

Beurteilung verschiedener Kinase-Inhibitoren in Kombination mit Wasserstoffperoxid in kolorektalen Karzinomzellen

Freund E^{1,2}, Bekeschus S², Liedtke KR¹, Heidecke CD¹, Partecke LI¹,

1 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsmedizin Greifswald

2 Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie (INP), ZIK-PRE, Greifswald

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung
Fördernummer:
03Z22DN11

Kontakt: eric.freund@inp-greifswald.de

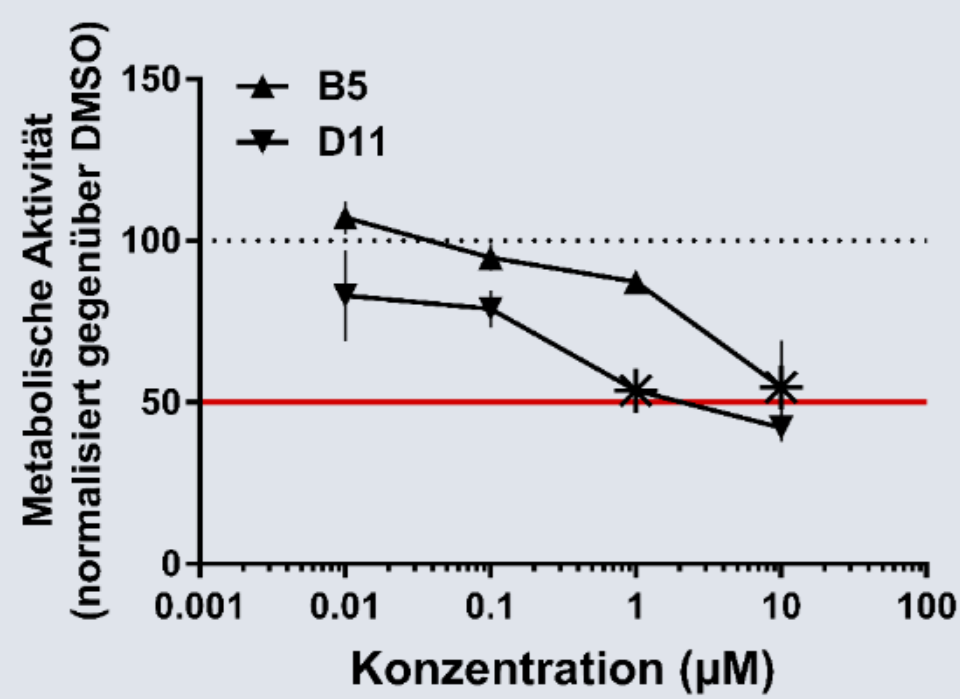
HINTERGRUND

Diffuse Metastasierung von fortgeschrittenen Gastrointestinalen Tumoren, wie dem kolorektalen Karzinom, stellt immer noch eine große medizinische Herausforderung dar. Aktuelle Therapieoptionen sind Bestrahlung und/oder intraperitoneale Hitze-induzierte Chemotherapie (HIPEC), die jedoch oft nur einen geringen Therapeutischen Effekt zeigen [1]. Häufig werden pathogene Merkmale der Tumoren, wie dysreguliertes Wachstum, durch Signalwege, bei denen Kinasen eine große Rolle spielen, vermittelt [2]. In dieser Studie wurde eine Substanzbibliothek mit 82 verschiedenen Kinase-Inhibitoren untersucht. Ziel dieses Screenings war es, diejenigen Inhibitoren zu finden, die in Kombination mit einer Induktion von oxidativen Stress (durch Wasserstoffperoxid), einen starken toxischen Effekt auf Krebszellen besitzen.

