



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

Angiogenese und Wachstum des C₆-Glioms : Konsequenzen einer selektiven Ablation der Signaltransduktionswege von VEGF/VEGFR-2, FGF/FGFR-1 und PDGF/PDGFR- β - eine intravitalmikroskopische Studie

Autor: Andreas Thurnher
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Vajkoczy

Das Glioblastoma multiforme stellt bis heute einen inkurablen, hochaggressiven Hirntumor dar. Trotz des Einsatzes sämtlicher zur Verfügung stehender, etablierter Therapieregime gelang es bisher nicht die Mortalität des Tumors entscheidend zu beeinflussen. Die Überlebensrate liegt im Mittel weiterhin bei nur einem Jahr. 1971 wurde durch Prof. Judah Folkman erstmals eine Therapie vorgeschlagen, die sich nicht gegen das Tumorgewebe selbst richtet, sondern darauf abzielt die ernährenden Blutgefäße anzugreifen. Die Entdeckung neuer angiogener Wachstumsfaktoren (VEGF, FGF etc.) ließ die Idee einer antiangiogenen Tumorthherapie wieder attraktiv erscheinen. Die Besonderheit an dem Konzept der antiangiogenen Therapie besteht in der Schaffung einer universellen Behandlungsstrategie für völlig verschiedene Tumorentitäten. In dieser Arbeit sollten die Auswirkungen einer Inhibition der Signaltransduktionswege von VEGF/VEGFR-2, FGF/FGFR-1 und PDGF/PDGFR- β auf die Angiogenese und das Wachstum am C₆-Gliom analysiert werden. Die drei Rezeptor-spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren SU5416, SU5402 sowie SU6668 mit ihrem jeweils unterschiedlichen Wirkstoffprofilen schufen die Voraussetzungen, die Konsequenzen der selektiven Ablation einer oder mehrerer Rezeptorsysteme zu untersuchen. Als Implantationsort der Gliome wurde die Rückenmarkshöhle der athymischen Nacktmaus gewählt, da sie über das Beobachtungsfenster die idealen Voraussetzungen zur Durchführung der intravitalmikroskopischen Untersuchungen lieferte. Die ausgeprägte Hemmung der Angiogenese sowie das deutlich geringere Tumorstadium im Vergleich zur Kontrollgruppe unterstrich die zentrale Rolle von VEGF/VEGFR-2 in der Vermittlung der Tumorangiogenese, aber auch die Effizienz von SU5416 als selektivem Tyrosinkinaseinhibitor. Die Resultate nach Inhibition der VEGF/VEGFR-2 und FGF/FGFR-1 zeigten keinen relevanten Unterschied gegenüber der selektiven Hemmung von VEGFR-2. Erst die additive Inhibition von PDGF/PDGFR- β veränderte die zuvor beobachteten angiogenen Vorgänge und infolgedessen die Gliomexpansion nochmals drastisch. Während in der ersten Versuchsreihe mit unmittelbarem Therapiebeginn nach der Gliomzellimplantation das Augenmerk der Untersuchung besonders darauf lag den Beginn angiogener Prozesse, sowie das Tumorstadium zu inhibieren, sollte in der zweiten Gruppe das Verhalten bereits etablierter Tumorgefäße auf eine Ablation Tyrosinasen-gesteuerter Signaltransduktionswege untersucht werden. Die Survival-Faktor-Funktion von VEGF sollte ebenso analysiert werden, wie die Bedeutung von PDGF und seines Rezeptorsystems PDGFR- β . VEGF als endothelialer Survival-Faktor von Tumorgefäßen scheint offensichtlich nur in einer sehr frühen Phase der Neovaskularisierung von Bedeutung zu sein. VEGF verliert seine Überlebensfunktion für Endothelzellen sehr rasch, da es schnell zur Rekrutierung von Perizyten kommt, die zu einer Reifung der Tumorgefäße führen und diese in der Folge von VEGF als Survival-Faktor unabhängig machen. Die Inhibition von PDGFR- β führt zu einer Störung in der Perizyten-Endothelzell-Interaktion mit nachfolgender Regression von Tumorgefäßen. Die dargestellte Interaktion der Rezeptorsysteme macht deutlich, dass noch weitere Signalwege oder Umgehungsstrategien existieren, die in zukünftige Therapien miteinbezogen werden müssen. Die zunehmende Anzahl bekannter Effektormoleküle, die Aufklärung der nachfolgenden Signalkaskaden sowie weitere Faktoren, wie die Identifizierung genetischer Profile beteiligter Zellen werden in Zukunft helfen „intelligente“ Wirkstoffe zu synthetisieren, die spezifisch auf die Erfordernisse zur Korrektur bzw. Intervention pathologischer Ereignisse abgestimmt sind.