



2020

Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg, um Krebs zu heilen?

Miriam Silberstein

*Touro College*

Verfolgen Sie diese und weitere Arbeiten unter: <https://touro scholar.touro.edu/sjlcas>



Teil des [Commons Biologie](#) und des [Commons Pharmakologie, Toxikologie und Umweltgesundheit](#)

---

### **Empfohlenes Zitat**

Silberstein, M. (2020). Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg zur Heilung von Krebs? The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences, 13(2). Abrufbar unter <https://touro scholar.touro.edu/sjlcas/vol13/iss2/7>

Dieser Artikel wird Ihnen kostenlos und frei zugänglich vom Lander College of Arts and Sciences bei Touro Scholar zur Verfügung gestellt. Er wurde von einem autorisierten Redakteur von Touro Scholar zur Aufnahme in The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences angenommen. Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an [touro.scholar@touro.edu](mailto:touro.scholar@touro.edu).

# Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg, um Krebs zu heilen?

Miriam Silberstein

Miriam Silberstein wird im Januar 2021 ihren Bachelor of Science in Biologie erhalten.

## Abstrakt

Immuntherapeutika werden seit vielen Jahrzehnten als alternative Behandlungsmethode für Krebs erforscht. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass die Immuntherapie sicherer ist als eine Strahlen- oder Chemotherapie. Dies wird auf den Mechanismus der Immuntherapie zurückgeführt, bei dem das körpereigene Abwehrsystem genutzt wird, anstatt schädliche Chemikalien zu absorbieren. Zwei Formen der Immuntherapie, die sich bei der Heilung von Krebs als wirksam erwiesen haben, ohne die zusätzliche Gefahr einer chemischen Toxizität, sind PNC-27 und PNC-28. Diese Peptide wurden im Jahr 2000 von einem Supercomputer am SUNY Downstate Medical Center in New York kreiert. PNC-27 und PNC-28 wirken auf den Tumorsuppressor-Komplex MDM2-P53. Es wirkt als kompetitiver Bindungsinhibitor, der die Halbwertszeit von P53 in der Zelle erhöht und die Eliminierung von Krebszellen unterstützt (Sarafraz-Yazdi E, Bowne WB, et al 2010). Diese Immuntherapeutika haben auch die Fähigkeit, an die Zellmembran zu binden und die Zelle zu lysieren. Die klinischen Studien für PNC-27 und 28 waren erfolgreich, und das Medikament wird derzeit außerhalb der USA eingesetzt. Obwohl diese Form der Immuntherapie mit einigen Nebenwirkungen verbunden ist, zeigt die Forschung, dass diese Form der Immuntherapie eine erfolgreiche Strategie sein kann, um den Krebs zu beseitigen und sicherzustellen, dass kein Rückfall auftritt.

## Abkürzungen

MDM2- Maus-Doppelminuten-2-Homolog P53-Tumorprotein, Tp53

HDM2- Menschliches Doppelminuten-Homolog 2

## Einführung

Krebs ist eine der drei häufigsten Todesursachen weltweit. Obwohl die Forscher Heilmittel für viele Krankheiten gefunden haben, ist die Heilung von Krebs noch immer nicht möglich. Derzeit gibt es über 240 verschiedene Formen von Tumoren, und jede Art verfügt über einen einzigartigen Mechanismus, mit dem sie sich der Behandlung entziehen kann. Tumore werden durch die fortlaufende Replikation einer Zelle verursacht, die sich nicht an die Zellvorschriften für die Replikation hält (Vassilev A, DePamphilis, 2017). Da Tumore aus unseren eigenen Zellen entstehen, müssen Forscher, um Krebs zu heilen, eine Behandlung entwickeln, die ausschließlich bösartige Zellen zerstört, während die gesunden Zellen intakt bleiben. Während in der aktuellen Forschung viele Heilmittel untersucht werden, die auf alle Zellen abzielen, sind PNC-27 und PNC-28 in der Lage, nur Krebszellen zu bekämpfen.

Im menschlichen Körper gibt es Millionen von Zellen. Damit die Zellen gedeihen können, müssen sie sich vermehren, um Kontinuität zu gewährleisten. Es werden ständig neue Zellen gebildet, während alte Zellen absterben. Zellen werden in Tumorzellen umgewandelt, wenn die Kontrollpunkte, die für die Überwachung der Teilung zuständig sind, nicht wie erwartet ablaufen. (Chao et al., 2017) Wenn die Zelle metastasiert und in eine andere Region des Körpers wandert, verwandelt sich der Tumor in einen potenziell tödlichen Krebs.

Wenn eine Zelle den Teilungsprozess durchläuft, vervielfältigt sie alle ihre Chromosomen und sendet eine identische Kopie an die neu entstandene Version der Zelle. Der Prozess, in dem dies geschieht, wird Mitose genannt. Die Zelle hat drei Phasen, die sicherstellen, dass die Zellreplikation korrekt abläuft. Diese drei Kontrollpunkte, die die Legitimität der DNA sicherstellen, werden als M-Phase (Mitose), G1-Phase (Gap 1) und G2-Phase (Gap 2) bezeichnet. In der G1-Phase wird die Richtigkeit der DNA geprüft, bevor sie weiterverarbeitet wird. In der G2-Phase wird die Chromosomenverdopplung bewertet. (Veron, 2017) Nach diesen Kontrollpunkten fährt die Zelle fort, identische Tochterzellen zu produzieren. Wenn eine Zelle in einer normalen, gesunden Zelle diese Kontrollpunkte nicht

erfolgreich durchläuft, wird sie zerstört. Diese Kontrollpunkte sind die Hauptregulatoren der Replikation und sorgen für eine geringe Fehlerquote in der DNA.

Der Prozess der Mitose garantiert den Fortbestand des Lebens, kann sich aber als tödlich erweisen, wenn er unkontrolliert abläuft. Genetische Mutationen (unabhängig davon, ob sie durch Karzinogene oder durch zufällige Fehler bei der DNA-Replikation verursacht wurden) finden in den Zellen während der gesamten Lebensdauer eines Organismus statt (Ahluwalia, 2009). Wenn eine dieser Mutationen zum Zusammenbruch der Zellzyklusregulierung führt, entsteht ein „unregulierter proliferierender Nachkommenklon dieser bestimmten Zelle“ (Cooper, 2000). Dieser Klon von Zellen kann einen Tumor bilden. Tumore entstehen mit erheblicher Häufigkeit, aber die meisten Tumore stellen aufgrund der Lokalisierung der Tumorzellen ein geringes Risiko für ihre Wirtszelle dar. Diese Tumore sind als gutartige Tumoren bekannt. Ein gutartiger Tumor ist in der Regel daran zu erkennen, dass die Zellen normalen Zellen sehr ähnlich sind und eine vergleichbare Rolle spielen. (Mims, et al. 2015). Eines der wichtigsten Stadien bei der Diagnose von Krebspatienten ist die Reihe von Ereignissen, die zur Entwicklung der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen führen. Unter Krebsmetastasierung versteht man die Ausbreitung von Krebszellen in Gewebe und Organe außerhalb des ursprünglichen Tumorherds. Sobald ein Tumor seinen Ursprungsort verlassen hat, wandert er weiter und bildet weitere Tumore in anderen Organen. Dieser Prozess vollzieht sich in drei Hauptschritten: Invasion, Intravasation und Extravasation.

