

Zusammenfassung

Arsalie Céline Liana Preißendörfer Charrier

Untersuchung zur Wirksamkeit von Salinomycin auf das Wachstum primärer kolorektaler Karzinom-Stammzellen in vivo

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Klose

Salinomycin ist ein Polyether-Antibiotikum, das seit seiner Erstbeschreibung in den 1970er Jahren einen weit verbreiteten Einsatz in der Tierzucht fand. Es wirkt als Ionenaustauscher kokzidiostatisch und erhöht die Futtereffizienz in der Schweine- und Rinderzucht. Im Jahre 2009 wurde eher zufällig entdeckt, dass Salinomycin spezifisch in der Lage ist, Tumorstammzellen abzutöten. Dies wurde in diversen soliden und nicht-soliden Tumorentitäten nachgewiesen. Der molekulare Wirkmechanismus von Salinomycin ist dabei noch weitestgehend unverstanden.

In diesem Forschungsvorhaben soll die Wirksamkeit von Salinomycin in primären humanen kolorektalen Karzinom-Stammzellen in einem Mausmodell untersucht werden. Dafür werden die beiden Zelllinien HD1495 und HD1509 verwendet. Beide Zelllinien wurden von Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastasierung isoliert. Aus Voruntersuchungen ist uns bekannt, dass Salinomycin in diesen Tumorstammzellen Apoptose induziert und somit das Wachstum der Zellen inhibiert. Diese in vitro gewonnenen Ergebnisse sollen nun in einem Tiermodell verifiziert werden. Dafür sollen HD1495 und HD1509-Zellen subcutan in die Flanke von immunkompromittierten Nod/Scid-Mäusen injiziert und so ein Tumorwachstum induziert werden. Die Tiere werden nach einem adäquaten Tumorwachstum anschließend mit Salinomycin oder einer Kombination aus den zur Behandlung des kolorektalen Karzinom verbreitet eingesetzten Chemotherapeutika 5-Fluoruracil, Folsäure und Oxaliplatin über 3 Wochen behandelt. Anschließend werden die Tumoren aufgearbeitet und insbesondere immunhistochemisch das Ausmaß der Apoptose-Induktion in vivo untersucht.

Mit den Ergebnissen dieser Dissertation könnte ein wichtiger Beitrag für die Implementierung einer prä-klinischen Studie mit Salinomycin geleistet werden, sofern sich eine Überlegenheit

einer Behandlung mit Salinomycin im Vergleich zu gängigen Chemotherapie in vivo sowie der molekulare Wirkmechanismus in Tumorstammzellen nachweisen lässt.