



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Wirkung des viralen Proteins Vpr in Kombination mit Alkylator-
Chemotherapie und Bestrahlung auf Glioblastomzellen**

Autor: Jens Matthias Kübler
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Doktorvater: Prof. Dr. F. Wenz

Das Glioblastom (GBM) stellt den häufigsten und gleichzeitig aggressivsten primären ZNS-Tumor dar. Trotz Verbesserungen der Strahlen- und Chemotherapie in den vergangenen Jahrzehnten sind neue Behandlungsansätze dringend vonnöten. Das Virale Protein R (Vpr) ist ein 96 Aminosäuren großes, vom Humanen Immundefizienzvirus (HIV) synthetisiertes Protein, das zytotoxische Eigenschaften besitzt, Zellmembranen überwinden kann und Apoptose auslöst. Die vorliegende Arbeit evaluiert *in vitro* die Wirksamkeit von rekombinant hergestelltem Vpr (Aminosäuren 52-96) auf Glioblastomzellen und das Potenzial des Proteins für den Einsatz als chemotherapeutische Substanz in Kombination mit Radiatio und Alkylator-Chemotherapie in der Behandlung des GBM.

Vier Glioblastomzelllinien (U251, U87, U251-MGMT und U87-MGMT) mit und ohne lentiviral induzierter Überexpression von MGMT wurden mit Vpr, dem alkylierenden Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) und Radiatio behandelt.

Vpr zeigte eine dosisabhängige Akuttoxizität innerhalb von 24-72 h.

Im Koloniebildungstest konnte eine Inhibition des klonogenen Überlebens gezeigt werden.

Apoptose konnte innerhalb von 12 h in U251-, nicht jedoch in U87-Zellen bei mittlerer Vpr-Konzentration induziert werden.

Eine Kombinationstherapie zeigte einen additiven Effekt sowohl bei Anwendung von Vpr und Temozolomid als auch unter Vpr und Bestrahlung.

Die Analyse der Zellzyklusdistribution zeigte nach Behandlung einen erhöhten Apoptose repräsentierenden sub-G1-Anteil in U251-Zellen, jedoch keinen Zyklusarrest.

Vpr erwies sich auch gegenüber TMZ resistenten, MGMT-überexprimierenden Zellen als uneingeschränkt zytotoxisch und antiproliferativ wirksam

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Vpr Charakterzüge eines Chemotherapeutikums besitzt, das gegenüber Glioblastomzellen *in vitro* wirksam ist. Das Protein könnte zukünftig eine Schlüsselrolle zur Verbesserung von Therapie und Prognose des GBM darstellen.