Die Metastasierung entsteht durch den Verlust der Zell-Zell-Adhäsion. Zunächst isolieren sich die bösartigen Tumorzellen von der Hauptmasse an der ursprünglichen Quelle. Anschließend dringen die Zellen in das umgebende Stroma ein. Diese Entwicklung führt zur Sekretion von Substanzen, die die Basalmembran und die extrazelluläre Matrix des Organs, in das sie eingedrungen sind, abbauen (Shields JA, Shields CL, 2016). Die Sekretion von Substanzen trägt zur Expression von Proteinen bei, die die Kontrolle der Tumormotilität vermitteln. Zusätzlich zu der Fähigkeit des Tumors, in andere Organe zu wandern, gibt es einen Prozess, der Angiogenese genannt wird. Der Prozess der Angiogenese ist notwendig, damit der Tumor existieren und sich selbst sättigen kann. Unter Angiogenese versteht man die Entwicklung neuer Blutgefäße, die die lokale Verbreitung unterstützen.

## Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg zur Heilung von Krebs?

Dies hilft der Zelle, sich mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen und Stoffwechselabfälle abzutransportieren (Nowak-Sliwinska P, 2018).

Nachdem der Tumor in andere Organe eingedrungen ist, durchläuft er das Stadium der Introversion. Die Introversion ermöglicht es dem Tumor, sich Wege durch das Blut zu bahnen, so dass er durch den Körper wandern und sich an einem anderen Ort niederlassen kann. Der Tumor vernetzt sich mit den Endothelzellen durch biochemische Interaktionen. Dieser Prozess wird durch eine Kohlenhydrat-Kohlenhydrat-Reaktion gesteuert. Durch die Adhäsion an die Endothelzellen entstehen festere Bindungen, um das Endothel und die Basalmembran zu durchdringen (More SK, Vomhof-Dekrey EE, Basson MD., et al 2019). Durch diesen Prozess vermehrt sich der neue Tumor.

Wie bereits erwähnt, ist die gemeinsame treibende Kraft hinter Krebs eine genetische Mutation, aber es gibt viele Unterschiede in der Art und Weise, wie sich Krebs entwickeln kann. Es gibt verschiedene Mutationen, die die Standardstruktur und -funktion der Gene verändern können. Es ist im Allgemeinen nicht möglich, die den Mutationen zugrunde liegende Ursache zu bestimmen. Die Forschung hat jedoch verschiedene Risikofaktoren mit einer erhöhten Krebswahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht. Krebserregende Stoffe, virale oder genetische Faktoren wurden mit Krebs in Verbindung gebracht. So spielt beispielsweise die Exposition gegenüber der Umwelt eine Rolle dabei, wie die Gene umgeschrieben werden. Die Atmosphäre und unsere Nahrung enthalten viele Giftstoffe, die Mutationen verursachen können. UV-Strahlung, die durch ungeschützten Aufenthalt in der Sonne verursacht wird, führt zu Thymin-Dimeren, von denen Forscher annehmen, dass sie Hautkrebs verursachen. Auch das Rauchen ist eine wichtige Ursache für Krebs. Die Chemikalien im Tabakrauch schädigen das Reinigungssystem, mit dem der Körper Giftstoffe ausscheidet. Daher sind Raucher nicht so gut in der Lage, giftige Chemikalien zu verarbeiten wie Menschen mit gesunden Lungen und gesundem Blut (O'Keeffe LM 2017). Darüber hinaus schädigt das Rauchen die DNA und erzeugt starke Karzinogene, die nicht nur die Luftröhre, das Bronchialsystem und die Lunge angreifen, sondern das gesamte System durchdringen.

### Methoden

Die Daten wurden in den Datenbanken ProQuest und PubMed sowie in der National Library of Medicine gesammelt. Die Bilder, Schaubilder und Diagramme sind in den angegebenen Forschungsartikeln enthalten. Weitere Materialien wurden in der Forschungsbibliothek der SUNY (State University of New York) Downstate gefunden.

### Mechanismus der Strahlentherapie:

Ursprünglich bestand die Behandlung von Krebs ausschließlich in chirurgischen Entfernungstechniken. In den letzten Jahrhunderten wurde die Strahlentherapie als alternative Behandlungsmethode entdeckt. Bei der Strahlentherapie wird Krebs behandelt, indem Strahlen intensiver Energie auf einen bestimmten Teil des Körpers gerichtet werden, um Krebszellen zu beseitigen. Einige dieser Energieformen umfassen typischerweise Röntgenstrahlen, können aber auch

hochenergetische Teilchen oder Wellen wie Gammastrahlen, Elektronenstrahlen oder Protonen verwenden. Je größer die in der Therapie eingesetzte Energiemenge ist, desto stärker dringt die ionisierende Strahlung in das Krebsgewebe ein (Orth M, Lauber 2014). Die ionisierende Strahlung tötet die Zellen ab, die sich aktiv teilen. Obwohl die Strahlung die Teilung von sich schnell teilenden Zellen wirksam verhindert, kann sie nur minimale Brüche in der DNA verursachen. Diese Brüche hindern die Krebszellen jedoch daran, sich zu vermehren und zu produzieren, wodurch ihre Beseitigung eingeleitet wird. Sie kann zur Schrumpfung von Krebs im Frühstadium oder zur Behandlung fortgeschrittener Krebs Symptome eingesetzt werden.

Die Strahlentherapie versucht, ein Gleichgewicht herzustellen, indem sie die schädlichen Teilungszellen eliminiert und die Schäden an den normalen Zellen um den Tumor herum minimiert. Normale Zellen können oft einen Großteil der durch die Strahlung verursachten Schäden reparieren. Die meisten Krebspatienten erhalten eine Strahlentherapie als Teil ihres Behandlungsplans sowie eine Kombination mit anderen Behandlungen.

Ärzte verschreiben eine Strahlentherapie zur Behandlung aller Formen von Krebs, einschließlich gutartiger Tumore. Obwohl die Strahlentherapie wirksam ist, zeigt die Forschung, dass die Strahlentherapie eine Vielzahl von Nebenwirkungen hat. Dazu gehören Zahnverfall, Hautverbrennungen dritten Grades und Atembeschwerden (Murphy, et al. 2019). Die Strahlentherapie ist rationiert, und es gibt eine Grenze für die Strahlenmenge, die Menschen sicher erhalten können. Je nachdem, wie viel Strahlung ein Organ während der ersten Behandlungsrunde erhalten hat, ist der Körper möglicherweise nicht in der Lage, ein zweites Mal bestrahlt zu werden.

