

Das neue Antimetabolit-Konjugat ECyd-5-FdU wirkt potenter gegen Kopf-Hals-Karzinome in vitro als Standardzytostatika

M. Brandstetter¹, Vittoria Guarda¹, Guido Piontek¹, Anja Pickhard¹, Sarah Schott²

¹Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, TU München; ²Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

Einleitung:

Durch die chemische Kupplung zweier aktiver Antimetabolite mit unterschiedlichem Wirkprofil entsteht ein Zytostatika-Konjugat, welches das Konzept einer Polychemotherapie in einem Molekül vereint [1]. Hierdurch kann eine erschwerte Resistenzentwicklung, Reduktion von Nebenwirkungen sowie ein erweitertes Wirkspektrum erzielt werden.

Wir haben die in-vitro-Effektivität von ECyd-5-FdU (3'-Ethynylcytidin-5-Fluoro-2-desoxyuridin) auf Kopf-Hals-Karzinomzelllinien ermittelt sowie dessen radiosensitivierenden Effekt.

Methoden:

Zellproliferation von Kopf-Hals-Karzinomzelllinien UD-SCC-2, UD-SCC-5 und Cal27 unter Bestrahlung und Zytostatika-Behandlung wurde mittels Crystal-Violet-Proliferation-Assay ermittelt; die Zellmigrationsfähigkeit nach Bestrahlung wurde mit einem Wound-healing-Assay [2] getestet. Alle Zellen wurden auf ihr Ansprechen auf ECyd-5-FdU, die gekoppelten Einzelsubstanzen ECyd und 5-FdU sowie auf die Kombination von 5-FU+Cisplatin als Goldstandard untersucht. Weiter wurde die Kombination zuzüglich Bestrahlung (2 bzw. 5 Gy) getestet. Nur Daten für UD-SCC-5 sind abgebildet.

Ergebnisse:

In allen Zelllinien zeigte das Konjugat ECyd-5-FdU eine unterschiedliche zellspezifische Wachstumshemmung bei nanomolaren Konzentrationen, 50-100-fach niedriger als bei der Kombinationstherapie mit 5-FU+Cisplatin. Dieser Effekt war additiv zur Bestrahlung, auch in der relativ strahlenresistenten Zelllinie UD-SCC-5.

Im Wound-healing-Assay fand sich die bekannte strahleninduzierte Migration. Diese konnte durch Kombination mit allen getesteten Substanzen unterdrückt werden. Nach zusätzlicher Inhibition von Akt (Proteinkinase B) sank die Migrationsrate unter das Kontrollniveau [2].

Schlussfolgerung:

Das Konzept des Konjugats ECyd-5-FdU stellt eine vielversprechende neue Therapiestrategie beim Kopf-Hals-Karzinom dar. Erstmals konnten radiosensitive Effekte gezeigt werden. Weitere in vivo – Experimente zur Radiochemotherapie sollten folgen.

