



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

In vivo-Charakterisierung der vaskulären Heterogenität humaner
maligner Gliome und deren Beeinflussung durch antiangiogene Therapie
mit SU 5416 und SU 6668
-eine intravitalmikroskopische Studie-

Autor: Selma Akdemir
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Das Glioblastoma multiforme gehört zu den malignen hirneigenen Tumoren und stellt mit seiner hohen Mortalitätsrate eine Herausforderung in der Anti-Tumor-Therapie dar. Das aggressive, infiltrative Wachstumsverhalten mit hochgradiger Vaskularisierung und zentraler Nekrosenbildung kennzeichnen den Tumor. Eine bahnbrechende Arbeit auf dem Gebiet der Tumorneoangiogenese war die Veröffentlichung von Prof. Judah Folkman im Jahr 1971, in der er das Tumorstadium als "angiogenese"-abhängig bezeichnete. Die Angiogenese, das Aussprossen neuer aus bereits bestehenden Blutgefäßen, ist ein hochgradig komplexer Prozess, der durch Interaktionen pro und antiangiogener Faktoren genährt wird.

Ziele dieser Arbeit waren neben der Etablierung eines humanen Gliommodells, die Auswirkungen einer Inhibition der Signaltransduktionswege von VEGF/VEGF-2, FGF/FGFR-1 und PDGF/PDGFR- β auf die Angiogenese des humanen Gliommodells zu demonstrieren. Kleinmolekulare, synthetisch hergestellte und rezeptor-spezifische Tyrosinkinaseinhibitoren, SU 5416 und SU 6668, mit verschiedenen Wirkprofilen wurden verwendet, um Rückschlüsse auf die Funktion der Wachstumsfaktoren VEGF, FGF, PDGF und deren Rezeptoren in der Vermittlung der tumor-assoziierten Angiogenese zu ziehen. Das etablierte Rückenmarkkammermodell an der athymischen Nacktmaus und die intravitale Fluoreszenzvideomikroskopie dienten als geeignete *in vivo*-Modelle zur quantitativen, sequenziellen Analyse der Mikrozirkulation der neugebildeten Tumorgefäße über einen Beobachtungszeitraum von maximal 4 Wochen hinweg.

Bei der *in vivo*-Analyse sechs verschiedener humaner Gliome, SF 767, SF 126, U 118, U 373, A 172 und U 1242, konnte eine erhebliche vaskuläre Heterogenität mit unterschiedlichen Eigenschaften des mikrovaskulären Netzwerkes festgestellt werden. In der Analyse des angiogenen Expressionsprofils der einzelnen Gliome konnte gezeigt werden, dass das SF 767-Gliom vermehrt FGF und das SF-126-Gliom vermehrt VEGF exprimiert. Durch die anti-angiogene Therapie mit SU 5416 und SU 6668 konnte bei unterschiedlichem angiogenen Expressionsmuster auch eine unterschiedliche Inhibition der tumor-assoziierten Angiogenese in den beiden Gliomen beobachtet werden. Die Ergebnisse sprechen in der Zusammenschau für das Vorhandensein von alternativen Signalwegen, die den Ausfall eines Signals teilweise oder vollständig kompensieren können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bringen einerseits die vaskuläre, angiogene Heterogenität der malignen Gliome zum Vorschein und suggerieren zur anti-angiogenen Therapie eine individuell abgestimmte Behandlungsstrategie.