Die wichtigste tödliche Nebenwirkung der Strahlentherapie ist das Wiederauftreten der Krebserkrankung. Da die Strahlentherapie gesunde Zellen schädigt, können diese geschädigten Zellen an anderen Stellen metastasieren und ein Wiederauftreten des Krebses verursachen. Die meisten Arten von Leukämiekrebs, darunter die akute myeloische Leukämie (AML), die chronische myeloische Leukämie (CML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL), sind allesamt Formen von Krebs, die durch Strahlenbelastung entstehen. Auch das myelodysplastische Syndrom (MDS), ein Knochenmarkkrebs, der sich zu Leukämie entwickeln kann, wurde mit früherer Strahlenbelastung in Verbindung gebracht“ (Cidon, EU 2016). Nicht alle Krebsarten können unmittelbar nach einer Strahlentherapie zurückkehren. Die Forschung zeigt, dass solide Tumore viel länger brauchen, um sich zu entwickeln, und dass sie nicht so schnell wiederkommen. Die meisten dieser Krebsarten werden erst Jahre, nachdem die Strahlentherapie den Schaden verursacht hat, entdeckt, und einige werden erst mehr als ein Jahrzehnt später diagnostiziert. Es kann sein, dass wir die Krankheit unweigerlich verewigen, wenn wir die Strahlentherapie als Option nutzen.

### C Mechanismus der Hämotherapie:

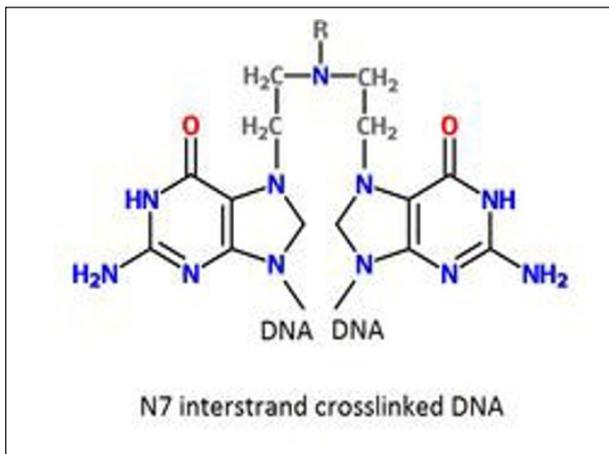
Eine gängige Behandlungsform, die derzeit eingesetzt wird, ist die Chemotherapie. Die Chemotherapie ist eine systemische Behandlung, die über den Blutkreislauf verabreicht wird.

## Miriam Silberstein

Die Behandlung wird dem Patienten oft für einen bestimmten Zeitraum verabreicht, der zwischen 6 Monaten und einem Jahr liegt. In Fällen, in denen keine Heilung möglich ist, kann eine Chemotherapie das Leben des Patienten verlängern oder schmerzhaft Symptome lindern. Die Medikamente werden in der Regel intravenös oder oral verabreicht. Bei einer Chemotherapie ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass Zellen, die sich in Ruhe befinden, wie die meisten normalen Zellen, geschädigt werden. Ärzte können die Behandlung verschreiben, nachdem der ursprüngliche Tumor operativ entfernt wurde, um einzelne Krebszellen zu eliminieren, die möglicherweise Metastasen gebildet haben, bevor sie einen Tumor bilden können.

Der Mechanismus der Chemotherapie besteht darin, Krebszellen zu eliminieren, indem verschiedene Zellen in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus angegriffen werden, um die Replikation zu stoppen. Die Chemotherapie schädigt die Gene im Zellkern und greift Zellen an, die kurz vor der Teilung stehen. Einige schädigen die Zellen, während sie ihr Gen replizieren, bevor sie sich teilen (Johnstone RW, 2016). Einige Chemotherapeutika greifen die DNA der Zelle an, indem sie eine Methylgruppe hinzufügen, um sie daran zu hindern, weitere Klone der Krebszelle zu produzieren. Sie werden als Alkylierungsmittel bezeichnet und binden sich durch kovalente Bindungen an die DNA, RNA und Proteine.

Alkylierungsmittel greifen an jedem Punkt des Zellzyklus an. Es gibt viele Arten von Alkylierungsgruppen, wie Stickstoffsenf, Nitrosoharnstoffe und Aziridine. Die Moleküle binden sich an die DNA und verändern deren Konformation. Die DNA besteht aus einem Doppelstrang,

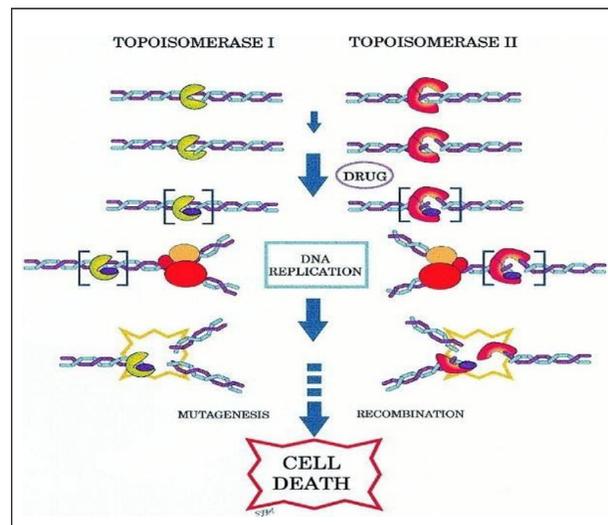


(Abbildung 1) Die Abbildung zeigt zwei DNA-Basen, die durch einen Stickstoffsenf vernetzt sind (Siddik ZH 2005)

und die Moleküle können entweder zweimal an einen DNA-Strang binden (so genannte „Intrastrang-Vernetzung“) oder einmal an beide Stränge (so genannte „Interstrang-Vernetzung“). (Abbildung 1). Wenn die Zelle versucht, die vernetzte DNA während der Zellteilung zu replizieren oder zu fixieren, brechen die DNA-Stränge (Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 2005). Dies führt zu einer Form des programmierten Zelltods, der Apoptose.

Ein weiteres Chemotherapeutikum, das in die Transkription und Translation eingreift, ist ein Topoisomerase-Inhibitor. Wenn die DNA-Doppelstranghelix während der DNA-Replikation oder Transkription abgewickelt wird, wird die angrenzende DNA (die noch nicht geöffnet wurde) extrem straff aufgewickelt. Der Topoisomerase-Inhibitor erzeugt Einzel- oder Doppelstrangbrüche in der DNA, wodurch die Spannung im DNA-Strang vor dem Replikationspunkt verringert wird (Abbildung 2). Dies ermöglicht die normale Abspulung der DNA während der Replikation oder Transkription. Die Hemmung der Topoisomerase lässt keinen dieser Prozesse zu fortgesetzt werden (Nitiss JL, 2007). Andere Chemotherapeutika greifen in den Zellstoffwechsel ein. Dies blockiert die Nährstoff und Sauerstoffzufuhr, was zu einem Wachstumsstillstand führt.

