf die Zytotoxizität von AgNPs wurde in vier etablierten humanen PDAC-Zelllinien und zwei nicht bösartigen, primären Zelllinien mittels MTT, FACS-Analyse, TEM, Western Blot, Bioinformatik, In-vivo-Xenotransplantation und Immunhistochemie untersucht.

Die Lebensfähigkeit aller untersuchten PDAC-Zellen wurde 24 Stunden nach der Behandlung mit AgNPs fast vollständig aufgehoben, während nicht bösartige Pankreas-Gangzellen und Stellate Leberzellen weitgehend widerstanden.  $\alpha$ -Liponsäure verhinderte die AgNP-induzierte Zytotoxizität bei nicht-malignen Zellen, nicht aber bei PDAC-Zellen, was auf die höhere Empfindlichkeit maligner Zellen gegenüber der Silber-induzierten Zytotoxizität zurückzuführen sein könnte. Ich fand auch heraus, dass  $\alpha$ -Liponsäure Komplexe mit Silber-Nanopartikeln und -Ionen bildet und die silberinduzierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und mitochondrialer Schäden reduziert, während die hohe Zytotoxizität von Nanosilber für Bauchspeicheldrüsenkrebszellen erhalten blieb. *In vivo* verringerten AgNPs das Wachstum von Tumor-Xenografts, und die gleichzeitige Behandlung mit  $\alpha$ -Liponsäure schützte Hühnerembryonen vor AgNP-induzierten Leberschäden.

Die obigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass  $\alpha$ -Liponsäure die AgNP-induzierten Nebenwirkungen stark reduziert, ohne die therapeutische Wirksamkeit zu schwächen. Diese Daten sind vielversprechend und deuten auf eine erfolgreichere Therapie für Bauchspeicheldrüsenkrebs und andere Tumorarten durch die komplementäre Behandlung mit Silber-Nanopartikeln bei gleichzeitiger Gabe von  $\alpha$ -Liponsäure in der Zukunft hin.