

Yingying Liang

Dr. med.

Glioblastoma treatment using multi-pathway blockade in combination with radio-chemotherapy: In vitro and in vivo investigations

Fach/Einrichtung: DKFZ/Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Peter Huber

Glioblastoma multiforme (GBM) ist der häufigste und zugleich aggressivste primäre Hirntumor bei Erwachsenen. Durch die Addition einzelner Signalinhibitoren (beispielsweise Inhibition von EGFR, VEGF oder Integrinen) zur postoperativen Radiochemotherapie konnte bisher keine signifikante klinische Prognoseverbesserung erzielt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Blockade *multipler* Signalwege in Kombination mit Radiochemotherapie präklinisch untersucht. Hierbei wurden in vitro und in vivo multimodale Kombinationen aus Photonenbestrahlung und TMZ sowie dem EGFR Antikörper Cetuximab, dem CTGF Antikörper, dem TGF- β Inhibitor Ly2157299, dem VEGFR/PDGFR Inhibitor Su11657 und dem Integrin-Inhibitor Cilengitide evaluiert.

Wir konnten zeigen, dass die Blockade multipler Signalwege zusätzlich zur Radiochemotherapie effektiv ist und in vivo gut toleriert wird. Durch die schrittweise Kombination von bis zu 5 verschiedenen zielgerichteten Substanzen konnten die benefiziellen Effekte der Radiochemotherapie, vor allem aber der einzelnen Signalinhibitoren und deren Kombinationen eskalativ gesteigert werden. In vitro konnte eine eskalative Reduktion der Koloniebildung, der Proliferation, der Migration/Invasion und Tube-formation gezeigt werden. Im subcutanen und im orthotopen Mausmodell konnten eskalativ das Tumorwachstum reduziert und das Mausüberleben verlängert werden ohne dass sich signifikante Nebenwirkungen durch die Vielzahl der verwendeten Medikamente zeigten. Anhand von Proteinexpressionsanalysen mittels Western-Blot konnte für PDGFR und pEGFR

exemplarisch gezeigt werden, dass die Behandlung durch Bestrahlung, TMZ und insbesondere durch die einzelnen Signalinhibitoren die Expression von Zielstrukturen anderer zielgerichteter Substanzen hochregulieren kann.

Weiterhin wurden in der γ H2AX-Analyse Hinweise dafür gefunden, dass die Inhibition von CTGF die zellulären DNA-Repairmechanismen für Doppelstrangbrüche nach Radiochemotherapie beeinträchtigt. Die Resultate unserer mechanistischen Untersuchungen passen somit zu dem in-vitro und in-vivo beobachteten kombinatorischen benefiziellen Effekten der Blockade multipler Signalwege. Insgesamt stellt die in dieser Arbeit untersuchte Blockade multipler Signalwege einen vielversprechenden Ansatz für eine effektivere zukünftige Glioblastomtherapie dar.