Die Forschung hat gezeigt, dass die Chemotherapie viele Nebenwirkungen hat. Einige dieser Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Haarausfall, Infektionen, Fruchtbarkeitsprobleme,



(Abbildung 2) Topoisomerase I- und II-Inhibitoren (Huda W. 2016)

Gewichtsverlust, Schädigung des Lungengewebes, Herzprobleme, Nierenprobleme und Nervenschäden (Uzun, 2019). Studien zeigen, dass einer der Hauptnachteile der Chemotherapie darin besteht, dass keine Remission erreicht wird. Ein Grund dafür ist, dass die ursprüngliche Behandlung nicht alle Krebszellen beseitigen kann. Die verbleibenden Krebszellen, die im Organ zurückbleiben, wachsen zu einem neuen Tumor heran. Ein weiterer Grund dafür, dass die Chemotherapie nicht zur Remission führt, ist, dass einige Krebszellen in andere Teile des Körpers metastasieren haben und dort einen neuen Tumor bilden. Krebszellen können auch einen Mechanismus entwickeln, der sie bei einem Rückfall wieder resistent gegen die Behandlung werden lässt und so eine mögliche Heilung verhindert (Stadlr, WM, 2014).

### Immuntherapie

Forscher haben entdeckt, dass eine der besten Methoden zur Behandlung von Krebs die Immuntherapie ist. Die

## Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg zur Heilung von Krebs?

Immuntherapie ist eine biologische Therapie, bei der aus lebenden Organismen gewonnene Substanzen zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Einige Immuntherapien nutzen die Gentechnik, um die Fähigkeiten der Immunzellen zur Krebsbekämpfung zu verbessern, und werden allgemein als Gentherapien bezeichnet. Viele immuntherapeutische Behandlungen zur Vorbeugung, Kontrolle oder Behandlung verschiedener Krebsarten können auch in Kombination mit Chirurgie, Chemotherapie, Bestrahlung oder gezielten Therapien eingesetzt werden, um ihre Gesamtwirksamkeit zu erhöhen (Yang, Wang, Wang, 2019).

Die Immuntherapie stärkt die Fähigkeit des Immunsystems, Krebszellen zu erkennen, zu bekämpfen und zu entfernen. Während sich viele Zellen auf natürliche Weise vermehren, wird dieses Verhalten durch eine Reihe von Faktoren, einschließlich der Gene in den Zellen, streng reguliert. Wenn das Wachstum an bestimmten Stellen nicht erforderlich ist, werden die Zellen angewiesen, ihr Wachstum einzustellen. Krebszellen weisen Defekte auf, die dazu führen, dass sie diese hemmenden Signale ignorieren, und ihre Vermehrung schreitet unkontrolliert und schnell voran. Da Krebszellen durch anormale Methoden wachsen und sich verhalten, kann dies das Immunsystem auf eine potenzielle Bedrohung aufmerksam machen, das Krebszellen durch einen als Immunüberwachung bezeichneten Prozess erkennen und eliminieren kann.

Die Immunüberwachung ist eine äußerst wirksame Methode zur Beseitigung von Krankheitserregern aus dem Körper, aber der Prozess ist nicht immer erfolgreich, wenn es sich um Krebs handelt. Auch wenn das Immunsystem das Krebswachstum verhindern oder verlangsamen kann, haben Krebszellen Möglichkeiten, sich der Zerstörung durch das Immunsystem zu entziehen. Krebszellen können zum Beispiel genetische Veränderungen aufweisen, die sie für das Immunsystem weniger erkennbar machen, sie können Proteine auf ihrer Oberfläche haben, die Immunzellen ausschalten, oder sie können die normalen Zellen um den Tumor herum so verändern, dass sie die Reaktion des Immunsystems auf die Krebszellen stören (Pardoll D. 2015).

Krebszellen entwickeln Methoden, um dem Immunsystem zu entgehen, was es ihnen ermöglicht, weiter zu gedeihen und in andere Organe zu metastasieren (Prendergast GC, Jaffee EM, 2007).

Immuntherapien zielen daher darauf ab, die Krebsbekämpfungsfähigkeiten der Immunzellen zu verbessern und die körpereigenen Schutzmaßnahmen zur Tumorbekämpfung zu nutzen.

### NC-27 und PNC-28 Peptide

PNC-27 und PNC-28 sind synthetische Peptide, die gezielt auf Krebszellen abzielen und diese zerstören sollen. Therapeutische Peptide können zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten und Krebsarten eingesetzt werden und bieten gegenüber Proteinen oder Antikörpern eine Vielzahl von Vorteilen. Sie lassen sich leicht im Labor synthetisieren und sind für den menschlichen Körper nicht giftig. Sie werden so hergestellt, dass sie eine sehr spezifische Affinität für die Zielzelle haben. PNC-27 und PNC-28 wurden mit Hilfe eines

Supercomputers von Dr. Matthew Pincus und Dr. Joseph Michl vom SUNY Downstate Medical Center entwickelt. Die Peptide wurden mit einer spezifischen Faltung entwickelt, die nur mit einer bestimmten Struktur auf den Krebszellen interagiert. Es kann über einen Vernebler, ein vaginales oder rektales Zäpfchen oder intravenös an der Tumorstelle verabreicht werden. Viele Patienten reisen ins Ausland, um diese Behandlung zu erhalten. PNC-27 und PNC-28 wurden mit außergewöhnlichen Ergebnissen eingesetzt, und seit 2007 haben über 500 Patienten eine hohe Erfolgsquote mit dem Medikament erzielt. Die Peptide PNC-27 und PNC-28 haben sich als hochwirksam bei der gezielten Behandlung einer Vielzahl von Krebsarten erwiesen. Diese Peptide haben bei Brustkrebs, Leukämie, Melanomen und Bauchspeicheldrüsenkrebs hohe Erfolgsraten erzielt. Es hat sich gezeigt, dass die Einnahme am wirksamsten ist, wenn sie gleichzeitig mit einer Stärkung des Immunsystems, einer angemessenen Flüssigkeitszufuhr und einer Ernährung, die auf übermäßigen Zucker und rotes Fleisch verzichtet, erfolgt.

### P 53 Mechanismus für PNC-27 und PNC 28

TP53 oder "Tumorprotein 53" ist ein Gen, das sich auf dem siebzehnten Chromosom des Menschen befindet. Es kodiert für ein Protein, das den Zellzyklus reguliert und somit als Tumorsuppressor fungiert. P53 wurde als „Wächter des Genoms“ bezeichnet, was sich auf seine Rolle bezieht, die Zelle stabil zu halten, indem es Genommutationen verhindert (Uehara 2018). TP53 verfügt über vier Domänen, die für die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die Tetramerisierung von Proteinen, die Erkennung von DNA-Sequenzen und die Überprüfung beschädigter DNA verantwortlich sind (Sabapathy et al. 2019).