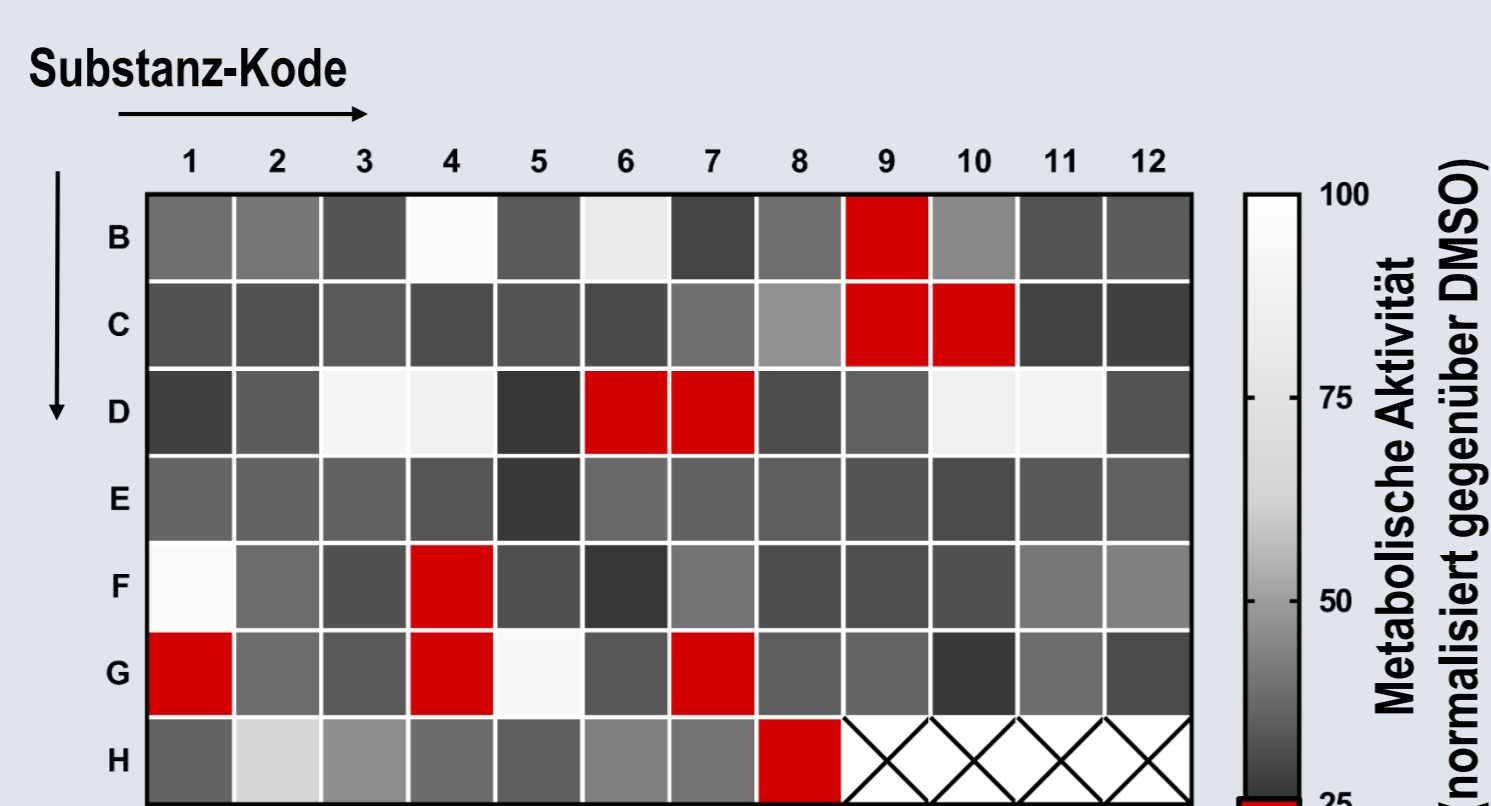
[1] Sartore-Bianchi (2016) *Annals of Oncology*; [2] Salomon (1995), *Critical Reviews in in Oncology/Hematology*

Legende: B9: Lavendustin A, D7: GF109203X, G4: ZM449829, H8: Rapamycin, H₂O₂: Wasserstoffperoxid, R10F: Zellkulturmedium;

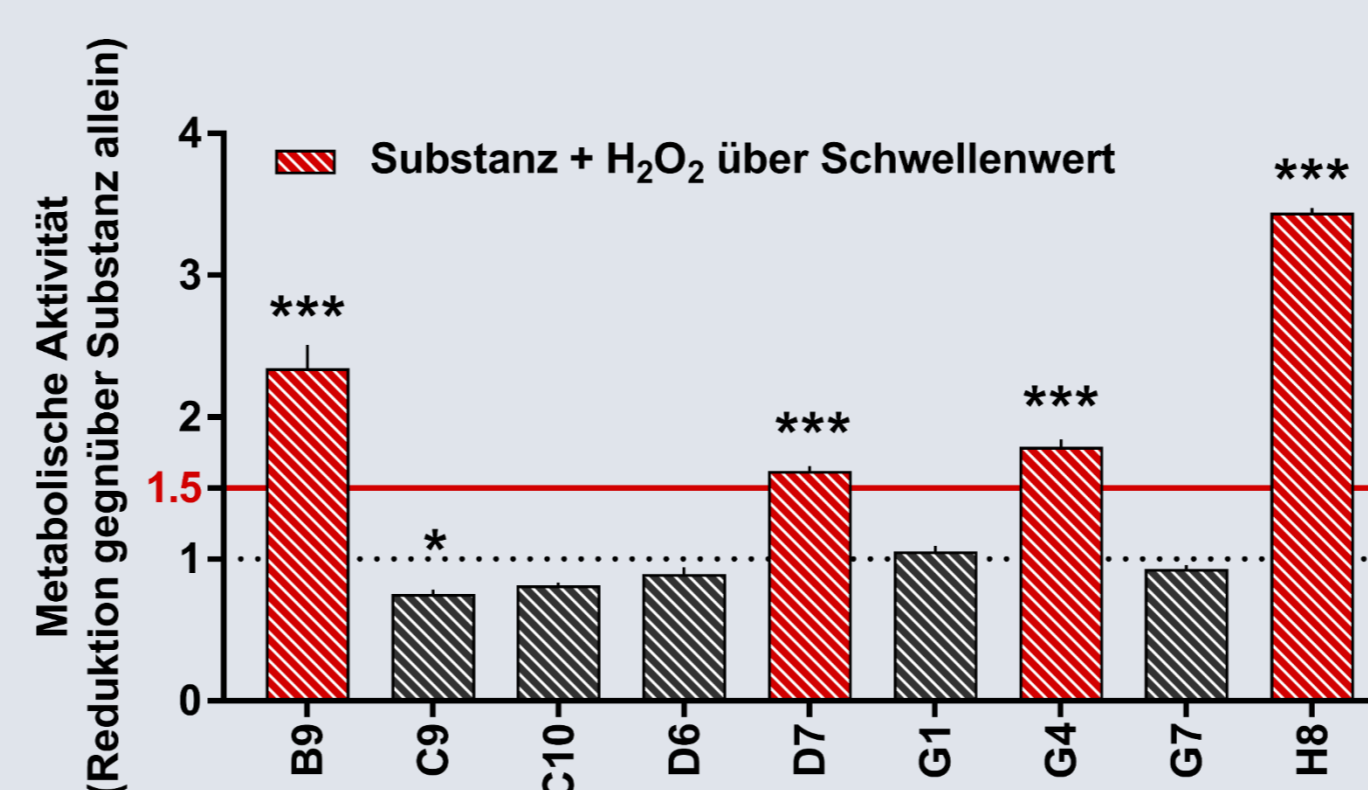
Statistik: *, **, oder *** zeigen p-Werte von <0.05, <0.01, oder <0.001 an



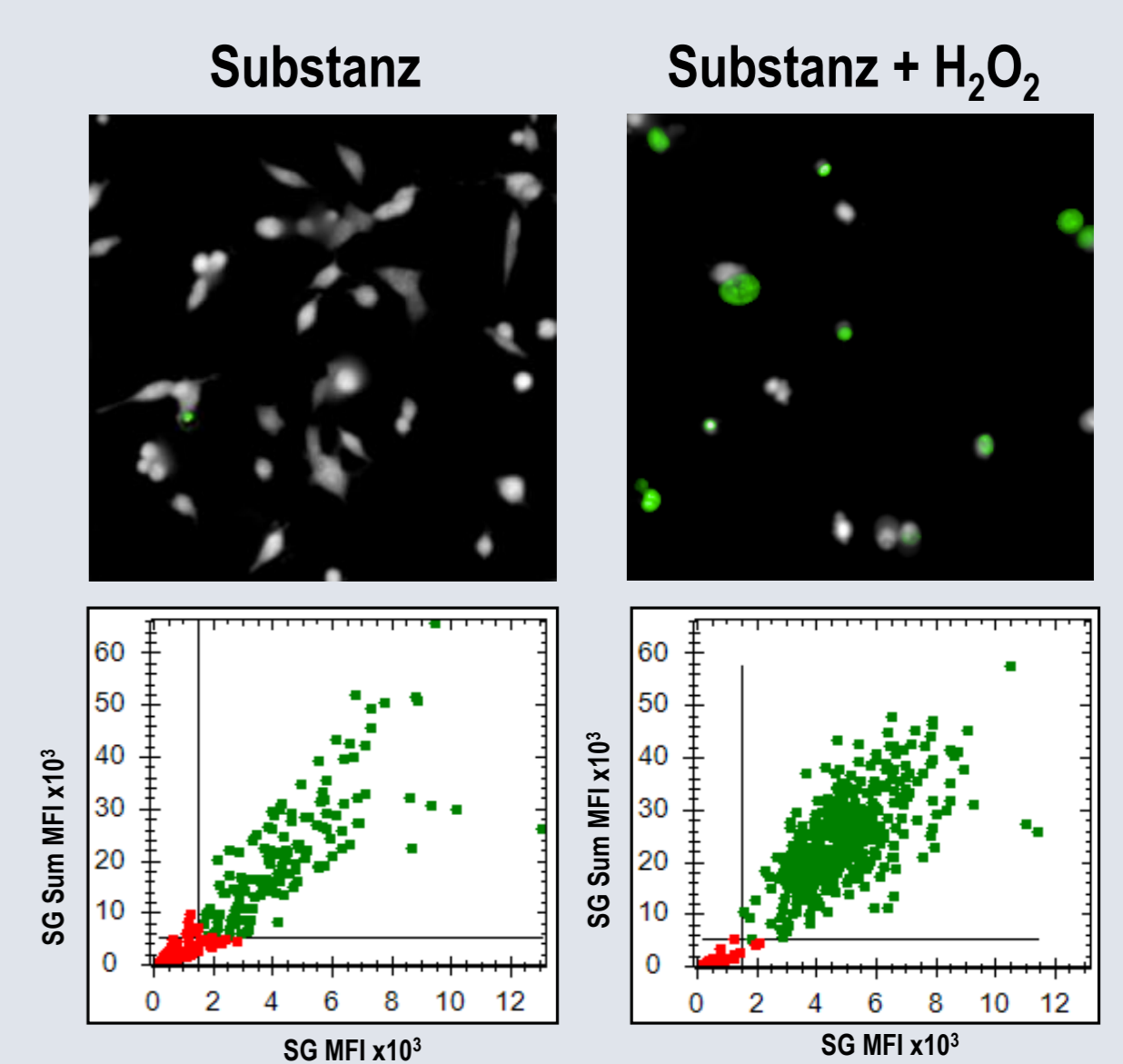
1. Auswahl
Dosisfindung aller Substanzen



