



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Präklinische Untersuchungen zur Anti-Tumor-Wirksamkeit von
Zoledronsäure im Bronchialkarzinom an Modellen zur
Metastasierungshemmung**

Autor: Michaela Kirschner
Institut / Klinik: Abteilung für Experimentelle Chirurgie und Molekulare
Onkologie solider Tumoren
Doktorvater: Prof. Dr. H. Allgayer

Das Bronchialkarzinom stellt weltweit sowohl bei Männern als inzwischen auch bei Frauen die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache dar. Gerade bedingt durch das hohe und bereits früh auftretende Metastasierungspotential sowohl im SCLC als auch im NSCLC, ist die Behandlung nicht nur des Primärtumors, sondern auch der Metastasen eine große Herausforderung. Aus diesem Grund ist die Suche nach neuen möglichen Therapieoptionen von großer Bedeutung. Das N-BP der dritten Generation Zoledronsäure, das durch Inhibierung der FPP-Synthase die Prenylierung verschiedener Proteine blockiert, ist eines dieser potentiellen neuen Therapeutika. Neben seiner Fähigkeit Knochenmetastasen zu verringern, konnte für Zoledronsäure in Brust- und Prostatakarzinomzelllinien auch eine direkte Anti-Tumor-Wirksamkeit gezeigt werden. Untersuchungen zu einer anti-invasiven Wirkung von Zoledronsäure wurden im Bronchialkarzinom bisher nicht durchgeführt und auch der genaue Mechanismus über den die anti-invasive Wirksamkeit von Zoledronsäure vermittelt wird, ist noch nicht im Detail bekannt.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Matrigel-Invasions-Assays gezeigt werden, dass die Behandlung mit Zoledronsäure zu einer bis zu 90%igen Abnahme der Invasionsfähigkeit verschiedener NSCLC- und SCLC-Zelllinien führt. Darüber hinaus zeigen Chorionallantois-Membran-Assays mit H460-NSCLC-Zellen, dass durch Behandlung des Eies mit Zoledronsäure die Menge an in die Leber eingewanderten Zellen um 64,9 % und das Tumorwachstum dieser Zellen auf der CAM um 30 % im Vergleich zu unbehandelten Eiern reduziert wird. Während eine Beteiligung des u-PAR an der Vermittlung dieser Anti-Tumor-Wirksamkeit von Zoledronsäure ausgeschlossen werden konnte, zeigte sich, dass MMP9 als Regulator dieser Wirksamkeit in Frage kommt. So werden durch Zoledronsäurebehandlung die gelatinolytische Aktivität von MMP9, sowie die Aktivität des Promotors und durch MMP9 induzierte Invasion von NSCLC-Zellen vermindert.

In einem zweiten Ansatz wurde zusätzlich eine potentielle synergistische Wirkung von Zoledronsäure mit dem Zytostatikum Etoposid untersucht, die es ermöglichen könnte die eingesetzte Etoposid-Menge und somit dessen Nebenwirkungen zu verringern. Hier zeigte sich, dass die durch Etoposid bewirkte Reduktion der Zellproliferation bereits mit geringeren an Etoposid erreicht werden kann, wenn es mit Zoledronsäure kombiniert wird. Zudem wird auch das invasive Potential der SCLC-Zellen durch Kombination von Etoposid mit Zoledronsäure bereits mit geringeren Etoposid-Mengen um das gleiche Maß reduziert.

Zoledronsäure besitzt demnach sowohl im NSCLC als auch im SCLC eine direkte Anti-Tumor-Wirksamkeit an deren Vermittlung eine Beeinflussung der Matrixmetalloproteinase MMP9 beteiligt ist. Daneben zeigt Zoledronsäure im SCLC synergistische Wirkung mit Etoposid, durch die entweder die Etoposid-Wirksamkeit potentiert oder die Etoposid-Dosis und somit dessen Nebenwirkungen bei gleichem Ergebnis reduziert werden kann.