Der Tumorsuppressor p53 spielt eine sehr wichtige Rolle beim Wachstumsstopp, bei der DNA-Reparatur und der Apoptose, und er reagiert auf verschiedene Angriffe auf die Zelle. Die schnelle Induktion hoher p53-Proteinspiegel durch verschiedene Stressarten verhindert eine unangemessene Vermehrung von Zellen, die potenziell mutagene, geschädigte DNA tragen (Zhang et al., 2014). In normalen Zellen ist p53 ein extrem instabiles Protein, das eine Halbwertszeit von 5-30 Minuten hat. Das p53-Protein ist in der Zelle nur in sehr geringen Mengen vorhanden, da es kontinuierlich abgebaut wird. Dieser kontinuierliche Abbau wird hauptsächlich durch MDM2 gesteuert. Die Forschung der letzten zehn Jahre hat MDM2 die zentrale Rolle bei der Steuerung von p53 zugewiesen, indem es die Tumorsuppressorfunktion von p53 reguliert (Carotenuto, 2019).

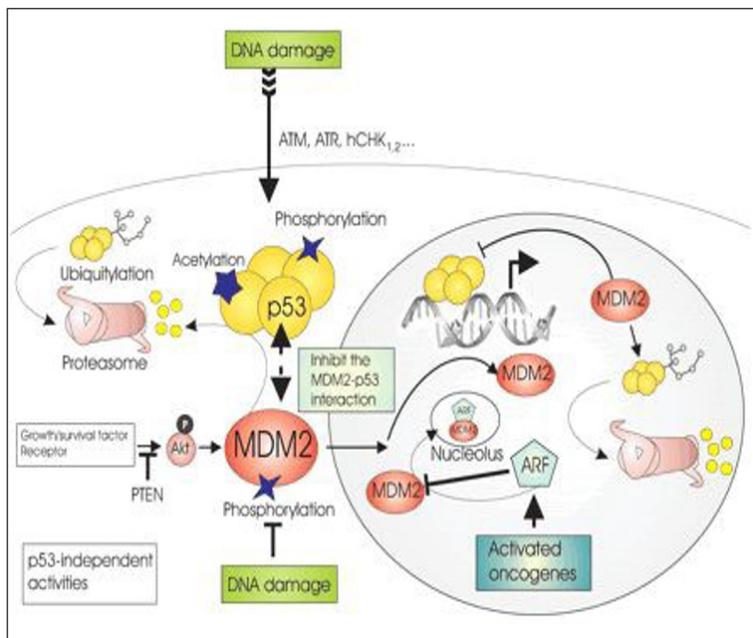
Eine Mutation des p53-MDM2-Komplexes während der Induktion von p53 kann zu einer Akkumulation von aktivem p53 in der Zelle führen (Abbildung 3). Dadurch verlängert sich die Halbwertszeit von p53 von Minuten auf Stunden. Dies kann p53 dabei helfen, Krebs zu stoppen. Sowohl PNC-27 als auch PNC-28 wurden als Wirkstoffe getestet, die die Interaktion von p53 mit HDM-2 kompetitiv blockieren würden. Indem sie als kompetitive Inhibitoren wirken, würden die Peptide die Halbwertszeit von p53 in Krebszellen verlängern. Dies führt schließlich zu einer höheren Effizienz bei der Auslösung der Apoptose von Krebszellen.

**Mechanismus durch die Membran und Affinität zu HDM2**

Die Krebspeptide PNC-27 und PNC-28 sind Substanzen, die ausschließlich den Tod von Krebszellen verursachen. PNC-27 und PNC-28 erreichen dies durch ihre Affinität zur Bindung an ein Protein namens HDM-2. Krebszellen weisen hohe Mengen an HDM-2 in ihren Zellmembranen auf. (Ehsan Sarafraz-Yazdi, Wilbur B. Bowne, 2010). Dr. Ehsan Sarafraz-Yazdi (Sarafraz-Yazdi E et al 2015) erklärt im Detail, wie die Krebspeptide PNC-27 und PNC-28 entstehen und was ihre Mechanismen für Fortschritte in der Krebsforschung bedeuten könnten. Die Studie weist darauf hin, dass der Mechanismus des Peptids darauf beruht, dass sich in der Plasmamembran von Tumorzellen oligomere Poren bilden. (American Association for Cancer, 2010) Die oligomeren Poren sind ausschließlich in Krebszellen vorhanden. Darüber hinaus zeigten die

Diese Forschung ergab, dass das PNC-27-Peptid in der Lage ist, HDM-2 exklusiv in den Membranen von Krebszellen zu markieren und diese durch Membranolyse zu zerstören, während die gesunden Zellen am Leben bleiben (Sookraj, et al. (2010)). Weitere Untersuchungen ergaben, dass PNC-27 und PNC-28 bei der Zerstörung von Krebszellen das gesamte Peptid und nicht nur Fragmente verwenden. (Krebs-Chemotherapie und Pharmakologie, 2010).

„Das PNC-27-Peptid hat eine HDM-2-Bindungsdomäne, die die gleichen Reste 12-26 von p53 aufweist, und eine transmembranenpenetrierende Domäne (Sarafraz-Yazdi, et al, 2010). PNC-28 ist ein p53-Peptid aus seiner HDM2-2-Bindungsdomäne (Reste 17-26), das an seinem carboxyterminalen Ende die Penetrationssequenz enthält, die die Zellpenetration ermöglicht. Diese Domäne ist mit einer



(Figure 3) A chart of the disruption of mdm2 and the p53 complex (Hashimoto N, Nagano H, 2010)

Beobachtungen, dass PNC-27 und PNC-28 in der Lage sind, zwischen Krebs- und Nicht-Krebszellen zu unterscheiden.

In einer Studie aus dem Jahr 2009 entdeckten Forscher, dass die „dreidimensionale Struktur der p53-Aminosäurereste von PNC-27 und PNC-28 mit der Struktur der gleichen an HDM-2 gebundenen Reste überlagert werden kann.“ Diese Entdeckung machte die Forscher auf die Tatsache aufmerksam, dass PNC-27 und PNC-28 auf HDM-2 in den Membranen von Krebszellen abzielen könnten (Pincus, et al. (2011)).

Bei weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, dass „nicht-transformierte Zellen, die nicht für PNC-27 und PNC-28 anfällig sind, mit HDM-2, das ein lokalisiertes Membransignal enthält, zu PNC-27 und PNC-28 neigen“.

transmembranen-durchdringenden Sequenz verbunden, die auch als Membran-Residenz-Peptid (MRP) bezeichnet wird. Wenn p53 über die 12-26 Aminosäuresequenz an das HDM-2-Protein bindet, bewirkt HDM-2 eine Ubiquitinierung von p53, die es für die Pro-Teleolyse durch das Proteasom anvisiert. Sowohl das PNC-27- als auch das PNC-28-Peptid, dessen Sequenz mit der von PNC-27 identisch ist, dem aber die ersten sechs Aminosäurereste von PNC-27 (d. h. die p53-Reste 17-26) fehlen, sind für eine Vielzahl von Krebszellen hochgiftig, wobei die IC50-Werte von etwa 75 ug/ml (18,6 uM) bis 200 ug/ml (50 uM) reichen. „Während PNC-27 und PNC-28 für Krebszellen toxisch sind, wirkt keines der beiden Peptide auf normale Zellen in Kultur, selbst bei den höchsten getesteten Dosen (etwa 500 ug/ml)“. Diese Entdeckung zeigt, dass beide Peptide für den menschlichen Körper nicht toxisch sind, im Gegensatz zu den Auswirkungen vieler Chemotherapeutika (Davitt K, Babcock BD, 2014).