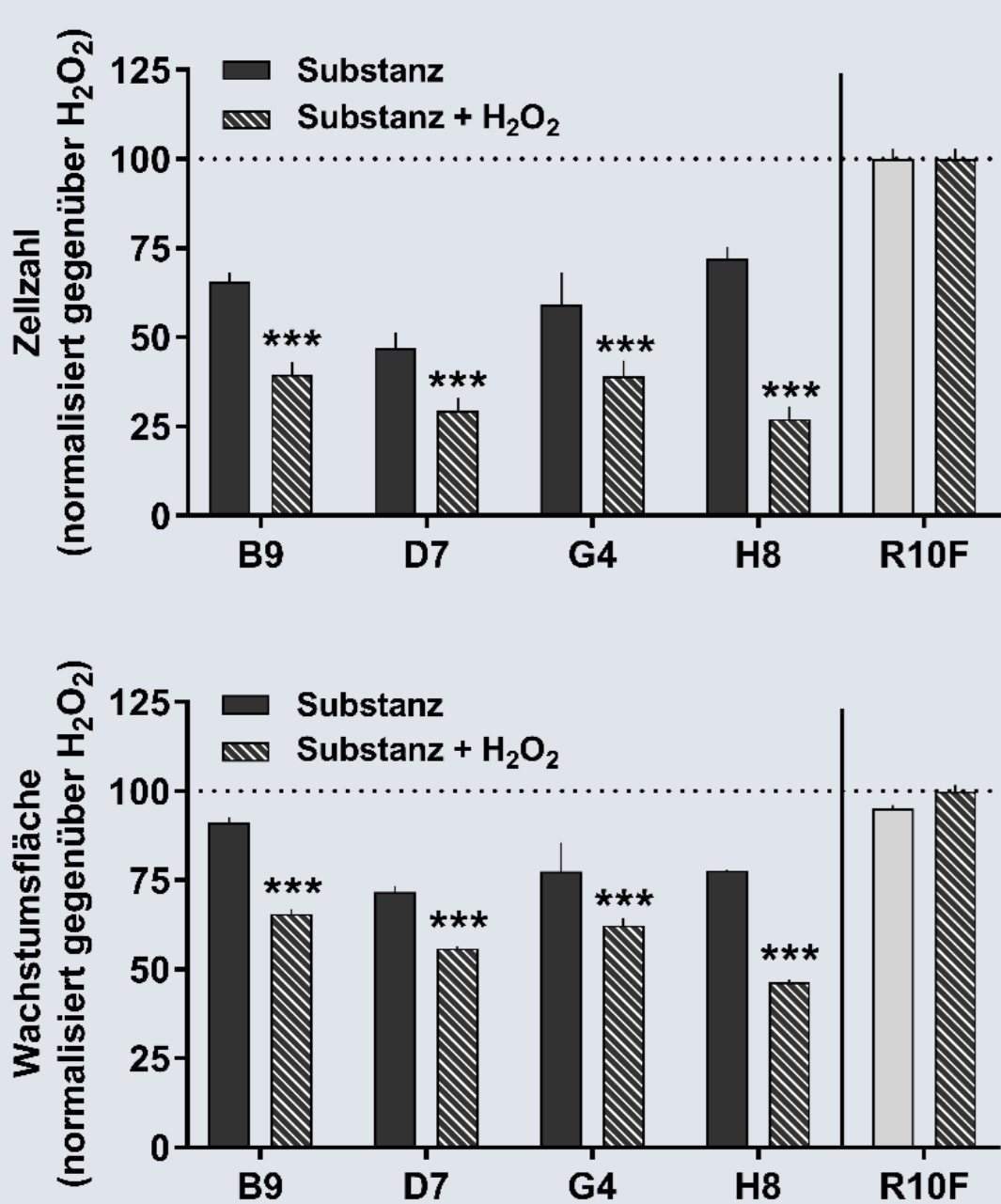
2. Auswahl
Starke Toxizität der Substanzen + H₂O₂



