

Hans-Werner Pledl

Dr. med.

Der Einfluss von Ausdauertraining und oxidativem Stress auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Glioblastomtherapie

Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Die Standardtherapie des Glioblastoms mit Tumorresektion, gefolgt von einer begleitenden und erhaltenden Chemotherapie mit TMZ erreicht lediglich ein mittleres Überleben von etwa 14 bis 15 Monaten. Trotz intensiver Erforschung der molekularen Grundlagen und Entwicklung neuer Therapieansätze bleibt die Prognose weiterhin schlecht. Zusätzlich beeinträchtigen die Myelosuppression als häufigste Nebenwirkung und bedeutendster dosislimitierender Faktor der Chemotherapie, sowie deren Folgekomplikationen die Prognose und Lebensqualität. Die Beeinflussung des Tumorzellmetabolismus durch Lebensstilfaktoren wie Sport stellt in diesem Kontext eine interessante Therapiestrategie ohne relevante Nebenwirkungen dar. In klinischen Studien werden beispielsweise verschiedenen Diätformen wie die ketogene Diät, Fastenperioden oder Ausdauersport in Primär- und Sekundärprävention untersucht. Dabei finden sich in der Literatur für Ausdauersport vorwiegend bei Brust- und Darmkrebs Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe.

In dieser Arbeit sollte der Einfluss von moderatem Ausdauertraining als adjuvante Behandlungsoption bei der Glioblastomtherapie untersucht werden. Da Ausdauertraining seine Effekte möglicherweise über die Induktion von oxidativem Stress vermittelt, evaluierten wir dieses Konzept auf *in vitro* und *in vivo* Ebene anhand eines medikamentösen Induktors von oxidativem Stress, dem zugelassenen Antimalariamittel DHA. Weiterhin sollte die Übertragbarkeit einer differentiellen Stressreaktion bei Gliomzellen gegenüber nicht malignen Zellen geprüft werden, wie dies für das Paradigma Fasten gezeigt werden konnte.

DHA induzierte durch repetitive Stimulation analog zu einem moderaten Ausdauertraining *in vitro* bei LN-229 Gliomzellen dosis- und zeitabhängig oxidativen Stress, was sich auch indirekt in der anti-oxidativen Enzymantwort widerspiegelte. Diese indirekte Enzymantwort, wie auch die Induktion von Autophagie, zeigte sich vorwiegend in den Gliomkulturen LN-229 und T269, jedoch nicht in vergleichbarer Weise bei humanen Astrozyten. Schließlich

induzierte DHA eine ROS-abhängige, signifikant reduzierte Klonogenität und eine Reduktion der Proliferation bei LN-229 Gliomzellen, sowie die Differenzierung bei primären T269 Gliomkulturen als Korrelat für die Beeinflussung zentraler Mechanismen der Chemotherapiewirkung und –resistenz. Auf *in vivo* Ebene konnte ein moderates Ausdauertraining bei Mäusen gemessenen an den toxischen Nebenwirkungen bei einer Dosisescalation mit TMZ jedoch keine differentielle Stressreaktion zeigen. Obwohl Ausdauertraining als Monotherapie keine offensichtlichen Vorteile zeigte, verlängerte es das Gesamtüberleben in der Kombinationstherapie mit TMZ bei Mäusen mit orthotop implantierten primären T269 Gliomzellen und reduzierte das Tumolvolumen von Mäusen, denen die primäre Gliomlinie LN-Z308 implantiert wurde. Der Trend der verbesserten Überlebenszeit beim T269 Modell spiegelte sich auch in einem geringeren Tumolvolumen der Behandlungsgruppen in den Gewebeanalysen wieder, insbesondere für die Gruppen „TMZ + Sport“ und „TMZ + DHA“.

Zusammengefasst zeigte diese Arbeit erstmalig, dass moderates Ausdauertraining in Kombination mit der Standardchemotherapie TMZ das Gesamtüberleben für Mäuse mit orthotop implantierten humanen T269 Gliomzellen verlängert, sowie das Tumolvolumen für die implantierte humane LN-Z308 Gliomzelle signifikant vermindert. Auf dieser Grundlage sollte moderates Ausdauertraining, mit der Aussicht zumindest das progressionsfreie Intervall zu verlängern, in klinischen Studien als adjuvante Therapiestrategie evaluiert werden. Besonders da bei diesem Ansatz keine relevanten Nebenwirkungen bestehen und kritische Punkte der weiter eingeschränkten Lebensqualität wie bei Fastenperioden für Patienten mit einer unheilbaren Erkrankung umgangen werden. DHA bietet ebenfalls interessante Anwendungsmöglichkeiten für Patienten, die nicht oder nicht in ausreichendem Maße in der Lage sind Sport zu betreiben. Zudem könnte mit einer Kombinationstherapie eine weitere Verbesserung der gezeigten Effekte erzielt werden.