

Anna-Luisa Thiepold
Dr.med.

**Untersuchungen zur bestrahlungskombinierten Hemmung
des *mammalian target of rapamycin* (mTOR)
bei Glioblastomen**

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Die Prognose für Patienten mit der Diagnose Glioblastom ist mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 12% infaust. Die aktuelle Standardtherapie für neu diagnostizierte Glioblastome stellt die konkomitante Radiochemotherapie mit dem Alkylanz Temozolomid dar. Sie verlängert allerdings das mediane Überleben lediglich von 12,1 auf 14,6 Monate im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Wertvolle Ergebnisse dieser Studie sind daher vor allem die Identifizierung von Langzeitüberlebenden, sowie *MGMT* als für die Radiochemotherapie mit Temozolomid prädiktivem molekularem Parameter. Patienten mit einer Resistenz gegenüber alkylierenden Substanzen durch fehlende epigenetische Inaktivierung des DNA-Reparaturgenes *MGMT* profitieren nicht von der zusätzlichen Gabe von Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung.

Die mTOR Kinase stellt schon seit geraumer Zeit ein mögliches *Target* für eine gezieltere antitumorale Therapie in diversen humanen Malignomen dar. Der mTORC1-Inhibitor Temsirolimus zeigt bereits Erfolge in der Therapie von metastasierten Nierenzellkarzinomen sowie refraktären/rezidivierenden Mantellzelllymphomen, für deren Therapie diese Substanz bereits eine Zulassung erhielt. Klinische Studien an Patienten mit rezidivierenden Glioblastomen scheiterten allerdings, da sie sowohl für die alleinige Therapie mit mTORC1-Inhibitoren als auch für die kombinierte Therapie mit den EGFR inhibierenden Substanzen keine positiven antitumoralen Effekte erzielten und weil die Kombination mit der Standardtherapie zu toxisch ist.

Die vorgelegte Arbeit zeigt *in vitro* synergistische antitumorale Effekte der kombinierten Therapie mit dem mTORC1-Inhibitor Temsirolimus und Strahlentherapie bereits unter niedrigen, nicht immunsuppressiven Konzentrationen. Ungewünschte proangiogene Effekte der Strahlentherapie werden von CCI-779 wieder aufgehoben. *In vivo* verlängert die kombinierte Therapie das Kaplan-Meier-Überleben signifikant sowohl gegenüber der

Monotherapie mit CCI-779 als auch gegenüber der alleinigen Strahlentherapie. Negative immunsuppressive Effekte sowie Resistenzen auf Grund einer Aktivierung anderer onkogener Pfade oder anderer Resistenzmechanismen wurden in diesem Tiermodell nicht evident.

Zusammenfassend bietet vorgelegte Arbeit ein sehr gutes Fundament für die Translation dieses Therapieansatzes in die Klinik im Rahmen der primären Glioblastomtherapie. Die EORTC 26082/22081 Studie wird zukünftig den klinischen Wert dieser Therapie als Primärtherapie für Patienten mit nicht methyliertem MGMT-Promotor herausarbeiten.