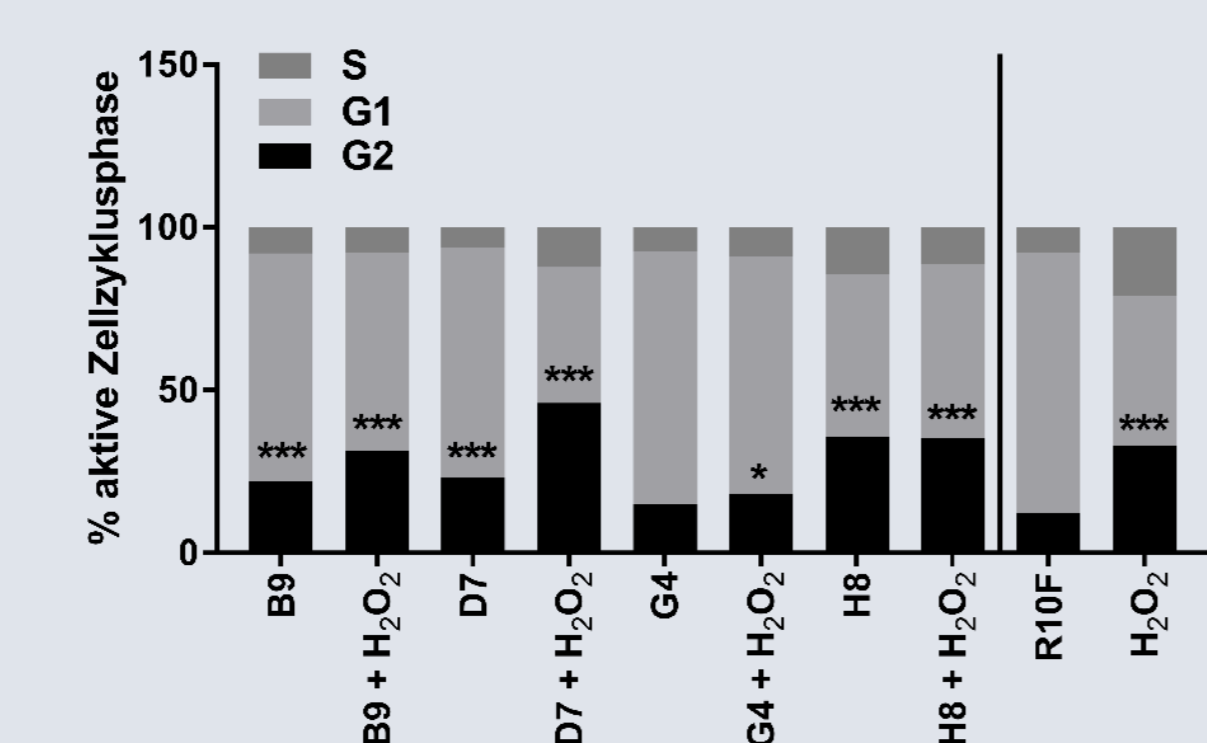
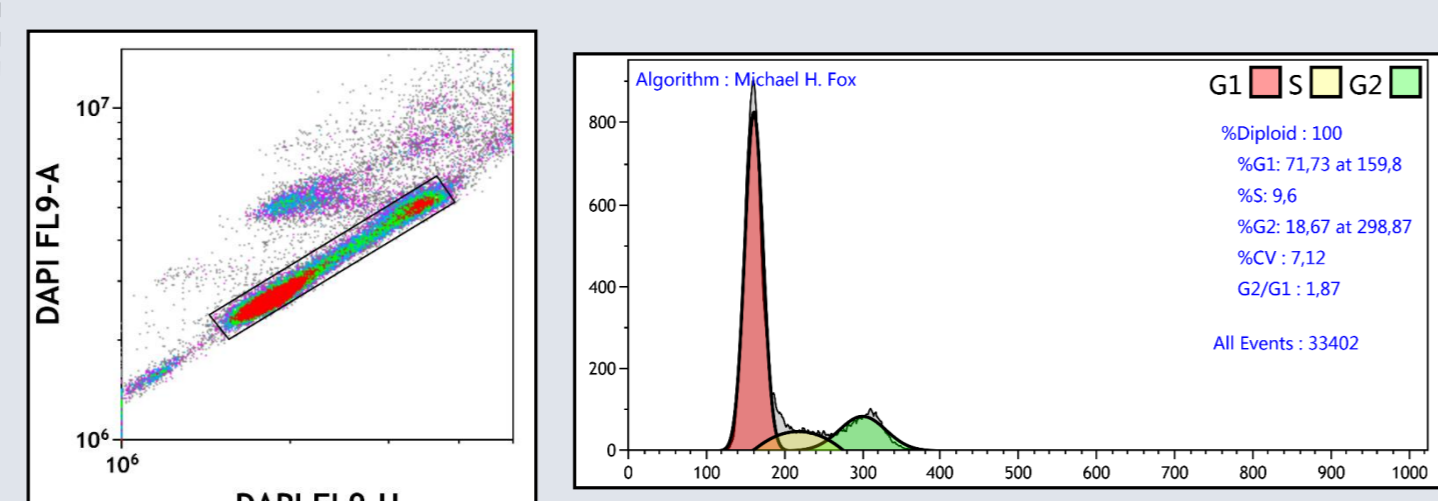
3. Auswahl
Validierung der Effektivität der Kombination gegenüber Monotherapie



