



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

**Mechanismen und Modulation von Strahlenresistenz :
Untersuchungen zur Rolle von Telomerase, Erlotinib, 13-cis
Retinsäure und Thalidomid**

Autor: Dusan Milanovic
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde die zelluläre Strahlenantwort sowohl in normalen humanen Blutzellen (PBMC) als auch in Tumorzellen (TK6 und U343) untersucht.

Im Fall der normalen Zellen wurde die Frage untersucht, ob die Telomeraseaktivität in humanen Primärzellen, PBMC, durch Strahlung induzierbar ist. Die Telomeraseaktivität unbestrahlter PBMC war niedrig, konnte aber durch 72-stündige mitogene Stimulation mit PHA drastisch erhöht werden. Bei *in vitro* Bestrahlung konnte erstmals eine Hochregulation der Telomeraseaktivität humaner Normalzellen nachgewiesen werden, die im Verhältnis zu den unbestrahlten Kontrollen sogar größer ohne Stimulation mit PHA war. Die Induktion war sowohl zeit- als dosisabhängig und zeigte ein Dosismaximum bei 7 Gy für PBMC und TK6. Im Fall der Bestrahlung von malignen Hirntumorzellen (Glioblastoma multiforme) U343 wurde auch eine zeitabhängig Induktion beobachtet. Bei bestrahlten Prostatatumorpatienten konnte keine Induktion der Telomeraseaktivität durch die *in vivo* Bestrahlung in PBMC gefunden werden. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zu *in vitro* Bestrahlung ist eine zu niedrige kumulative Strahlendosis.

Bei Tumorzellen wurde analysiert, ob die Behandlung mit klinisch einsetzbaren Medikamenten (Erlotinib, 13-cis RA und THAL) eine Modulation der Strahlenantwort von U343 Glioblastomazellen verursacht werden kann. Diese Medikamente interferieren mit molekularen Ziele in Zellen, wie zB. EGFR und FGF2, die zu einer verminderten Radiosensitivität beitragen können. Der EGFR inhibitor Erlotinib wirkte in U343 Zellen nicht im klassischen Sinne als Radiosensitizer, weil der sensibilisierende Effekt nicht von der Anwesenheit der Substanz während der Bestrahlung abhängig war. Eine längere Vorbehandlung (24-72 Stunden) erhöhte allerdings die Resistenz. Nur wenn Erlotinib während der Koloniebildung vorhanden war, wurde eine verstärkte Radiosensitivität beobachtet, welche auf einen Effekt auf die Proliferation hindeutet. 13-cis RA und THAL hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Radiosensitivität. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten allerdings, dass 13-cis RA eine Erhöhung der mRNA Expression von FGF2 verursachte, die durch THAL inhibiert wurde.

Hier wurden auch Interaktionen bezüglich der Expression des Homöobox-Gens HOXB7 untersucht, das seinerseits mitogene Faktoren wie IL-8 und FGF2 stimulieren kann. Die Hypothese, dass THAL die durch 13-cis RA induzierte Expression von HOXB7 inhibieren kann, wurde bestätigt, und eine synergistische Wirkung der gleichzeitigen Behandlung mit 13-cis RA und THAL auf die Tumorzellproliferation wurde nachgewiesen. Dies stellt einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen THAL und einem Homöobox Gen dar.

Die strahleninduzierte Telomeraseaktivität in normalen bzw. in Tumorzellen könnte ein Resistenzfaktor im Sinne einer Stabilisierung des Genoms darstellen. Ob die Telomerase-aktivität auch bei Bestrahlung *in vivo* induzierbar ist, ist noch offen. Da bei Glioblastom-rekurrenz und -progression gegenwärtig keine etablierte Therapie existiert, sind weitere Untersuchungen von Resistenzfaktoren und deren Überwindung wichtig. In beiden Fällen wäre es sinnvoll die EGFR und FGF2 assoziierte intrazelluläre Signalwege zu untersuchen.