



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Mechanismen der vaskulären Initiierung maligner Gliome:
Untersuchungen an einem orthotopen in vivo Modell an der Maus**

Autor: Mohammad Reza Farhadi
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Vajkoczy

Maligne Gliome bilden die größte Gruppe unter den primären Hirntumoren. Bei den derzeitigen Therapieformen beträgt die mittlere Überlebensrate für den Patienten 9-12 Monate. Die hohe Gefäßdichte dieser Tumore hat die Angiogenese als möglichen therapeutischen Ansatz nahe gelegt. Es existieren derzeit zwei vorherrschende Tumorangiogenese-Modelle: Zum einen das klassische Modell, wonach Primärtumore und Metastasen primär als avaskuläre Zellmasse entstehen, die erst später ihre Vaskularisation induzieren, um mehr wachsen zu können. Die kritische Größe ab der die Tumore auf Angiogenese umschalten wird hierbei auf 1-3 mm³ geschätzt. Nach dem jüngsten Modell wird jedoch davon ausgegangen, dass implantierte bzw. neu entstandene Mikrotumore in einem gut vaskularisierten Gewebe, die dort vorhandenen Wirtsgefäße parasitär nutzen; ein Prozeß, der als „Cooption“ bezeichnet wurde. Hiernach entstünden vaskularisierte Tumore ohne vorherige Induktion der Angiogenese. Entscheidend hierbei ist, dass bei Zugrundelegung der neueren Ansicht das Konzept der antiangiogenen Therapie zwecklos wäre, da hiernach der Tumor angiogenese-unabhängig entstehen kann. Um die Fragen nach den Mechanismen der Gliomangiogenese besser beantworten zu können, wurde in der vorliegenden Studie zunächst ein orthotopes Gliommodell als Voraussetzung für weitere intravitalmikroskopische Untersuchungen der Mechanismen der Gliomangiogenese entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass piaie und kortikale Gefäße intravitalmikroskopisch gut unterscheidbar sind. Während die Gefäße auf pialer Ebene einen eher geradlinigen Verlauf aufwiesen, hatten die kortikalen Kapillare eine wabenförmige Organisation. Um zu bestimmen wie die Angiogeneseaktivität durch die Tumorgöße beeinflusst wird, wurden lose Tumorzell-Suspensionen und multizelluläre Tumorsphäroide nach kortikaler Implantation intravitalmikroskopisch untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Mikrotumore bereits in einem frühen Zeitpunkt durch Angiogenese entstehen, und zwar früher als bisher angenommen. Es fand zu diesem Zeitpunkt keine Cooption der Wirtsgefäße durch Tumorzellen statt. Die Bestimmung der Expressionsmuster für Gefäßendothel Wachstumsfaktor (VEGF), Gefäßendothel Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR-2) und Angiopoietin-2 (Ang-2) in diesen Tumoren mittels in situ Hybridisierung ließ vermuten, dass der angiogene Phänotyp durch die gleichzeitige Expression von VEGFR-2 und Ang-2 vermittelt wird, und dass das Remodelling der Tumorgefäße durch das regionale VEGF/Ang-2-Gleichgewicht bestimmt wird. Um den Einfluss experimenteller Blockaden von VEGF-Rezeptoren auf das Tumorwachstum und die Tumorzellinvasion zu untersuchen, wurde in einem weiteren Versuchsansatz, die Effektivität von SU6668, einem kompetitiven und reversiblen Tyrosin-Kinase-Rezeptor-Blocker für VEGF-Rezeptoren, untersucht. Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass die VEGFR-Blockade zu einer signifikanten Reduktion der mikrohämo-dynamischen Parameter der Tumovaskularisierung, -perfusion und des -wachstums führt. Auch die verzögerte Blockade dieses Rezeptors nach Etablierung des Tumors, führte zu einer Regression der bereits etablierten Tumorgefäße. Dies unterstreicht die Rolle von VEGF als endotheliale Überlebensfaktor. Obwohl VEGF an der Regulation der Permeabilität beteiligt sein soll, blieb die Gefäßpermeabilität nach Behandlung mit SU6668 unbeeinflusst. Schließlich konnte histologisch gezeigt werden, dass eine Hemmung der Gliomangiogenese nicht nur das solide, sondern auch das infiltrative Wachstum in das umliegende Gewebe hemmen kann.