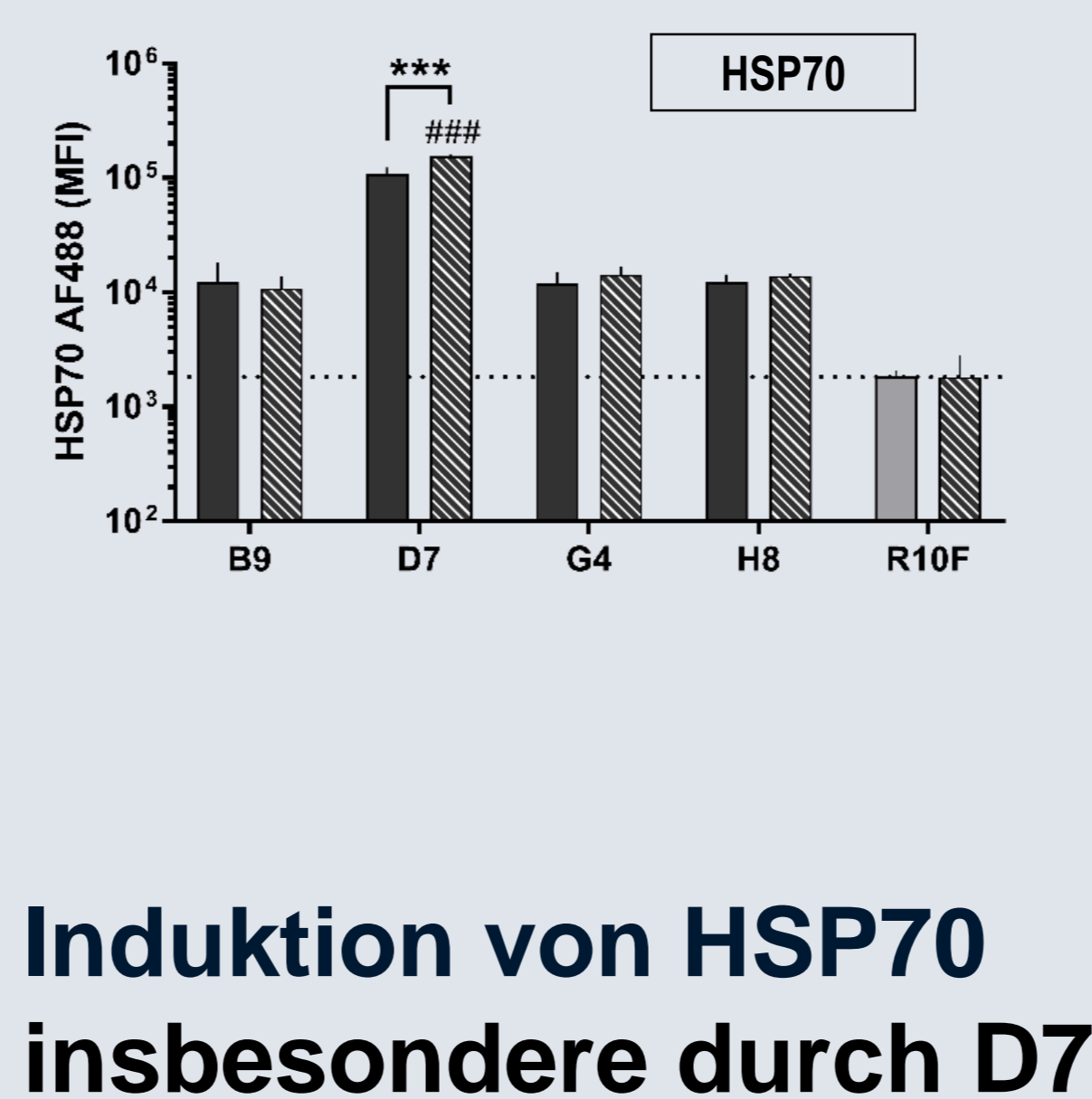
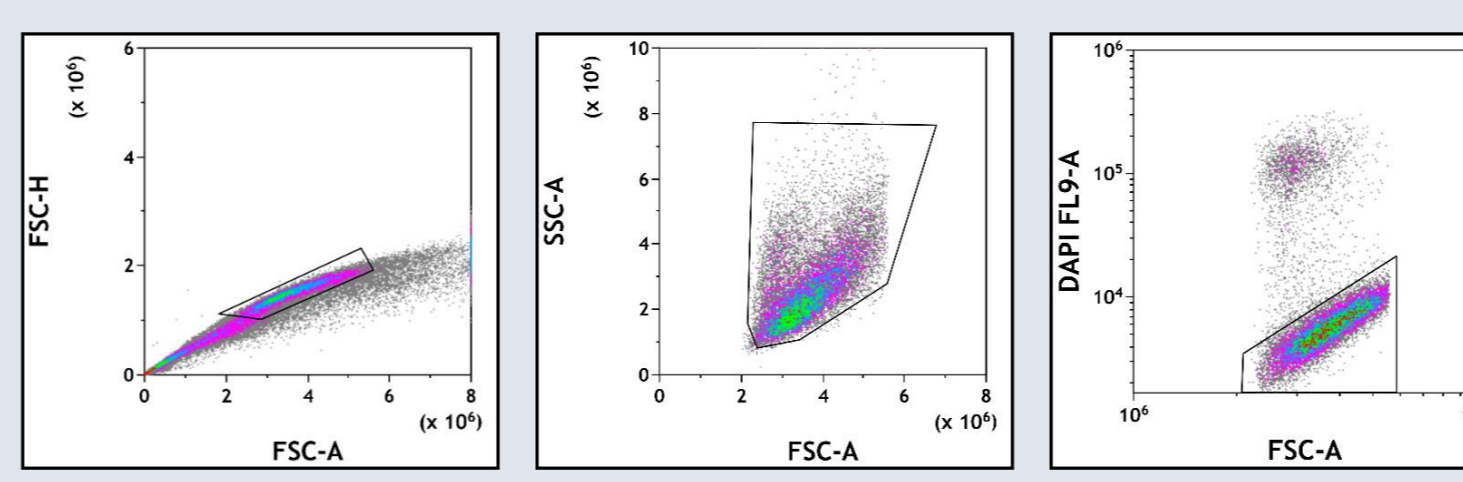
AUSWAHL



