

Maryam Bahlo  
Dr. med.

## **Selektive COX-2 Blockade reduziert das Wachstum humaner Gliomzelllinien durch Proliferationshemmung und Apoptoseinduktion**

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Kern

Die Cyclooxygenase (COX)-2 ist ein Isoenzym, welches v.a. im Rahmen entzündlicher Prozesse in verschiedenen Geweben durch Induktion und auch nachweislich in einer Reihe von Tumoren, hierunter das Glioblastoma multiforme, exprimiert wird. Das Glioblastoma multiforme ist ein hochmaligner hirneigener Tumor astrozytären Ursprungs mit einer 2-Jahresüberlebensrate von maximal 5-12% unter Therapie.

Die vorliegende *in vitro* Arbeit beschäftigt sich mit den Effekten der Cyclooxygenase in Glioblastomen, um auf molekularer Ebene die involvierten Signalwegen näher zu charakterisieren. Dazu wurden humane Glioblastomzelllinien auf COX-2 Expression mittels Westernblotanalyse untersucht. Im Anschluss folgten Proliferationstests mit MTT und BrdU-Uptake, Nicolettifärbung und FACS-Analyse zum Apoptosenachweis sowie die Suche nach Proteinen der Signalkaskaden mittels Westernblotanalyse.

Es konnte gezeigt werden, dass humane Glioblastomzelllinien COX-2 exprimieren und dass selektive COX-2 Inhibitoren eine antikanzerogene Wirkung auf diese Zellen aufweisen. Celecoxib, ein Präparat dieser Wirkstoffklasse mit guter zerebraler Diffusionseigenschaft und hoher Potenz, zeigte eine signifikante Zellzahlreduktion bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  im MTT-Test und die Abnahme BrdU positiver Zellen von 100 % auf 67 % nach 24 h Behandlung.

Die nötigen Dosen zur signifikanten Zellzahlreduktion liegen *in vitro* nach aktueller Datenlage deutlich oberhalb der *in vivo* bei einer Einmaldosis von 400mg maximal erreichbaren Plasmapiegel. Dennoch konnte in vorhergehenden *in vivo* Studien bereits ein direkter bzw. adjuvanter antikanzerogener Effekt gezeigt werden.

Bereits 50  $\mu\text{M}$  Celecoxib führten zur Apoptoseinduktion in den untersuchten Zelllinien, aber erst 100  $\mu\text{M}$  führten, wie Nicolettifärbung und FACS-Analyse zeigten, zu einem signifikanten Anstieg apoptotischer Zellen. Die Effekte waren jeweils zeit- und dosisabhängig. Ausgelöst wurde die Apoptose nachweislich durch Aktivierung der Caspasen-Signalkaskade, wobei das membranäre extrinsische System mit zeitlicher Verzögerung nach dem mitochondrialen intrinsischen aktiviert wurde. Des weiteren konnte der Anstieg von p53 nach Celecoxib-Behandlung gezeigt werden.

Ob die untersuchten Phänomene direkt oder indirekt auf den Effekt des Cyclooxygenaseinhibitors zurückzuführen sind, bleibt offen. In der aktuellen Literatur werden COX-unabhängige Effekte diskutiert.

Es ist außer Frage, dass Celecoxib bzw. die Gruppe der selektiven COX-2 Inhibitoren einen neuen Therapieansatz in der Behandlung des Glioblastoma multiforme darstellen, und als Mono- oder als adjuvante Therapiemöglichkeit einsetzbar sein können.