

Frank Seifert

Dr. sc. hum.

## **Überwindung der Tumorresistenz gegenüber Nitrosoharnstoffen durch Chemosensibilisierung und lokoregionale Therapie**

Geboren am 08.08.1964 in Saarlouis

Reifeprüfung am 18.06.1985 in Lebach

Studiengang der Fachrichtung Chemie WS 1987/88 bis WS 1989/90

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom SS 1990 bis SS 1993

1. Staatsexamen am 14.09.1990 an der Universität des Saarlandes

2. Staatsexamen am 24.10.1992 an der Universität des Saarlandes

Approbation am 18.11.1993

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. J. Zeller

Die O<sup>6</sup>-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase ist mitverantwortlich für die Resistenzentwicklung von Tumoren gegenüber Nitrosoharnstoffen. Durch Hemmung dieses Reparaturproteins mittels geeigneter Substanzen ist es möglich, den Effekt von chloroethylierenden Substanzen zu steigern bzw. die Resistenz gegenüber diesen zu durchbrechen. Ein großes Problem stellt die hohe Allgemeintoxizität der Kombination eines Hemmstoffs der Transferase und eines Nitrosoharnstoffs dar, was bei systemischer Therapie dazu führt, daß der therapeutische Index dieser Kombinationstherapie nicht entscheidend erhöht werden kann. Die Ursache für diese Erhöhung der Allgemeintoxizität ist die Depletion der auch im Normalgewebe vorhandenen Transferaseaktivität. Um die hohe Allgemeintoxizität zu reduzieren, wurde in der vorliegenden Arbeit ein lokoregionales Therapiekonzept untersucht. Da gezeigt werden konnte, daß Ovarialtumor-Zellen mit mittlerer

bis hoher Transferaseaktivität durch Depletion der O<sup>6</sup>-AGT mit O<sup>6</sup>-Benzylguanin in vitro deutlich gegenüber BCNU sensibilisiert wurden, sollten diese In-vitro-Ergebnisse auf ein In-vivo-Modell übertragen werden. Das Ergebnis der In-vivo-Untersuchungen war, daß ein intraperitoneal inokulierter Ovarialtumor in der Nacktmaus durch lokoregionale (i.p.) Therapie mit O<sup>6</sup>-BG und BCNU so günstig beeinflusst werden konnte, daß mit der optimalen Dosierung 42% der Tiere (5/12) länger als 70 Tage überlebten.

Untersuchungen zum Verlauf der Neusynthese der Transferase nach Depletion zeigten, daß für einen erfolgreichen Einsatz dieses Therapiekonzeptes nicht nur die Kenntnis der Höhe der Transferaseaktivität des zu behandelnden Tumors sondern auch die Kenntnis der Kapazität seiner O<sup>6</sup>-AGT-Neusynthese nach Depletion erforderlich ist.

Darüber hinaus wurden In-vitro-Untersuchungen zur zytotoxischen Aktivität von BCNU und HeCNU nach vergleichender Hemmung der O<sup>6</sup>-AGT und der GSH-Synthese durchgeführt. Schließlich wurde die Wirkung von BCNU und HeCNU in Beziehung zur Transferaseaktivität des Tumors gesetzt. Das Ergebnis war, daß, wenn keine O<sup>6</sup>-AGT-Depletion erfolgt, eine Therapie mit BCNU der mit HeCNU offenbar überlegen ist, wenn der entsprechende Tumor eine mittlere bis hohe Transferaseaktivität aufweist. Bei niedriger O<sup>6</sup>-AGT-Aktivität zeigten sich keine Unterschiede im Therapieerfolg. Dies führt zu der Schlußfolgerung, daß bei Tumoren mit niedriger Transferaseaktivität HeCNU aufgrund der geringeren Allgemeintoxizität dem BCNU vorzuziehen wäre. Auch nach lokoregionaler Depletion der Transferase könnte die Therapie mit HeCNU der mit BCNU überlegen sein, da auch hier mit einer geringeren Allgemeintoxizität zu rechnen wäre.