

Xiaohong Han
Dr. med.

Radiation and the Endothelium: Modulatory Effects of Angiogenesis Inhibitors, VEGF, bFGF and the ECM on Radiation Induced Endothelial Cell Damage

Geboren am 16.06.1967 in Dalian, V.R. China

Reifeprüfung am 30.07.1985 in Dalian

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1985/86 bis SS 1990 an der Medizinuniversität Dalian, V.R. China

Abschlussprüfung für Bachelor-degree am 30.07.1990 an der Medizinuniversität Dalian, V.R. China

Magisterstudium der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 1997 an der Medizinuniversität Peking, V.R. China

Abschlußprüfung für Magister Artium der Fachrichtung Medizin am 30.07.1997 an der Medizinuniversität Peking, V.R. China

Promotionsfach: Medizin Universitätsklinikum Heidelberg, Abt. Klinische Radiologie, Labor Strahlenbiologie.

Doktorvater: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Huber

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Programms zur Erforschung der Mechanismen von Tumorangiogenese im Zusammenhang mit Wirkungen der Strahlentherapie als etablierter Krebstherapie. Allgemeines Ziel der Arbeit war es, Kombinationseffekte von Strahlentherapie mit medikamentösen Inhibitoren der Angiogenese zu untersuchen. Die Wirkungen ionisierender Strahlung selbst auf Blutgefäße und besonders Endothelzellen sind wesentliche Komponenten strahlentherapeutischer Effekte, wie die strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeit arteriovenöser Malformationen im Gehirn und die Erhöhung der Kontrastmittelpermeabilität von Blutgefäßen nach Strahlentherapie bei vielen Tumoren zeigen. In der Vergangenheit hat sich die Strahlenbiologie hauptsächlich mit dem Tumorzellkompartiment beschäftigt. Die Interaktion von Strahlung, Tumor und Nicht-Tumorzellkompartiment mit seiner extrazellulären Matrix, Zytokinen, Integrinen und Endothelzellen ist im wesentlichen unbekannt. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit insbesondere die funktionellen Eigenschaften angiogener primärer humaner Endothelzellen (HUVEC, Dermale Endothelzellen, Lungen Endothelzellen) nach Bestrahlung untersucht. Weiterer Untersuchungsgegenstand war die Frage, ob die Reaktion der Endothelzellen auf Bestrahlung durch deren wichtigste Wachstums Faktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) oder basic fibroblast growth factor (bFGF) moduliert werden kann. Auf Endothelzellniveau wurde auch die Kombinationswirkung von Strahlung mit Angiogenesehemmern, spezifischen Inhibitoren von Rezeptor Tyrosin Kinasen von VEGFR2, PDGFR, und bFGF (SU5416 und SU6668) untersucht. Es wurde in klassischen Angiogenese-

Assays gefunden, daß ionisierende Strahlung einen potenten antiangiogenen Effekt aufweist, und dabei die Proliferation, das klonogene Überleben, die Invasion und Migration in einer Matrigelmatrix und die Tubeformation von Endothelzellen hemmt. Interessanterweise wurde auch in vitro gefunden, dass humane Endothelzellen strahlensensibler hinsichtlich Proliferation und klonogenem Überleben sind als PC3 Prostata-Tumorzellen. Die Zytokine VEGF and bFGF beschützen hingegen Endothelien vor Strahlenschäden und reduzieren den antiproliferativen Strahleneffekt. Zusätzlich wurde gefunden, dass Endothelzellen radiosensitiver werden, indem man die VEGF und bFGF Signal-Kaskaden mit Inhibitoren ihrer Rezeptor Tyrosin Kinasen blockiert. Insgesamt war der antiangiogene Effekt durch die Kombination von Strahlentherapie und Angiogenesinhibitoren größer als nach einer Therapieform allein. Gleichzeitig ist bekannt, dass Strahlung zur Hochregulation von VEGF and bFGF in Tumorzellen, und ebenfalls zu einer Hochregulation der Rezeptoren von VEGF auf Endothelzellen führt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Extrazelluläre Matrix eine wichtige Rolle bei der Interaktion von Strahlung und Endothelzellen spielt. Fibronectin und Kollagen I erhöhten absolut die Endothelzellproliferation und das klonogene Überleben ohne die intrinsische Strahlenempfindlichkeit wesentlich zu verändern. Laminin dagegen reduzierte die Proliferation und das klonogene Überleben und erhöhte die intrinsische Strahlenempfindlichkeit, was darauf hinweist, dass Effekte von Strahlung und Laminin auf Endothelzellen möglicherweise gemeinsame molekulare Signalwege besitzen. Deshalb fügen sich die Resultate zu einem Modell, welches erklärt, wie Tumoren ihre eigene Vaskulatur vor Strahlenschäden schützen können. Gleichzeitig weist es darauf hin, dass der kombinierte Einsatz medikamentöser Inhibitoren der Tumorangio-genese und Strahlentherapie in der Therapie von Tumoren sinnvoll sein kann.