

## **Caspase-unabhängiger nicht-apoptotischer regulierter Zelltod zur Eliminierung von Apoptose-resistenten Tumorzellen durch Kombinationstherapien mit TRAIL (gemeinsam mit S. Sebens, Institut für Experimentelle Tumorforschung, CAU Kiel)**

Eines der primären Ziele in der Behandlung von Tumorpatienten ist die Eliminierung von (residualen) Tumorzellen durch Aktivierung von Caspasen, d. h. durch Induktion von apoptotischem reguliertem Zelltod. Obwohl TRAIL-basierte Therapien zur Eliminierung von Krebszellen über die Induktion von Apoptose entwickelt wurden, wird die Behandlungseffizienz in vielen Fällen durch erworbene oder intrinsische Apoptoseresistenzen der Tumorzellen limitiert. Als neue, aber noch weitgehend unerforschte Alternative stellt Nekroptose eine Form des regulierten Zelltods dar, die auf molekularer Ebene völlig anders abläuft als Apoptose. Das Potential von TRAIL-induzierter Nekroptose zur Eliminierung von Apoptose-resistenten Tumorzellen ist in Vorarbeiten durch unsere Gruppe *in vitro* gezeigt worden (Voigt *et al.*, BMC Cancer 2014; 14: 74). Wir haben nachgewiesen, dass sowohl TRAIL-R1 als auch TRAIL-R2 Nekroptose in Tumorzellen induzieren können, und dass TRAIL-Rezeptoragonisten der nächsten Generation mindestens so potent Nekroptose induzieren wie TRAIL. Im Hinblick auf eine zukünftige Behandlung von Patienten besteht das Problem, dass die effiziente Induktion von Nekroptose häufig die Zugabe von sensibilisierenden Substanzen wie Cycloheximid (CHX) erfordert. Da CHX toxische Nebeneffekte verursacht, haben wir als Alternative erfolgreich Homoharringtonin (HHT) getestet, ein bereits durch die U. S. Food and Drug Administration als Medikament für die Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zugelassenes Pflanzenalkaloid. Unter Verwendung von HHT haben wir gezeigt, dass konsekutive Induktion von Nekroptose und Apoptose Tumorzellen effizienter eliminiert als wiederholte Induktion von Apoptose alleine (Philipp *et al.*, Cell Commun Signal 2015; 13:25). Weiterhin haben wir die *in vivo*-Effizienz von TRAIL/HHT-induzierter Nekroptose in orthotopen Xenotransplantationsexperimenten nachgewiesen. In laufenden Arbeiten untersuchen wir derzeit den Einfluss von Nekroptose-Induktion auf die protumoralen, prometastatischen Eigenschaften von Tumorzellen sowie die Wirksamkeit von Nekroptose gegen ruhende Krebszellen.