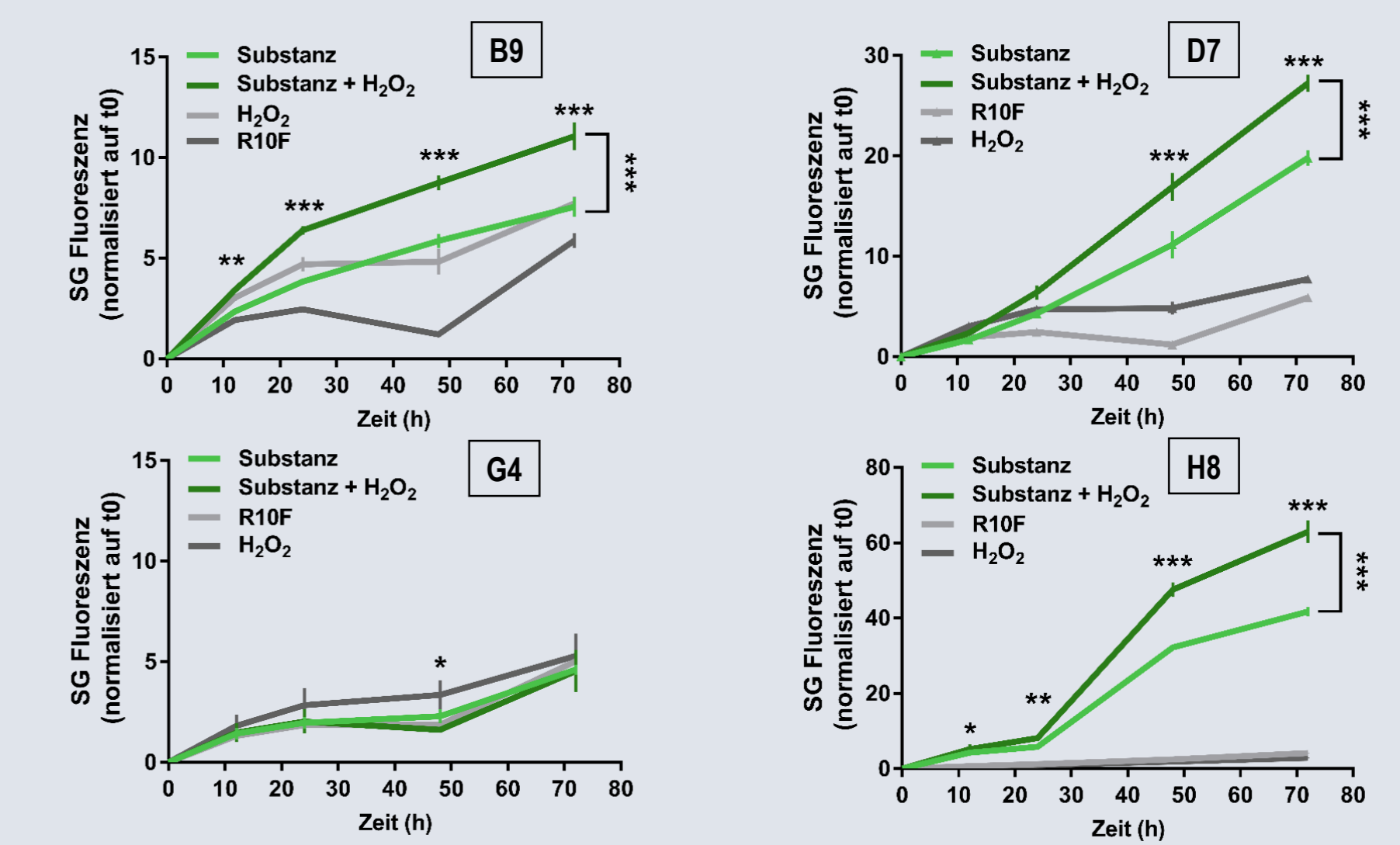
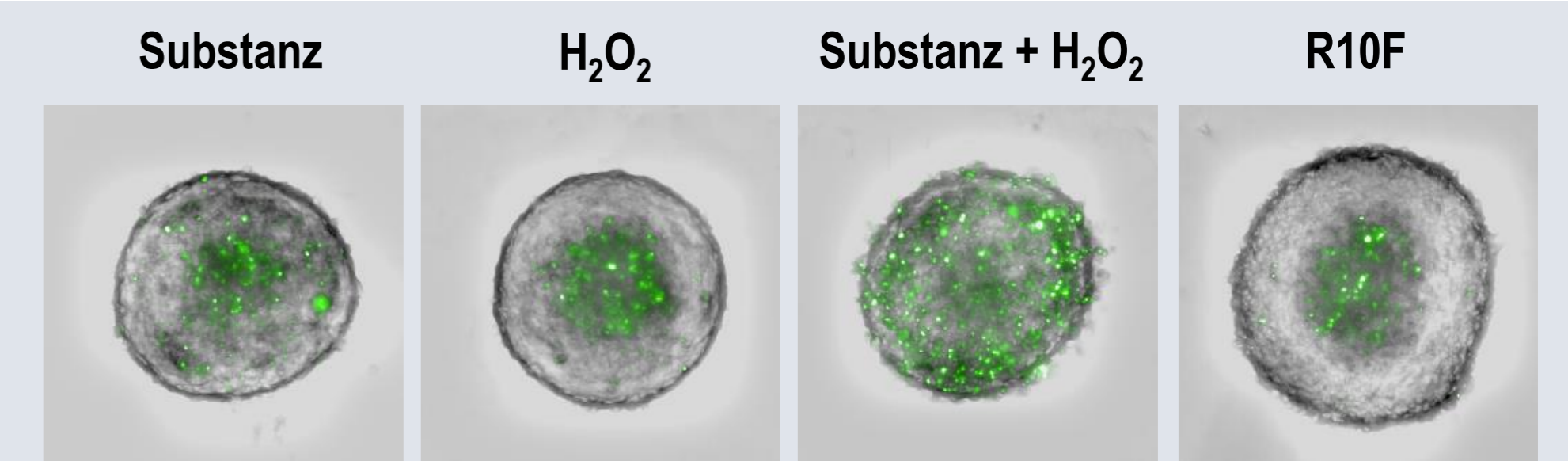
Behandlung vermindert Zellwachstum



Kombinatiotherapie führt zu Zellzyklusarrest



Induktion von HSP70 insbesondere durch D7



Toxizität in Sphäroiden durch B9, D7 und H8

CHARAKTERISIERUNG

	B9: Lavendustin A	D7: GF109203X	G4: ZM449829	H8: Rapamycin
Toxizität	+	++	+	+++
Sphäroidtoxizität	++	-	+	+++
Zellzyklusarrest	+	++	-	+
HSP70 Expression	+	+++	+	+

ÜBERSICHT

- ist eine Kombination mit kaltem Atmosphärendruckplasma sinnvoll?
- zeigt die Kombinationstherapie einen additiven Effekt auch in vivo?
- Ist die Aufnahme von Wasserstoffperoxid in das Behandlungsregimen einer HIPEC in Zukunft denkbar?

AUSBLICK