

Curcumin induziert EGFR-Abbau beim Lungenadenokarzinom und moduliert die p38-Aktivierung im Darm: Das vielseitige Adjuvans für die Gefitinib-Therapie

Übersetzung der Studie:

(2011) Curcumin Induces EGFR Degradation in Lung Adenocarcinoma and Modulates p38 Activation in Intestine: The Versatile Adjuvant for Gefitinib Therapy

Original reinzuschauen auf

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157465/pdf/pone.0023756.pdf>

Abstrakt

Hintergrund: Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit L858R- oder Exon-19-Deletionsmutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) sprechen gut auf den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Gefitinib an. Patienten mit Wildtyp-EGFR und erworbener Mutation in EGFR T790M sind jedoch gegen eine Behandlung mit Gefitinib resistent. Hier zeigten wir, dass Curcumin die Effizienz von Gefitinib in den resistenten NSCLC-Zellen sowohl in vitro als auch in vivo verbessern kann.

Methoden/Hauptbefunde: Nach dem Screening von 598 pflanzlichen und natürlichen Verbindungen fanden wir, dass Curcumin die Zellproliferation in verschiedenen Gefitinib-resistenten NSCLC-Zelllinien hemmen könnte; konzentrationsabhängig die EGFR-Phosphorylierung durch Förderung des EGFR-Abbaus in NSCLC-Zelllinien mit Wildtyp-EGFR oder T790M-EGFR herunterregulieren. Darüber hinaus wurde die Antitumoraktivität von Gefitinib durch Curcumin durch Blockieren der EGFR-Aktivierung und Induzieren der Apoptose in Gefitinib-resistenten NSCLC-Zelllinien potenziert; auch die kombinierte Behandlung mit Curcumin und Gefitinib zeigte eine signifikante Hemmung des CL1-5-, A549- und H1975-Xenotransplantat-Tumorwachstums bei SCID-Mäusen durch Verringerung der EGFR-, c-MET-, Cyclin D1-Expression und Induktion der Apoptose-Aktivierung durch Caspasen 8, 9 und PARP. Interessanterweise beobachteten wir, dass die kombinierte Behandlungsgruppe im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Gefitinib eine bessere Überlebensrate und weniger Schäden an der Darmschleimhaut aufwies. Wir zeigten, dass Curcumin die durch Gefitinib induzierte Hemmung der Zellproliferation und Apoptose durch Veränderung der p38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Aktivierung in Darmepithelzellen abschwächte.

Schlussfolgerungen/Bedeutung: Curcumin verstärkt die Antitumoraktivität von Gefitinib in Zelllinien und im Xenograft-Mäusemodell von NSCLC durch Hemmung der Proliferation, EGFR-Phosphorylierung und Induktion der EGFR-Ubiquitinierung und -Apoptose. Darüber hinaus mildert Curcumin durch Gefitinib induzierte gastrointestinale Nebenwirkungen durch eine Veränderung der p38-Aktivierung. Diese Ergebnisse liefern eine neuartige Behandlungsstrategie, die Curcumin als Adjuvans verwendet, um das Anwendungsspektrum von Gefitinib zu erweitern und die Gefitinib-Ineffizienz bei NSCLC-Patienten zu überwinden.

Citation: Lee J-Y, Lee Y-M, Chang G-C, Yu S-L, Hsieh W-Y, et al. (2011) Curcumin Induces EGFR Degradation in Lung Adenocarcinoma and Modulates p38 Activation in Intestine: The Versatile Adjuvant for Gefitinib Therapy. PLoS ONE 6(8): e23756. doi:10.1371/journal.pone.0023756

Editor: Mikhail Blagosklonny, Roswell Park Cancer Institute, United States of America
Received May 27, 2011; Accepted July 24, 2011; Published August 17, 2011

Copyright: © 2011 Lee et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grants from the National Science Council (NSC95-2314-B-002-340-MY3) and the Department of Health, Taiwan (DOH100-TD-B-111-001). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist. * E-mail: shwchen@ntu.edu.tw