

Daniel Poerschke
Dr. med.

Kombination von Angiogenese-Inhibitoren und Strahlentherapie zur Behandlung des Glioblastoms: Eine tierexperimentelle Studie

Geboren am 10.04.1976 in Berlin
Staatsexamen am 05.10.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: PD Dr. med. Dr. rer. nat. P. Huber

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Programms zur Erforschung der Wirkung von der Kombination verschiedener Angiogenese-Inhibitoren sowie deren Wirkung im Zusammenhang mit der Strahlentherapie als etablierter Krebstherapie. Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet ist nach wie vor weitgehend unklar, welche Kombination von Angiogenese-Inhibitoren die effektivste ist und durch welche medikamentösen Hemmer der Gefäßneubildung sich fraktionierte Radiotherapie am günstigsten modifizieren lässt. Um zur Klärung dieser Problematik beizutragen beschäftigten wir uns im Wesentlichen mit zwei Fragestellungen: Zum einen überprüften wir, ob sich durch die Kombination eines direkten mit einem indirekten Angiogenese-Inhibitors additive antitumoröse Effekte erzielen lassen. Zum anderen untersuchten wir, inwiefern sich die bereits nachgewiesene Verzögerung des Tumorwachstums durch eine kombinierte Blockade sowohl des VEGF- wie auch des PDGF-Rezeptors durch zusätzliche Radiotherapie noch weiter steigern lässt. Zu diesem Zweck wählten wir das Xenograftmodell des humanen Glioblastoms als Beispiel eines Tumors mit ausgeprägter Vaskularisation und hohen Spiegeln von VEGF und PDGF und behandelten es mit Endostatin als Beispiel eines direkten und mit SU5416 als Beispiel eines indirekten Angiogenese-Inhibitors sowie mit der Kombination von beiden. Des Weiteren bestrahlten wir die Tumoren und untersuchten das Wachstumsverhalten bei zusätzlicher gleichzeitiger Blockade des VEGF- und PDGF-Rezeptors durch SU5416 bzw. SU6668. Außerdem wurden die Therapie-Effekte durch die Bestimmung der Tumorzell-Proliferationsraten und durch die intravitale Messung der Tumorblutperfusion mittels intermittierender, bolus-kontrastverstärkter Sonographie evaluiert. Dabei fanden wir, dass die Kombination von Endostatin mit SU5416 hinsichtlich Wachstumsverzögerung, Reduktion des Mitoseindex sowie Verminderung der Tumorperfusion jeweils signifikant wirksamer war als die jeweilige

Monotherapie. Eine mögliche plausible Erklärung für die Effektivität dieser Kombination liegt darin begründet, dass der Tumor als Folge der spezifischen Inhibition des VEGF-Signals durch SU5416 alternative pro-angiogene Signalkaskaden hochreguliert. Diese Arbeit unterstützt die Annahme, dass Endostatin in der Lage ist, diese alternativen Mechanismen zu supprimieren.

Was die zweite Fragestellung betrifft, konnte diese Arbeit zeigen, dass sich die wachstumsverzögernde und antiangiogene Wirkung einer kombinierten Inhibition des VEGF- und des PDGF-Rezeptors durch eine zusätzliche relativ gering dosierte Radiotherapie noch weiter steigern lässt. Damit konnte nachgewiesen werden, dass neben der bereits mehrfach gezeigten Radiosensibilisierung durch einzelne Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Bestrahlung grundsätzlich auch die Effektivität einer Kombination von mehreren Angiogenese-Inhibitoren noch weiter verbessern kann.