

Shikonin hemmt das Zellwachstum Sunitinib-resistenter Nierenzellkarzinomzellen durch Aktivierung des Nekrosom-Komplexes und Inhibition des AKT/mTOR-Signalwegs

Sascha D. Markowitsch, Olesya Vakhrusheva, Patricia Schupp, Yasminn Akele, Jovana Kitanovic, Kimberly S. Slade, Thomas Efferth, Anita Thomas, Igor Tsaour, René Mager, Axel Haferkamp, Eva Juengel

Deutsche Zusammenfassung der Veröffentlichung: Shikonin Inhibits Cell Growth of Sunitinib-Resistant Renal Cell Carcinoma by Activating the Necrosome Complex and Inhibiting the AKT/mTOR Signaling Pathway. *Cancers* (Basel). 2022. doi: 10.3390/cancers14051114.

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist weiterhin eine unheilbare Erkrankung. Obwohl in den letzten Dekaden eine ganze Reihe neuer vielversprechender Therapien entwickelt wurden, ist die Wirkung dieser durch Therapieresistenzen zeitlich limitiert. Zu den bisherigen Therapien zählen insbesondere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sunitinib und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die die Versorgung der Krebszellen und das Entkommen vom Immunsystem unterbinden. Auf Grund der Therapieresistenzen geht die Suche nach effektiveren Behandlungsstrategien weiter. In ersten Untersuchungen hat Shikonin aus der Traditionellen Chinesischen Medizin eine krebshemmende Wirkung in verschiedenen Krebsarten gezeigt. Daten zum Sunitinib-resistenten Nierenzellkarzinom lagen bis dato nicht vor. In der hier präsentierten Studie wurde daher der krebshemmende Effekt von Shikonin auf ein Panel von therapiesensitiven und Sunitinib-resistenten Nierenzellkarzinomzellen untersucht. Shikonin resultierte dabei in einer signifikanten Inhibition des Tumorzellwachstums der therapiesensitiven und Sunitinib-resistenten Krebszellen im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollzellen. Dies ging mit einer Hemmung der Zellteilung unter Deaktivierung von zellzyklusregulierenden Proteinen einher. Proteine des AKT/mTOR-Signalwegs, verantwortlich für das Überleben und Wachstum der Zellen, wurden ebenfalls durch Shikonin gestört. Neben der Inhibition der Zellteilung wurden durch Shikonin zudem Proteine für die Einleitung eines regulierten Zelltodes aktiviert und in der Folge verschiedene Formen des kontrollierten Zelltods ausgelöst. Aber nicht nur das Wachstum der Krebszellen wurde durch Shikonin gehemmt, sondern auch für die Streuung der Krebszellen wichtige Eigenschaften wie die Beweglichkeit und das Potential der Einzelzellen sich anzusiedeln und neue Krebsherde auszubilden. Shikonin konnte im isolierten Modell verschiedener therapiesensitiver und –resistenter Nierenzellkarzinomzellen distinkte krebshemmende Effekte induzieren. Vertiefende Studien, auch im Tiermodell, müssen die gewonnen Daten weiter verifizieren.