

Artesunat beeinflusst das Wachstum Cisplatin-resistenter Harnblasenkarzinomzellen

Fuguang Zhao, Olesya Vakhrusheva, Sascha D. Markowitsch, Kimberly S. Slade, Igor Tsauro, Jindrich Cinatl, Jr., Martin Michaelis, Thomas Efferth, Axel Haferkamp, Eva Juengel.

Deutsche Zusammenfassung der Veröffentlichung: Artesunate Impairs Growth in Cisplatin-Resistant Bladder Cancer Cells by Cell Cycle Arrest, Apoptosis and Autophagy Induction. *Cells*. 2020;9(12):2643. doi: 10.3390/cells9122643.

Das Harnblasenkarzinom ist die zweithäufigste urologische Krebserkrankung. Allein in Westeuropa gibt es jährlich ca. 68.000 neue Patienten mit Harnblasenkarzinom und ca. 20.000 Todesfälle sind dieser Erkrankung geschuldet. Das Harnblasenkarzinom ist dabei eine tückische Erkrankung. Aus der zu Beginn häufig relativ harmlosen, nicht muskelinvasiven Form kommt es bei ca. 70 % der betroffenen Patienten zu einem Wiederauftreten nach operativer Entfernung und einem Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie. Dies führt jährlich zu einer hohen Belastung des Gesundheitssystems und nicht zuletzt der betroffenen Patienten. Cisplatin ist eine zugelassene Standardtherapie für das fortgeschrittene Harnblasenkarzinom. Cisplatin schädigt dabei die Erbinformation der Krebszellen und führt so zum sogenannten Zelltod. Leider ist die Wirksamkeit von Cisplatin (und anderen zugelassenen Medikamenten) durch die Entstehung von Resistenzen zeitlich eingeschränkt. Neue Therapieoptionen werden daher dringend gesucht. Artesunat, abgeleitet von Artemisinin aus dem einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*), könnte hierbei vielversprechend sein. Studien an verschiedenen Krebserkrankungen konnten eine wachstumshemmende Wirkung von Artesunat zeigen. Dabei scheint Artesunat unter anderem die Reparatur der Erbinformation nach Schädigung zu verhindern und einen Zelltod der Zellen hervorzurufen. Da die Reparatur der Erbinformation ein Grund für die Entstehung der Cisplatinresistenz ist, könnte Artesunat hier einen innovativen Ansatzpunkt für eine möglich neue Therapie darstellen. In der vorliegenden Studie wurde daher erstmalig der Einfluss von Artesunat auf die Wachstumseigenschaften Therapie-sensitiver und Cisplatin-resistenter Harnblasenkarzinomzellen untersucht. Im Rahmen dessen wurden neben dem Wachstum und der Zellteilung auch verschiedene Zelltodarten und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen näher betrachtet. Artesunat löste zeit- und dosisabhängig eine signifikante Hemmung des Zellwachstums in den Therapie-sensitiven aber interessanterweise auch in den Cisplatin-resistenten Krebszellen aus. Diese Wachstumshemmung ging in niedrigen Artesunat-Konzentrationen [2.5 µM] mit einem Zellzyklusarrest in der G0/G1-Phase (Ruhephase) und entsprechenden Veränderungen auf der Proteinebene einher. Wurde Artesunat in höherer Dosis [10 µM] verabreicht, so konnte eine Beeinträchtigung der Funktion der Mitochondrien (= Kraftwerke der Zelle) und die Auslösung verschiedener Zelltodarten (Autophagie = Selbstverdau und Apoptose = programmierter Zelltod) in den Therapie-sensitiven und Cisplatin-resistenten Krebszellen beobachtet werden. Unserer Daten liefern einen ersten Hinweis, dass Artesunat zusätzlich verabreicht eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom darstellen könnte. Bei den bisher gewonnenen Daten handelt es sich um Daten aus Versuchen in isolierten Zellkultursystemen (in vitro Untersuchungen). Weiterführende Untersuchungen im Tiermodell (in vivo Untersuchungen) sind daher notwendig, um die Wirksamkeit von Artesunat in Therapie-sensitiven und insbesondere Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinomzellen auch unter physiologischen Bedingungen nachweisen zu können, bevor man über eine Anwendung beim Patienten nachdenkt.