

Sebastian Bickelhaupt

Dr. med.

## **Einfluss der Connective-Tissue-Growth-Factor-Inhibition auf die Entwicklung und das Fortschreiten der strahleninduzierten Lungenfibrose: ein in-vivo Experiment an der Maus**

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Die Lungenfibrose als Nebenwirkung therapeutischer Malignombehandlungen mittels ionisierender Strahlung, aber auch als eigene Krankheitsentität (z.B. im Rahmen der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)), stellt aufgrund ihres irreversiblen und progressiven Verlaufes eine schwerwiegende Erkrankung dar, die mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung und Lebensqualität einhergeht. Die Entschlüsselung der pathophysiologischen Prozesse in der Umwandlung von funktionalem Lungengewebe hin zu irreversiblen Fibrosegewebe ist, ob des diversifizierten Netzwerkes pro- und antifibrotischer Mediatoren, bislang nur in Ansätzen gelungen. Einer der zentralen Mediatoren der Fibrose konnte, neben TGFbeta, mit dem Protein CTGF identifiziert werden. Dieses Zytokin der CCN-Familie ist maßgeblich an der Gestaltung der Extrazellulärmatrix beteiligt. Es fördert, wie in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden konnte, neben der Migration inflammatorischer Zellen in das Gewebe auch die Sekretion von gewebezerstörenden Matrixmetalloproteinasen und die Umwandlung von epithelialen Zellen hin zu SMA-positiven Myofibroblasten (EMT), die unkontrolliert Extrazellulärmatrix (EZM) produzieren und damit den fibrotischen Prozess vorantreiben. Dieser Effekt wird durch eine zusätzliche direkte Stimulation der EZM-Produktion durch CTGF und die autostimulatorische Komponente von CTGF verstärkt. Erhöhte CTGF-Spiegel konnten bei Patienten mit IPF festgestellt werden; die Tatsache, dass die CTGF-Expression durch Hypoxie, mechanischen Stress und Mediatoren wie Endothelin und Thrombin, welche als Folge einer Lungenschädigung durch ionisierende Bestrahlung freigesetzt werden, verstärkt wird, macht CTGF zu einem potentiellen Ziel der antifibrotischer Therapieansätze. Durch die Verfügbarkeit eines bereits in klinischer Phase II befindlichen monoklonalen Antikörpers gegen CTGF (FG3019), der in der vorliegenden Studie Anwendung fand, ist zudem ein translationaler Forschungsgedanke gegeben. Dabei unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die weitere klinische Evaluation von FG3019. Die transiente

intraperitoneale Applikation von FG3019 über acht Wochen bei letal fibroseinduzierend bestrahlten Mäusen (20 Gy ganzthorakal) minderte oder verhinderte - abhängig vom Zeitpunkt des Therapiestartes - den fibrotischen Lungengewebeumbau und bildete diesen sogar zurück, wenn die Medikation begonnen wurde, nachdem bereits histologisch und klinisch (mittels CT) ein signifikanter Lungengewebeumbau validiert werden konnte. Hierdurch wurde nicht nur das Ausmaß der Fibrose beeinflusst, sondern insbesondere auch eine physiologische Lungenfunktion und ein ebenfalls vom Zeitpunkt des Therapiestartes abhängiger deutlicher Überlebensvorteil geschaffen. Analysen der Leukozyten/Makrophagen-Infiltration und Genexpressionsanalysen zwei Tage und 18 Wochen nach Bestrahlung verdeutlichten, dass sogar eine kurzzeitige Gabe von FG3019 die Biologie des Lungengewebes substantiell normalisiert und sowohl die Anzahl der inflammatorischen Zellen als auch spezifisch radiogene Transkriptmuster zurückbildet und so die Expression inflammatorischer und profibrotischer Zytokine reduziert. Dies unterbricht den chronischen Prozess der Fibrogenese, wie die Persistenz bzw. das Wiedererreichen physiologischer histomorphologischer und morphometrischer Parameter in den Kontrolluntersuchungen belegten, wobei die transiente Gabe von FG3019 eine dauerhafte Wirkung über das Therapieende hinaus zeigte. Dies deutet darauf hin, dass FG3019 ein sehr potenter Wirkstoff in der Therapie verschiedener mit fibrotischen Veränderungen einhergehenden Erkrankungen, insbesondere der Lungenfibrose sein könnte. Deshalb unterstützen diese Daten eine weitere klinische Entwicklung von FG3019 zur Behandlung fibrotischer Krankheiten der Lunge wie der strahleninduzierten Lungenfibrose, aber auch zum Beispiel der Idiopathischen Lungenfibrose (IPF).