

Bianca Sahin
Dr. med.

Wachstumshemmung von C6 Gliomzellen in vitro und in vivo durch einen Terpyridin-Platinkomplex

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

Glioblastome sind die häufigste Gliomunterart und sind trotz multimodaler Therapiemöglichkeiten nach Diagnosestellung mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Platinverbindungen könnten möglicherweise eine wirkungsvollere Therapiealternative darstellen. Ein Hauptziel der antineoplastischen Wirkung von Platinkomplexen ist die Hemmung der Thioredoxin-Reduktase. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der 4-Mercaptopyridin (4'-chlor-2,2':6',2''-Terpyridin) Platin(II) Komplex I23 2N zunächst in vitro an drei primären Glioblastomzelllinien (NCH37, NCH82 und NCH89), C6-Gliom-Zellen und Endothelzellkulturen verschiedenen Ursprungs (HMEC und HBEC) getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die einmalige Gabe von I23 2N die Proliferation der Glioblastom-Zelllinien NCH37, NCH82 und NCH89 dosisabhängig mit IC₅₀-Werten zwischen 2,5 und 10,5 µM hemmte. Zur Klärung der Frage, wie normale Endothelzellen auf I23 2N reagieren, wurden HMEC und HBEC ebenfalls getestet. Hier zeigten sich im Vergleich mit den Glioblastom-Zellen die höchsten IC₅₀-Werte. Dies lässt vermuten, dass die zytotoxischen Effekte von I23 2N vor allem Tumorzellen betreffen. Sie zeigten sich empfindlicher gegenüber I23 2N. Dies lässt hoffen, dass I23 2N tumorspezifisch wirkt und damit nur geringe Nebenwirkungen hervorruft. Auch wenn zytotoxische Substanzen wie hier im Fall von I23 2N in vitro eine gute Antitumoreffektivität zeigen, so können einer Wirksamkeit im Patienten noch weitere Hindernisse im Wege stehen wie z.B. verminderte Blut-Hirnschrankgängigkeit und reduzierte Bioverfügbarkeit. Dies macht die Evaluation vielversprechender Substanzen in einem präklinischen Rahmen unumgänglich. Wir hatten uns für die weitere Analyse von I23 2N in vivo für das C6-Rattengliommodell entschieden. C6-Zellen wurden stereotaktisch in die Gehirne von Wistar-Ratten implantiert. In Abhängigkeit des Tumorwachstums wurden zwei verschiedene therapeutische Strategien verfolgt. Bei der **späten** Therapie wurden I23 2N erst nach der vollständigen Tumorausbildung am 9. Tag nach Implantation appliziert. Die niedrigsten Dosis von 25 mg/kg Kg I23 2N zeigte sich im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe eine Tumorreduktion von 22%, bei der Dosis von 35 mg/kg KG waren es 36%. Die höchste Dosis mit 50 mg/kg Kg mit einer

Tumorreduktion von 34% keine weitere Steigerung. Trotz dieser deutlichen Unterschiede im Tumorwachstum, konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden.

Die **frühe** Therapie wurde während der frühen Wachstumsphase des Tumors zwischen Tag 4 und 15 durch die dreimalige Gabe von 35 mg/kg I23 2N durchgeführt. Es zeigte sich im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe eine Tumorreduktion von 40%. Auch hier erreichte das gewählte experimentelle Setting das Signifikanzniveau nicht. Dennoch legen die Ergebnisse nahe, dass Tumore in der Entwicklungsphase empfänglicher für den chemotherapeutischen Effekt von I23 2N sind als weiter entwickelte Tumore. Im Vergleich der beiden Therapieformen miteinander scheint die frühe Therapie der späten überlegen zu sein. Damit wäre im Falle einer Wirksamkeit I23 2N am besten zu einem Zeitpunkt einzusetzen, wenn der Tumor relativ klein ist, wie zum Beispiel nach einer Resektion in Kombination mit einer Radiatio. Da die späte Therapie aber ebenfalls Hinweise auf eine Tumorreduktion ergab, ist ein Einsatz von I23 2N ebenfalls bei einem Progress oder einem Rezidiv denkbar. Weiterführende Studien an größeren Fallzahlen sind jedoch notwendig, um die Frage einer Wirksamkeit von I23 2N endgültig zu beantworten. Als positiv zu bewerten ist, dass sich weder bei den Blutwerten noch der histologischen Analyse verschiedener Organe signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten.