

Manuel Röhrich

Dr. med.

Glioblastomtherapie mit einem monoklonalen Anti-CTGF- Antikörper alleine und in Kombination mit Bestrahlung: Untersuchungen in vitro und im orthotopen Glioblastommodell der Maus

Fach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Peter Huber

In dieser Arbeit wurden translational wichtige biologische Effekte von FG-3019, eines humanen, gegen CTGF gerichteten monoklonalen Antikörpers, Bestrahlung und deren Kombination in-vivo am orthotopen Mausmodell mit primären humanen Glioblastomzellen sowie in verschiedenen in-vitro-Assays untersucht. Durch eine Expressionsanalyse an primären Glioblastomzellen wurden zusätzlich mögliche Mechanismen der Anti-Tumor-Effekte von FG-3019 analysiert.

Im orthotopen Glioblastommodell der Maus zeigte sich ein deutlicher und signifikanter Überlebensvorteil der mit FG-3019 behandelten Mäuse gegenüber unbehandelten Tieren. In Kombination mit Bestrahlung verbesserte zudem FG-3019 auch die durch 7 Gy Einmalbestrahlung erreichte Lebensverlängerung signifikant. Durch MRT-Volumetrie konnte weiter gezeigt werden, dass FG-3019 das intracraniale Tumorwachstum signifikant verzögerte. Die Wachstumsverzögerung durch Bestrahlung konnte durch FG-3019 ebenfalls signifikant verbessert werden. Durch immunhistochemische Untersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass FG-3019 die konstitutionelle und bestrahlungsinduzierte Migration der orthotopen Tumore attenuierte und die Tumorangiogenese reduzierte. Die Effekte der CTGF-Blockade auf die extrazelluläre Matrix konnten immunhistochemisch anhand der verminderten Expression der Invasionsmarker MMP-2 und MMP-9 sowie von CTGF nachvollzogen werden. Auf eine Inhibition der EMT durch FG-3019 konnte immunhistochemisch durch verringerte Expression von Kollagen IV und Kollagen 5A1 geschlossen werden. Überdies zeigte sich immunhistochemisch eine verminderte Expression von SOX-2 und Nestin durch FG-3019, was auf eine Reduktion der Stammzeleigenschaften primärer Glioblastomzellen durch die CTGF-Blockade

hinweist. FG-3019 zeigte im orthotopen Glioblastommodell der Maus günstige Kombinationswirkungen mit Bestrahlung, wobei sowohl synergistische als auch antagonistische Kombinationseffekte gefunden wurden.

In-vitro zeigte sich eine Reduktion der Klonogenität, Proliferation und Migration sowohl etablierter Glioblastomzelllinien (U87MG, T98G) als auch primärer humaner GBM Zellen durch FG-3019, was eine benefizielle Kombination mit Bestrahlung ergab: Die Reduktion der Klonogenität und der Proliferation der Tumorzellen durch Bestrahlung wurde durch FG-3019 signifikant verstärkt. Zudem wurde der leichte promigratorische Bestrahlungseffekt auf die Tumorzellen durch FG-3019 verringert.

Die Expressionsanalyse zeigte, dass FG-3019 alleine und im Zusammenspiel mit Bestrahlung tumorrelevante Signalwege (Differenzierung, Migration, Proliferation, Krebs) supprimierte und eine Reihe pro- und antimigratorischer Gene in Richtung einer verminderten Migration regulierte.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Blockade von CTGF durch FG-3019 alleine und zusammen mit Bestrahlung in-vitro und in-vivo vielfältige, therapeutisch potentiell sehr relevante Effekte auf GBM haben kann. Die Resultate bestätigen außerdem, dass CTGF eine wichtige Rolle bezüglich der Biologie von Glioblastomen zukommt. Aufgrund der beobachteten Effekte von FG-3019 auf GBM erscheinen weitere präklinische Studien, wie etwa die Kombination einer CTGF Blockade mit weiteren auch molekular spezifischen Medikamenten viel versprechend. Vor allem auch erscheint die CTGF Blockade zum Beispiel mittels FG-3019 als humanem Antikörper als ein aussichtsreicher Kandidat für den Einsatz in zukünftigen klinischen Studien zur Behandlung von GBM.