

Katharina Welz

Dr.med.

Determinanten des Flourdesoxyglukose-Uptakes im experimentellen Tiermodell

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Uwe Haberkorn

Vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die biologischen Grundlagen des ^{18}F FDG – Uptakes zu untersuchen, und so mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln, die die Variabilität der ^{18}F FDG – PET Signale zwischen gleichen Tumormodellen in verschiedenen Individuen, bzw. zwischen unterschiedlichen Tumoren in demselben Individuum, erklären. Auch wir konnten bestätigen, dass der ^{18}F FDG – Uptake zwischen den jeweiligen Tumormodellen zum Teil sehr unterschiedlich ist und jeweils durch diverse Faktoren beeinflusst wird. Die mRNA Expression Glykolyse – assoziierte Gene, im Besonderen der Glukosetransporter, ist nach unseren Ergebnissen als einer der einflussreichsten Parameter zu sehen. Wir konnten zeigen, dass die ^{18}F FDG – Aufnahme bei einer Mehrzahl der Tumormodelle in einem strengen Zusammenhang mit der GLUT – 1 mRNA Expression (PC3_m, DU145_m, MCF7, HNO210) und der GLUT – 3 mRNA Expression (PC3_m, DU145_m, MCF7) steht. Eine signifikante Korrelation zwischen ^{18}F FDG – Aufnahme und Expression der mRNA von Hexokinase I fanden wir ebenfalls in drei Tumormodellen (PC3_w; DU145_w; HNO210). Erstaunlich war, dass die mRNA Expression der Hexokinase II in weniger Tiermodellen (PC3_w; DU145_w) mit dem ^{18}F FDG – Uptake korrelierte, obwohl Hexokinase II als wichtigstes Schlüsselenzym im Glukosemetabolismus beschrieben wird.

Die pharmakokinetischen Konstanten scheinen die SUV max. Werte weniger zu beeinflussen, obwohl man davon ausgeht, dass es durch einen gesteigerten Transport des Tracers in die Tumorzelle und einer gesteigerten Phosphorylierung innerhalb der Tumorzelle, zu einer Anreicherung des negativ geladenen Metaboliten kommen sollte. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem effektiven Influx (K_i) und der ^{18}F FDG – Akkumulation konnten wir nur in den Prostatakarzinomen PC3_m und DU145_w beobachten. Allerdings ist hier zu erwähnen, dass es in der pharmakokinetischen Analyse durch Unterschätzung der ^{18}F FDG – Konzentration im linken Ventrikel und mögliche Spill Over Effekte in der Wand des Myokardiums zu späteren Zeitpunkten während der PET – Studie, zu möglichen Fehlinterpretationen kommen kann.

Da Zellen, welche sich in der aktiven Teilung befinden, einen erhöhten Energieverbrauch haben, bestand die Überlegung, ob eine hohe Wachstumsrate auch mit einer gesteigerten ^{18}F FDG – Aufnahme einhergeht. Allerdings haben wir nur im murinen Melanom B16 in C57BL/6N Mäusen einen strengen Zusammenhang zwischen der Proliferationsrate (Ki67) und dem ^{18}F FDG – Uptake zeigen können. Die ^{18}F FDG – Aufnahme scheint daher auch nicht durch die Bedürfnisse der DNA – Synthese reguliert zu werden.

Die Möglichkeit, dass es über eine ausgeprägte Mikrovaskulatur des Tumorgewebes zu einer stärkeren Anflutung und Aufnahme des ^{18}F FDG – Tracers kommt, konnten wir ebenfalls ausschließen.

Da wir aber statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem ^{18}FDG – Uptake in Vitro und in Vivo fanden, nehmen wir an, dass vor allem das Mikromilieu im Tiermodell entscheidenden Einfluss auf die ^{18}FDG – Aufnahme hat. Hier ist besonders der Hormonstatus zu nennen. Wie wir zeigen konnten, beeinflusst dieser das Zusammenspiel zwischen Expression Glykolyse – assoziierter Gene und der ^{18}FDG – Aufnahme. Wir fanden bei den Korrelationsanalysen zwischen dem ^{18}FDG – Uptake und der Hexokinase I / II mRNA Expression nur in beiden Prostatatumoren (PC3_w und DU145_w) in den weiblichen Tieren einen starken Zusammenhang, während wir in den übrigen Tumormodellen, besonders auch in denselben Prostatatumoren in männlichen Tieren eine gegenläufige Abhängigkeit beobachteten. Bei der Korrelationsanalyse zwischen dem ^{18}FDG – Uptake und der GLUT – 1 bzw. GLUT – 3 mRNA Expression fanden wir eine ähnliche hohe Korrelation. Allerdings zeigten hier die beiden Prostatatumore (PC3 und DU145) in männlichen Tieren eine starke Korrelation, während in Prostatatumoren in weiblichen Tieren ein gegenläufiger Zusammenhang zwischen Transporter mRNA Expression und ^{18}FDG – Aufnahme bestand. Da wir mögliche Parameter, die dieses Phänomen erklären könnten, ausgeschlossen haben (Histologie, Proliferationsrate, pharmakokinetischen Parameter, CD31 Expression, vaskulären Fraktion, mRNA Expression Glykolyse assozierten Gene und Plasmaglukoselevel) schlossen wir, dass das hormonelle Milieu, in welchem der Tumor heranwächst, Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus und im Besonderen auf das Zusammenspiel zwischen mRNA Expression und ^{18}FDG – Akkumulation in Tumoren hat. In Anbetracht unserer Ergebnisse und unter Einbezug weiterer Studien anderer Arbeitsgruppen, nahmen wir an, dass Östrogen zu einer posttranslationalen Aktivierung der Hexokinase Enzyme führt, was in einer gesteigerten ^{18}FDG – Akkumulation resultiert. Auf die Glukosetransporter scheint sich der Effekt des Östrogens gegenteilig auszuwirken. Denkbar wären hier posttranslationale Modifizierungsprozesse wie Degradation, Inaktivierung oder Inkooperation von Glukosetransportern. Dadurch wäre die Expression der Glukosetransporter in Tumoren in weiblichen Tieren nicht mehr mit dem ^{18}FDG – Uptake in einem Zusammenhang zu bringen.

Die ^{18}FDG – Aufnahme in Tumorzellen ist ein komplex regulierter Vorgang, der nicht durch einen definierten Parameter erklärt werden kann. Dies erklärt die Variabilität im ^{18}FDG – Uptake zwischen gleichen Tumoren in unterschiedlichen Individuen, bzw. zwischen verschiedenen Tumoren in ein und demselben Individuum. In einigen Tumormodellen konnten wir Zusammenhänge zwischen bestimmten Parametern und der FDG – Akkumulation zeigen. Auch durch den Plasmaglukosespiegel, posttranslationale Prozesse, welche zur Aktivierung bzw. Inaktivierung Glykolyse – assoziierter Gene führen, durch Hypoxie oder Stresseinfluss kann der Glukosemetabolismus in der Tumorzelle beeinflusst werden.

Sicherlich scheint jedoch die mRNA Expression der Glukosetransporter / Hexokinase Enzymen ein vielversprechender Ansatz zu sein, durch welchen die Unterschiede im ^{18}FDG – Uptake erklärt werden können. Daher sollten vor allem Hinblick auf den Einfluss der Expression Glykolyse – assoziierte Gene weitere Untersuchungen erfolgen. Insbesondere die Wirkung der Hormone auf posttranslationale Prozesse könnte Gegenstand weiter Untersuchungen sein.