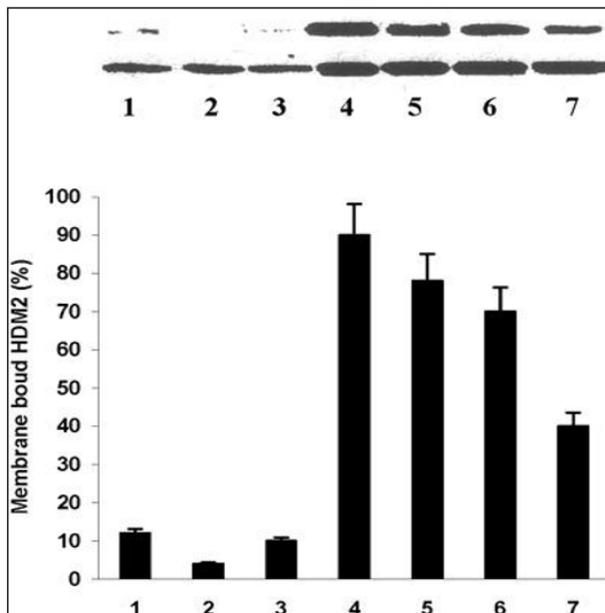
In einer neueren Studie, die 2014 analysiert und in der Fachzeitschrift *Annals of Clinical & Laboratory Science* veröffentlicht wurde, kamen die Forscher zu dem Schluss, dass „die Anti-Krebs-Peptide PNC-27 und PNC-28 die Tumorzellnekrose einer wenig differenzierten Säugetierleukämie-Zelllinie ohne festes Gewebe induzieren, die von der Expression von HDM-2 in der Plasmamembran dieser Zellen abhängt.“ (Davitt, et al. (2014). Studien auf der Grundlage von Informationen, die in früheren Experimenten entdeckt wurden, zeigten, dass die Peptide PNC-27 und PNC-28 in der Lage sind, Tumorzellen aus festem Gewebe durch den Mechanismus der Bindung an HDM-2-Proteine in ihren Zellmembranen zu zerstören, eine Wirkung, die sich von der p53-Aktivität in diesen Zellen unterscheidet.

Die Wissenschaftler wollten herausfinden, ob das Peptid

## Sind PNC-27 und PNC-28 der beste Weg zur Heilung von Krebs?

PNC-27 auch gegen Tumorzellen aus nicht-festem Gewebe wirksam ist (Davitt et al., 2014). In ihrer Studie untersuchten sie, ob die Tumorzellen ohne festes Gewebe überhaupt HDM-2 in ihren Membranen exprimieren (bei Zellen mit festem Gewebe war dies der Fall) und ob PNC-27 den Tod dieser Zellen durch die Bindung von HDM-2 verursachen kann. Die Forscher stellten fest, dass diese nicht-festen Tumorzellen HDM-2 in den Zellmembranen exprimieren.

Sie stellten auch fest, dass das PNC-27-Peptid die Zellerstörung durch Membranlyse über denselben HDM-2-Bindungsmechanismus wie in den Tumorzellen des festen Gewebes bewirken kann, unabhängig vom p53-Weg. Die Forschung ergab, dass die Peptide sowohl bei soliden als auch bei nicht-soliden Tumoren erfolgreich sind, was sie zu einem wertvollen Medikament macht, das eine Vielzahl von Krebsarten behandeln könnte.



(Abbildung 4) „Blots von Ganzzell-Lysaten (unten) und Membranfraktionen (oben) für HDM-2 in verschiedenen Zelllinien wie folgt: Spur 1, MCF-10-2A; Spur 2, BMRPA1; Spur 3, AG13145-Fibroblasten; Spur 4, TUC-3; Spur 5, MIA-PaCa-2; Spur 6, MCF-7; Spur 7, A-2058. Die ersten drei Zelllinien sind untransformiert; die übrigen sind verschiedene Krebszelllinien. Jedes Balkendiagramm zeigt den prozentualen Anteil von HDM-2 im Gesamtzell-Lysat, der in der Membran jeder oben aufgeführten Zelllinie vorhanden ist. Die Zahlen auf der X-Achse der Balkendiagramme entsprechen den Spurnummern in den Blots“. (Safaraz-Yazdi E, Bownwe WB, 2010)

### Studien und Versuche zu PNC-27 und PNC-28

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie wurde der Gehalt an HDM2 in der Zellmembran untersucht (Wang et al. 2010). Teile der Membran wurden isoliert, und ganze Zelllysate von verschiedenen Krebs- und nicht transformierten Zelllinien sind in der Abbildung unten dargestellt. Die Zellen wurden auf HDM-2

geblotet (Abbildung 4). „Im unteren Teil der Tabelle ist zu sehen, dass alle Ganzzell-Lysate positive Ergebnisse für das Blotting-Verfahren für HDM-2 aufwiesen. Im oberen Abschnitt der Blots in der Abbildung ist zu sehen, dass die Membranfraktion jeder Krebszelllinie (Spuren 4-7) signifikante Mengen von HDM-2 enthält. Im Gegensatz dazu wurde festgestellt, dass die drei nicht transformierten Zelllinien (Spuren 1-3) geringe Mengen an HDM-2 in der Region 22 der Membran enthalten. Der prozentuale Anteil von HDM-2 am Gesamtzelllysate in den Membranfraktionen der Zelllinien ist im unteren Teil des Balkendiagramms dargestellt.“ (Safaraz-Yazdi E, Bownwe WB, 2010) Die Grafik veranschaulicht, dass die in den Membranen der Krebszelllinien vorhandenen Fraktionen von HDM-2 eine vier- bis neunfach erhöhte Konzentration aufweisen.

Als das PNC-27-Peptid getestet wurde, stellten die Forscher fest, dass die Schmerzen im Durchschnitt innerhalb einer Woche nachließen. Drei Wochen nach der Verabreichung des Peptids entwickelten die Probanden manchmal grippeähnliche Symptome. Dies ist ein Hinweis darauf, dass das Immunsystem in der Lage war, den Tod von Krebszellen zu erkennen und darauf zu reagieren (Sookraj, Ka, Bownwe WB 2010). Wenn das krebstötende Peptid PNC-27 verabreicht wurde, nachdem das Tumorwachstum an einer anderen Stelle als dem ursprünglichen Tumor aufgetreten war, verringerte sich der Tumor, gefolgt von einer allmählichen Zunahme des Tumorwachstums, das „deutlich langsamer war als das Wachstum in Gegenwart des Kontrollpeptids“. Wenn das krebstötende Peptid sofort zum Tumor geschickt wird, schlussfolgerten die Forscher, dass das Peptid bei der Behandlung von Krebs erfolgreich sein würde. (Prendergast, Jaffee, 2007). Nach sechs Wochen stellten die Forscher einen Anstieg der Laktatdehydrogenase- und Bilirubinwerte fest.

