

Tobias Georg Wagner
Dr. med.

Das Polyether-Antibiotikum Salinomycin hemmt das Wachstum von Primärkulturen kolorektaler Karzinome und induziert Apoptose

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Das Ziel dieser Arbeit war, die Wirksamkeit von Salinomycin auf kolorektale Karzinome in einem realitätsnahen, präklinischen Modell zu untersuchen. Zur Wirksamkeitstestung wurden aus kolorektalen Karzinomen von zwei unterschiedlichen Patienten gewonnene Primärkulturen, mit einem hohen Anteil an Tumorstammzellen, aus denen sich die Primärkulturen heraus entwickelt haben, in den Untersuchungen verwendet. Gewerblich vertriebene Kulturen von kolorektalen Karzinomzellen, haben nicht die gleichen Eigenschaften wie direkt aus dem Patienten gewonnene Zellkulturen und bieten eine weniger realistische Abbildung der Tumorsituation eines Patienten. Die Untersuchung gibt also ein realistisches Modell der Tumorthherapie in einer in vitro Untersuchung mit Zellkulturen wieder.

Die phänotypische Betrachtung der Effekte auf die Zellkulturen in Form des Sphäroidformations-Assays als Schlüsseluntersuchung konnte zeigen, dass Salinomycin aber nicht 5-FU die Fähigkeit zur erneuten Ausbildung von Tumor-Sphäroiden vermindert oder gänzlich aufheben kann. Die Sphäroidformation ist ein klassisches Modell zur Beschreibung von Stammzeleigenschaften von Tumorzellen, die zur Metastasierung und Rezidivbildung sowie zur Immunität gegen unterschiedliche Therapieformen führen.

In folgenden Untersuchungen wurden die Auswirkungen von Salinomycin auf unterschiedliche Zellpopulationen innerhalb der Zelllinien, den Zellzyklus, die Apoptoserate sowie die Wirkungsweise von Salinomycin durch seine Veränderungen des Wnt-Signalwegs untersucht.

Es zeigte sich eine heterogene Auswirkung von Salinomycin auf den Zellzyklus der Tumorzellen, was sich mit vorangegangenen Publikationen in den Ergebnissen deckt.

Im kurzfristigen Zeitverlauf konnte keine Reduktion der CD44, CD133 und EpCAM positiven Zellpopulation gezeigt werden. Im längerfristigen Zeitverlauf jedoch, konnte die CD133 positive Zellpopulation durch Salinomycin selektiv und signifikant im Vergleich zu 5-FU gesenkt werden. CD133 ist ein wichtiger Oberflächenmarker in der Charakterisierung von Zellen mit Stammzeleigenschaften in kolorektalen Karzinomen.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass Salinomycin die Zellviabilität signifikant vermindert und die Apoptoserate in den Zellkulturen konzentrationsabhängig signifikant erhöht und damit auch zu einer wirksamen Verminderung von Tumorstammzellen führt.

Die Untersuchungen zur Auswirkung auf den Wnt-Signalweg konnten zeigen, dass Salinomycin die Transkription einiger Wnt-Gene sowie die Proteinexpression von

Schlüsselproteinen des Wnt-Signalwegs hemmt. Eine Wirkungsweise durch Interaktion mit dem Wnt-Signalweg und seinen Liganden, ist somit in den Primärkulturen klar gezeigt.

Salinomycin und seine Analoga haben das Potential, bei bislang wenig bekannten Nebenwirkungen, potente Chemotherapeutika zur Behandlung von kolorektalen Karzinomen zu werden und spezifisch gegen Tumorstammzellen zu wirken.

Salinomycin verringert die Zellviabilität, steigert die Apoptoserate, senkt die CD133+ Zellpopulation, verringert die Aktivität des Wnt-Signalwegs und hemmt die Sphäroidformation, eine zentrale Fähigkeit von Tumorstammzellen, die zur Erneuerung und zum Erhalt eines Karzinoms notwendig ist. Dies konnte in den hier durchgeführten Untersuchungen, mit Primärkulturen von kolorektalen Karzinomen gezeigt werden.