



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

**Wirkung von Imatinib Mesilat und Bestrahlung auf die humanen
Glioblastomzellen U87MG und U343MG in vitro**

Autor: Thore Körschgen
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Diese Arbeit diente zur Verifizierung der Frage, inwieweit die Kombination des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib Mesilat (Glivec®) mit ionisierender Strahlung Einfluss auf das Überleben der humanen Glioblastomzelllinien U87 und U343 ausübte. Die Überexpression des PDGF-Rezeptors, sowie das Vorhandensein eines autokrinen Loops sind in Glioblastomen regelmäßig zu beobachten. Imatinib besitzt das Potential den PDGF-Rezeptor bereits in niedriger Dosierung spezifisch zu hemmen. Der PDGF-Rezeptor als Hauptangriffspunkt der Imatinib Therapie konnte in beiden Zelllinien auf RNA Ebene nachgewiesen werden. (PDGFR- α : 2-fach höhere Expression in U343; PDGFR- β : 11-fach höhere Expression in U87). In klonogenen- und Wachstumsassays unter Massenkulturbedingungen zeigte Imatinib eine von der Konzentration abhängige Proliferationshemmung. Unter Massenkulturbedingungen waren in etwa 7,5-fach höhere Konzentrationen notwendig, um die gleiche Proliferationshemmung zu erzielen (U343: IC_{50} Massenkultur = 21 μ M versus IC_{50} Klonkultur = 2,8 μ M, n=3). Hohe Imatinibkonzentrationen (100 μ M) hatten toxischen Einfluss Zellen. Dieser äußerte sich im klonogenen Assay mit fehlender Koloniebildung und unter Massenkulturbedingungen mit einem signifikanten Zellverlust zwischen Messtag 0 und 5. (gepaarter t-test: U87: p=0.009, n=4; U343: p=0.024, n=3).

Die Annahme, dass die wachstumshemmende Wirkung von Imatinib durch einen Arrest in der G0/G1-Phase des Zellzyklus zustande kommt, konnte nicht bestätigt werden, da sich durch Vorbehandlung der Zellen mit Imatinib kein signifikanter Anstieg von Zellen in der G1-Phase nachweisen ließ (gepaarter t-test: U87: p=0.777, n=3; U343: p=0.293, n=3). Auch eine vermutete Wechselwirkung zwischen Imatinib und Radiatio im Sinne einer Strahlenprotektion zeigte sich nicht.

In den Bestrahlungsversuchen konnte eine signifikante Reduktion der Überlebensfraktion in Abhängigkeit von der Imatinib- und Bestrahlungsdosis erreicht werden (Imatinib [μ M]: p<0.0001; Dosis [Gy]: p<0.0001; n=3). In weiterführenden Versuchen, in denen Imatinib zu unterschiedlichen Zeitpunkten relativ zum Bestrahlungszeitpunkt appliziert wurde, zeigte sich, dass die Anwesenheit von Imatinib während des Bestrahlungszeitpunktes nicht zwingend notwendig war, um eine relevante Erniedrigung der Überlebensfraktion zu erreichen. War Imatinib allerdings während der gesamten Koloniebildungsphase anwesend, wurde genau diese Erniedrigung der Überlebensfraktion festgestellt. Daher scheinen Imatinib und die Strahlentherapie, neben einer hemmenden Wirkung auf die Proliferation auch noch einen leichten strahlensensibilisierenden Effekt auf die humanen Glioblastomzellen auszuüben. Hierbei zeigte Imatinib nicht die charakteristisch-klassischen Eigenschaften eines Radiosensitizers, der die Schadensinduktion der applizierten ionisierenden Strahlung erhöht. Es bleibt weiterhin abzuklären, ob stattdessen die Proliferationshemmung für die strahlensensibilisierende Wirkung von Imatinib verantwortlich ist.