

Monika Dadrich

Dr. med.

**Reduktion strahleninduzierter Lungenfibrose durch kombinierte TGF- β - und PDGF-Signalinhibition:
in-vivo Experimente an der Maus**

Geboren am 02.07.1983 in Bad Mergentheim

Staatsexamen am 15.06.2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Strahlentherapie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Die Bestrahlung der Lunge führt auch beim durchstrahlten Normalgewebe zu schwerwiegenden Schädigungen. In diesem Zusammenhang spielen die Pneumonitis und die strahleninduzierte Lungenfibrose eine wichtige Rolle. Wachstumsfaktoren wie PDGF und Zytokine wie TGF- β werden von den geschädigten Zellen ausgeschüttet und stimulieren das Wachstum von Fibroblasten sowie die Synthese kollagener Fasern und sind somit in hohem Maße für die fibrosierenden Prozesse verantwortlich. Die vorliegende Studie untersucht im Mausmodell den Effekt einer antifibrotischen Therapie mit den Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und SU9518, zur Hemmung des PDGF-Signals, alleine und in Kombination mit LY2157299, zur Hemmung des TGF- β -Signals. LY2157299 ist ein spezifischer kleinmolekularer Inhibitor des TGF- β -Rezeptor Typ I.

Dazu wurde der Thorax der Versuchsmäuse (C57BL/6) einmalig mit einem Hochenergie-Photonenstrahl (6MeV) und einer Dosis von 20 Gy bestrahlt. Die antifibrotische Therapie mit den jeweiligen Substanzen und Substanzkombinationen begann zwei Wochen nach Bestrahlung. Während die Therapie mit den PDGF-Rezeptor-Inhibitoren über den gesamten Versuchszeitraum aufrechterhalten wurde, wurde der TGF- β -Rezeptor-Inhibitor lediglich über vier Wochen verabreicht. Um den Prozess der Fibroseentstehung zu überwachen wurden vor Bestrahlung sowie zwei, zwölf, 16, 20 und 24 Wochen Bestrahlung bildgebende Verfahren (HRCT, VCT und MRT) und histologische Untersuchungen durchgeführt. Am Ende des Versuchszeitraumes wurde zusätzlich RNA aus dem entnommenen Lungengewebe isoliert um ein Expression Profiling vorzunehmen.

Die Bestrahlung verursachte bei allen unbehandelten Mäusen eine schwere Lungenfibrose. Die ersten radiologischen und histologischen Zeichen der fibrotischen Umbauprozesse ließen sich zwölf Wochen nach Bestrahlung beobachten und es zeigte bis zum Versuchsende eine konstante Zunahme des Fibrosegrades. In der Histologie ließen sich klassische Merkmale einer Fibrose wie Verdickung der Alveolarsepten und fokale Kollagenablagerungen nachweisen. Jede Monotherapiegruppe profitierte deutlich von der antifibrotischen Therapie, im Sinne von reduzierter Fibroseentstehung, verbessertem Allgemeinzustand und verlängertem Überleben. Die kombinierte Therapie wurde von den entsprechenden Versuchsmäusen gut toleriert und konnte die positiven Effekte der Monotherapie noch weiter verstärken. Das ergaben übereinstimmend alle durchgeführten Untersuchungen.

Die alleinige Hemmung des PDGF- bzw. des TGF- β -Signalweges mittels kleinmolekularer Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren stellt somit eine vielversprechende, neue Therapieoption für die Behandlung der strahleninduzierten Lungenfibrose dar. Darüber hinaus zeigte sich, dass eine kombinierte Hemmung beider Signalwege durchführbar ist und die Entstehung einer strahleninduzierten Lungenfibrose potenter als jede untersuchte Monotherapie mindern kann. Somit eröffnet die kombinierte Hemmung eine komplett neue und erfolgversprechende Option die Manifestation einer Lungenfibrose infolge ionisierender Strahlung und möglicherweise auch anderer Genese sowie Fibrosen anderer Organe zu reduzieren.