Nach zehn Wochen ist ein großer Teil des Tumorabbaus zu erkennen. Gleichzeitig werden die Tumore weicher und geschmeidiger. Außerdem ist gleichzeitig eine gewisse Zunahme der Größe des Tumors selbst zu beobachten. Dies kann jedoch oft auf eine Entzündung aufgrund der Reaktion des Immunsystems zurückgeführt werden. Nach etwa drei Monaten stellten die Forscher fest, dass die Studienteilnehmer über mehr Energie verfügten und weniger krebisbedingte Symptome aufwiesen.

In einer Studie, die im International Journal of Cancer (2006) veröffentlicht wurde, schreiben die Forscher, dass PNC-28 in der Lage war, das Wachstum von Krebszellen in einem Organismus schneller zu reduzieren. Die Forscher testeten PNC-28, um seine Funktion, die Replikation von Krebszellen zu stoppen, zu analysieren. Wenn PNC-28 über einen Zeitraum von zwei Wochen verabreicht wurde, führte PNC-28 zu einer vollständigen Zerstörung der Tumore. (Science Daily, 2006) Bei gleichzeitiger Verabreichung mit der Tumorumplantation blockierte PNC-28 das Tumorwachstum während des zweiwöchigen Verabreichungszeitraums sowie zwei Wochen nach der Behandlung vollständig, gefolgt von einem schwachen Tumorwachstum, das sich bei einer geringen TumorgroÙe einpendelte (Bownwe WB, Sookraj KA, 2015).

Die Studien zu beiden Medikamenten stützen die Theorie, dass die Immuntherapie in der Lage ist, Krebszellen zu beseitigen, ohne das menschliche System zu schädigen.

Alle Methoden und Studien in diesem Papier sind abgeschlossen, und das Medikament wird derzeit in den Vereinigten Staaten verkauft. Es befindet sich im Versuchsstadium, um auch in den Vereinigten Staaten verkauft zu werden. PNC-27 und PNC-28 sind neuartige Medikamente, die vielversprechend für die Krebsforschung sind und eine Alternative zu den anderen schädlichen Behandlungen bieten, die heute eingesetzt werden. Es sollten jedoch größere Studien durchgeführt werden, um die Nebenwirkungen zu verringern, die bei Patienten auftreten, die das Medikament einnehmen. Es wurden keine Versuche unternommen, um zu beweisen, dass PNC-27 bei der Einnahme schädlich ist, es sei denn, es wurde durch eine äußere Quelle kontaminiert. Bei der Entwicklung von immuntherapeutischen Peptiden zur Behandlung von Krebs spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung des Medikaments wäre die weitere Aufklärung des Mechanismus durch die Untersuchung verschiedener Krankheitsmodelle. Die Untersuchung verschiedener Modelle wird hoffentlich einen tieferen Einblick geben und die Bemühungen um eine Heilung unterstützen.

### Schlussfolgerung

Krebs ist eine Krankheit, die einen Aufwärtstrend in der Sterblichkeitsrate verursacht hat. Obwohl in der Krebsforschung einige Fortschritte auf dem Weg zur Heilung gemacht wurden, gibt es viele Nachteile bei den derzeit verfügbaren Behandlungen. Die derzeitigen Behandlungen sind Chemotherapie und Bestrahlung. Beide Behandlungen können zwar erfolgreich Tumore und Krebszellen vernichten, schädigen aber auch gesunde Zellen. Außerdem besteht die Gefahr eines Rückfalls, da bei der Behandlung nicht alle Krebszellen erreicht werden, da einige Krebszellen in andere Organe abwandern und sich dort neu bilden können. Infolgedessen erliegen viele Krebspatienten den toxischen Wirkungen der Krebsbehandlung und nicht dem Krebs selbst. Die Immuntherapie ist eine vielversprechende Behandlungsalternative, da sie sich nicht nachteilig auf gesunde Zellen auswirkt. Das zugrunde liegende Konzept der Immuntherapie besteht darin, die gesunden Zellen des Körpers mit Ressourcen auszustatten, die sie in die Lage versetzen, die Krebszellen auf natürliche Weise zu bekämpfen. Dies wird durch die Peptide PNC-27 und PNC-28 erreicht. Die Peptide PNC-27 und PNC-28 haben sich in der Forschung und in Tierversuchen als hochwirksam bei der selektiven Bekämpfung einer Vielzahl spezifischer Krebsarten erwiesen, darunter Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs, Leukämie, Melanom und andere Krebsarten. Da PNC-27 ungiftig ist, können die Patienten den Krebs auf gesunde Weise loswerden und gleichzeitig einen Lebensstil verfolgen, der auf ganzheitlicher Gesundheit und Wellness basiert. Bei ordnungsgemäßer Verabreichung bringen PNC-27 und PNC-28 den Krebs in die

Defensive, was zu Ergebnissen wie einer deutlichen Schmerzlinderung und in vielen Fällen zu einer Verlängerung des Lebens führt. Diese Forschungsergebnisse belegen, dass PNC-27 und PNC-28 eine der wirksamsten Methoden zur Behandlung von Krebs sind.

### Resources

Ahluwalia KB. Genetics. Vol 2nd ed. New Delhi: New Age International; 2009. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=281525&site=ehost-live>.

Bell S, Klein C, Müller L, Hansen S, Buchner J. p53 contains large unstructured regions in its native state. *Journal Of Molecular Biology*. 2002;322(5):917-927. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=cmedm&AN=12367518&site=ehost-live>.

Bowne WB, Sookraj KA, Vishnevetsky M, et al. The penetratin sequence in the anticancer PNC-28 peptide causes tumor cell necrosis rather than apoptosis of human pancreatic cancer cells. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(12):3588-3600. doi:10.1245/s10434-008-0147-0.

Campton J. *Biology : Molecules and Cells*. Banbury: Hodder Education Group; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=1237456&site=ehost-live>

Chao HX, Poovey CE, Privette AA, et al. Orchestration of DNA Damage Checkpoint Dynamics across the Human Cell Cycle. *Cell Syst*. 2017;5(5):445-459.e5. doi:10.1016/j.cels.2017.09.015

Carolina Barrientos-Salcedo, Diego Arenas-Aranda, Fabio Salamanca-Gómez, Rocío Ortiz-Muñiz, Catalina Soriano-Correa. Electronic Structure and Physicochemical Properties Characterization of the Amino Acids 12-26 of TP53: A Theoretical Study. *Journal of Physical Chemistry A*. 2007;111(20):4362-4369. doi:10.1021/jp067841y.

