

Christine Dankov
Dr.med.

Einfluss der Gabe von I₂₅2N auf das Wachstumsverhalten verschiedener Zelllinien in vitro und auf das Wachstumsverhalten von C6-Gliomen bei der Ratte

Promotionsfach: Neurochirurgie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Maligne Gliome haben trotz aggressiver Behandlung eine schlechte Prognose. Neue Therapien werden dringend benötigt.

Zehn verschiedene neu entwickelte Terpyridin-Platin(II)-Komplexe wurden in Vorarbeiten der Arbeitsgruppe bereits biochemisch getestet. Es wurden entsprechend dem Ausmaß der Hemmung des Markerenzym Thiothredoxin-Reduktase zwei Terpyridinverbindungen (I₂₃2N und I₂₅2N) als potentiell effektivste Substanzen ausgesucht. Die antiproliferative Wirkung von I₂₅2N wurde in vitro an verschiedenen Zelllinien getestet. Mittels BrdU-Einbau konnte nach Testung verschiedener Konzentrationen und Applikationsformen gezeigt werden, dass diese Substanz alle humanen Glioblastomzelllinien dosisabhängig in ihrer Proliferationsrate hemmt. Im Vergleich zu Cisplatin konnte teils eine ähnlich gute Wirksamkeit und teils eine bessere Wirksamkeit gezeigt werden. Der nächste Schritt vor einer klinischen Anwendung dieser Substanzen war nun eine Überprüfung ihrer Wirksamkeit in vivo in einem geeigneten Tiermodell. Wir haben uns für ein Ratten-C6-Gliom-Modell entschieden. Ziel dieser Arbeit war es durch diese tierexperimentelle Untersuchung zu klären, ob die Substanz I₂₅2N zukünftig eine Therapiealternative in der Behandlung von malignen Gliomen darstellen könnte. Zur Beurteilung der Größenzunahme mit und ohne Therapie diente die Magnetresonanztomographie. Die Substanz I₂₅2N wurde intravenös an Tag 4, 8 und 12 nach Tumorimplantation verabreicht, zwei verschiedene Dosierungen (15 mg/kg und 25 mg/kg) wurden geprüft. Am Tag 15 nach der Tumorzellimplantation wurden alle Tiere getötet. Gesammelte Blutproben aller Tiere sollten Aufschluss über potentielle toxischen Wirkungen geben. Gewebeproben verschiedener Organe wurden präpariert und standen weiteren histologischen und biochemischen Analysen zur Verfügung.

Als Ergebnis zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Tumorgröße der Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Blutbildanalyse zeigte eine signifikante Reduktion der Leukozytenzahl der Behandlungsgruppe, alle anderen Blutwerte waren vergleichbar im Normbereich. Die histologische Auswertung der entnommenen Gewebe erbrachte keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen in der Behandlungsgruppe, dennoch verstarben viele Tiere, meist bei der Applikation der Substanz.

Aus den durch diese Arbeit gewonnenen Ergebnissen *in vitro* ließ sich schlussfolgern, dass I₂₅2N ein vielversprechendes Chemotherapeutikum bei der zukünftigen Behandlung von Glioblastomen darstellen könnte. Da die *in vivo* Versuche jedoch eine sehr hohe Sterblichkeit aufwiesen sind weitere Untersuchungen zur Ursachenabklärung notwendig.