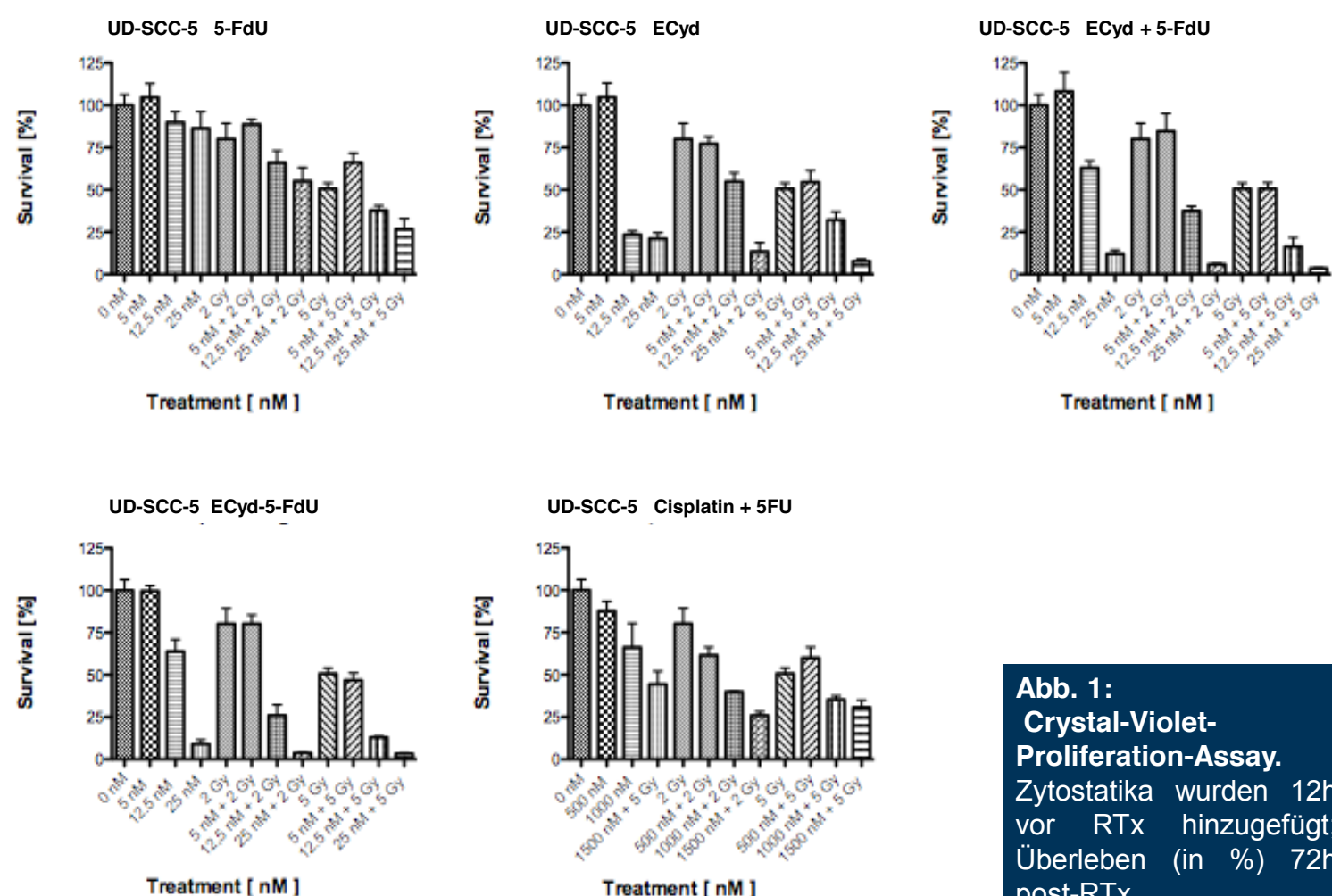


Abb. 1:
Crystal-Violet-Proliferation-Assay.
Zytostatika wurden 12h vor RTx hinzugefügt; Überleben (in %) 72h post-RTx.

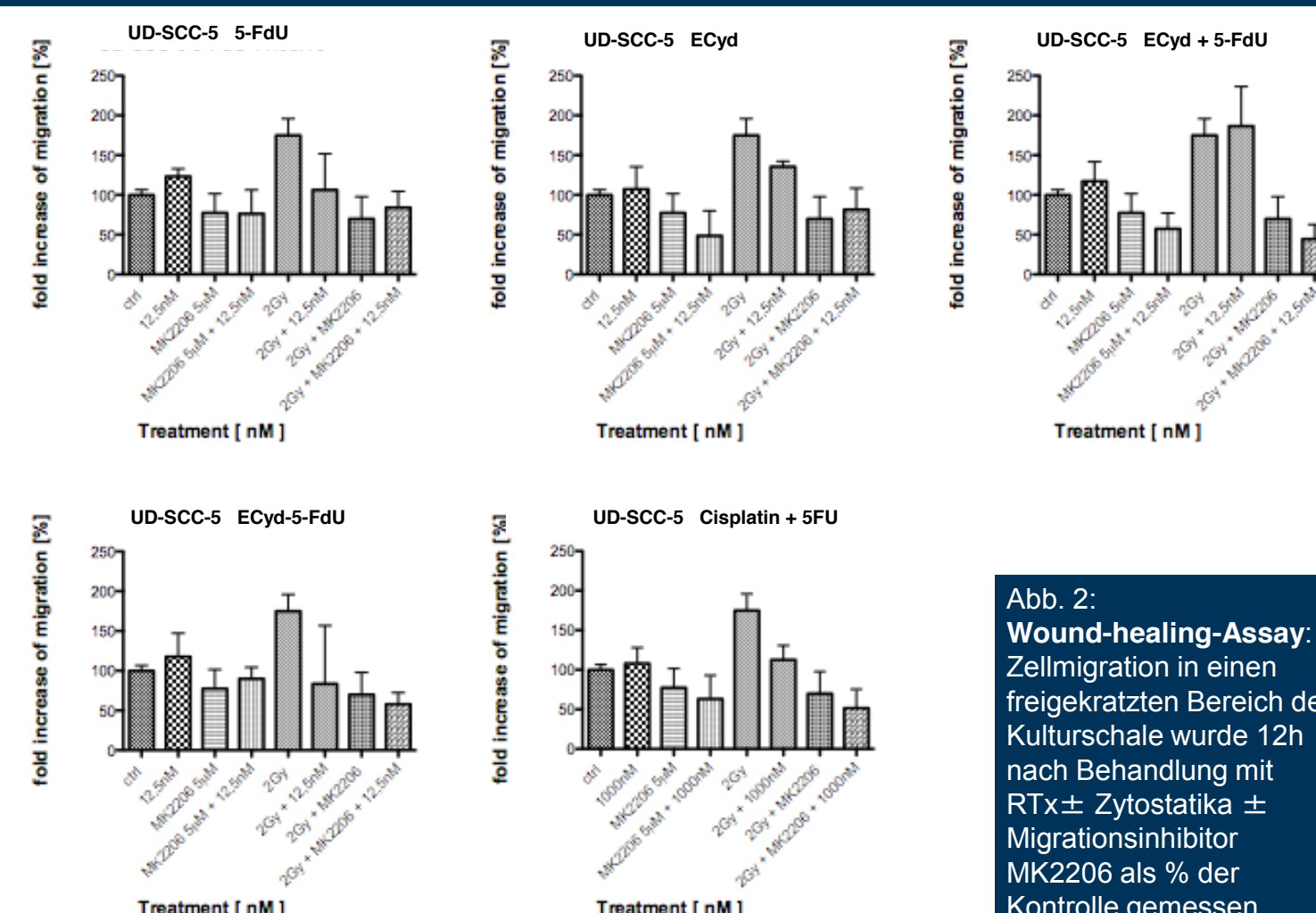


Abb. 2:
Wound-healing-Assay:
Zellmigration in einen freigekratzten Bereich der Kulturschale wurde 12h nach Behandlung mit RTx± Zytostatika ± Migrationsinhibitor MK2206 als % der Kontrolle gemessen.