Cidon EU. *The Easy Book of Cancer Pharmacology*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=1292490&site=ehost-live>.

Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. *The Development and Causes of Cancer*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>

Davitt K, Babcock BD, Fenelus M, et al. The anti-cancer peptide, PNC-27, induces tumor cell necrosis of a poorly differentiated non-solid tissue human leukemia cell line that depends on expression of HDM-2 in the plasma membrane of these cells. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2014;44(3):241-248. <http://search>.

- ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=cmedm&AN=25117093&site=ehost-live.
- Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD (November 2006). "Interferons, immunity and cancer immunoediting". *Nature Reviews. Immunology*. 6 (11): 836–48. Doi:10.1038/nri1961. PMID 17063185
- Hall EJ, A.J. *Giaccia Radiobiology for the radiologist* (7th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2011)
- Huda W. *Review of Radiologic Physics*. Vol 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=nlebk&AN=2018287&site=ehost-live>.
- Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell*. 2002;108(2):153-164. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=cmedm&AN=11832206&site=ehost-live>.
- Kurian AW. Mutations and the Importance of Genetic Testing: Advancing towards personalized medicine in breast and ovarian cancers. *Oncology (08909091)*. 2019;33(10):406-409. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=c-cm&AN=139481601&site=ehost-live>.
- Marx V. Cell biology: tracking a cell's cycle. *Nature Methods*. 2017;14(3):233-236. doi:10.1038/nmeth.4186.
- Mims MP, Worden FP, Hayes TG, Todd RF, Cooney KA. *Tumor Board Review, Second Edition : Guideline and Case Reviews in Oncology*. Vol Second edition. New York: Demos Medical; 2015. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=959607&site=ehost-live>.
- Mokhtarzadeh A, Parhiz H, Hashemi M, Abnous K, Ramezani M. P53-Derived peptides conjugation to PEI: an approach to producing versatile and highly efficient targeted gene delivery carriers into cancer cells. *Expert Opinion On Drug Delivery*. 2016;13(4):477-491. doi:10.1517/17425247.2016.1126245.
- More SK, Vomhof-Dekrey EE, Basson MD. ZINC4085554 inhibits cancer cell adhesion by interfering with the interaction of Akt1 and FAK. *Oncology Letters*. 2019;17(6):5251-5260. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=a9h&AN=136368747&site=ehost-live>.
- Murphy CC, Lee SJC, Gerber DE, Cox JV, Fullington HM, Higashi RT. Patient and provider perspectives on delivery of oral cancer therapies. *Patient Education and Counseling*. 2019;102(11):2102-2109. doi:10.1016/j.pec.2019.06.019.
- Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(5):338-350. doi:10.1038/nrc2607
- Niazi S, Purohit M, Niazi JH. Role of p53 circuitry in tumorigenesis: A brief review. *European Journal Of Medicinal Chemistry*. 2018;158:7-24. doi:10.1016/j.ejmech.2018.08.099.
- O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021611. Published 2018 Oct 3. doi:10.1136/bmjopen-2018-021611
- Orth M, Lauber K, Niyazi M, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys*. 2014;53(1):1–29. doi:10.1007/s00411-013-0497-2
- Pincus MR, Fenelus M, Sarafraz-Yazdi E, Adler V, Bowne W, Michl J. Anti-cancer peptides from ras-p21 and p53 proteins. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(25):2677-2698. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=cmedm&AN=21728981&site=ehost-live>.
- Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol*. 2015;42(4):523–538. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.05.003
- Prendergast GC, Jaffee EM. *Cancer Immunotherapy : Immune Suppression and Tumor Growth*. Amsterdam: Academic Press; 2007. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=196470&site=ehost-live>
- Rahman M. *Systems Biology in Cancer Immunotherapy*. Sharjah: Bentham Science Publishers Ltd; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=nlebk&AN=1280044&site=ehost-live>
- Siddik ZH (2005). "Mechanisms of Action of Cancer Chemotherapeutic Agents: DNA-Interactive Alkylating Agents and Antitumour Platinum-Based Drugs". *The Cancer Handbook*
- Sarafraz-Yazdi E, Gorelick C, Wagreich AR, et al. Ex vivo Efficacy of Anti-Cancer Drug PNC-27 in the Treatment of Patient-Derived Epithelial Ovarian Cancer. *Annals Of Clinical And Laboratory Science*. 2015;45(6):650-658. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=cmedm&AN=26663795&site=ehost-live>.
- Sarafraz-Yazdi E, Bowne WB, Adler V, et al. Anticancer

peptide PNC-27 adopts an HDM-2-binding conformation and kills cancer cells by binding to HDM-2 in their membranes. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*. 2010;107(5):1918-1923. doi:10.1073/pnas.0909364107.

Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook*. Vol Third edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=1473235&site=ehost-live>.

Sookraj KA, Bowne WB, Adler V, Sarafraz-Yazdi E, Michl J, Pincus MR. The anti-cancer peptide, PNC-27, induces tumor cell lysis as the intact peptide. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*. 2010;66(2):325-331.

Stadler WM. *Cancer Biology Review : A Case-Based Approach*. New York: Demos Medical; 2014. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=622618&site=ehost-live>.

Uehara I, Tanaka N. Role of p53 in the Regulation of the Inflammatory Tumor Microenvironment and Tumor Suppression. *Cancers (Basel)*. 2018;10(7):219. Published 2018 Jun 27. doi:10.3390/cancers10070219

Uzun Z. Side effects of chemotherapy in children with cancer: effects of nursing training administered to caregivers. *Australian Journal of Advanced Nursing*. 2019;36(4):37-44. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=c-cm&AN=136949892&site=ehost-live>.

Vassilev A, DePamphilis ML. Links between DNA Replication, Stem Cells and Cancer. *Genes (Basel)*. 2017;8(2):45. Published 2017 Jan 25. doi:10.3390/genes8020045

Viani GA. *Radiation Therapy : Clinical Evidence for Decision-Making*. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2013. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=e000xna&AN=571605&site=ehost-live>.

Williams PA, Cao S, Yang D, Jennelle RL. Patient-reported outcomes of the relative severity of side effects from cancer radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(1):309-316. doi:10.1007/s00520-019-04820-2.

Wang H, Zhao D, Nguyen LX, et al. Targeting cell membrane HDM2: A novel therapeutic approach for acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(1):75-86. doi:10.1038/s41375-019-0522-9.

Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer. *Oncology Letters*. 2019;18(6):5681-5690. doi:10.3892/ol.2019.10935.

Nowak-Sliwinska P, Alitalo K, Allen E, et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis*. 2018;21(3):425-532. doi:10.1007/s10456-018-9613-x

Zhang B, Mehrotra S, Ng WL, Calvi BR. Low levels of p53 protein and chromatin silencing of p53 target genes repress apoptosis in *Drosophila* endocycling cells. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004581. Published 2014 Sep 11. doi:10.1371/journal.pgen.1004581