

## - Zusammenfassung -

Bogdana Kovalchuk

Dr. med.

### **Faktoren der frühen Gehirnkolonialisierung von metastatischen Tumorzellen: Einfluss des Primärtumors und antiangiogene Präventionskonzepte**

Fach/Einrichtung: Neurologie / Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: : Herr Prof. Dr. med. Frank Winkler

#### **Wissenschaftlicher Hintergrund**

Gehirnmetastasen treten bei 20-40% der Patienten mit einer bereits metastasierten Krebserkrankung auf, führen zu signifikanter Verschlechterung der Lebensqualität und bedeuten zurzeit aufgrund von limitierten Behandlungsoptionen eine Überlebensprognose von wenigen Monaten. Neue Therapieansätze sind daher unumgänglich, besonders erfolgsversprechend sind dabei präventive Methoden. Die vorliegende Arbeit untersucht daher mehrere potentiell therapierelevante Faktoren der frühen Gehirnkolonialisierung von metastatischen Tumorzellen: zum einen die Gehirnmetastasen-präventive Wirkung zweier neuartiger Angiogenese-Inhibitoren Nintedanib (BIBF 1120) und des anti-VEGF-A/Ang2 Nanobody (BI836880) und zum anderen den Einfluss des Primärtumors auf die prämetastatische Nische des Gehirns.

#### **Methoden**

Die antimetastatische Wirkung der beiden Angiogenese-Inhibitoren wurde im NOD-SCID Mausmodell mithilfe einer Luciferase-exprimierenden Zelllinie des humanen nsNSCLC (PC14-PE6 pGF1 br) untersucht. Nach intrakardialer Tumorzellinjektion wurden kraniale und extrakraniale Metastasen mithilfe von Biolumineszenz-Messungen (IVIS) und kranialen MRT-Aufnahmen detektiert. Die Ergebnisse wurden durch eine Immunhistologische Anfärbung des basalmembranspezifischen Kollagen-IV verifiziert.

Potenzielle Faktoren der prämetastatischen Nische im Gehirn wurden mithilfe der longitudinalen *in vivo* 2-Photonen-Mikroskopie sowohl in einem immundefizienten als auch in einem immunkompetenten CX3CR1-eGFP Mausmodell durchgeführt. Nach kranialer Fensterimplantation erfolgte die orthotope Injektion der humanen Mamma-Ca-Linie JIMT-1br GFP/Luc oder der syngenesischen Mausmelanom-Linie CM TyrKO #43 tdtom br (aus MT/ret). Es folgten Biolumineszenz-Messungen und 2-Photonen-mikroskopische Aufnahmen des kranialen Mikromilieus während des Primärtumorwachstums und nach später folgender intrakardialer Tumorzellinjektion im Vergleich zur Primärtumor-losen Kontrollgruppe. Die Ergebnisse wurden ebenso histologisch überprüft.

## Ergebnisse

Es zeigte sich, dass sowohl der orale Tyrosinkinase Inhibitor Nintedanib als auch der intravenöse anti-VEGF/Ang2 Nanobody intra-parenchymale Gehirnmetastasen reduzierten und vermutlich dadurch zu einem Überlebensvorteil führten. In der Histologie zeigte sich durch die antiangiogene Behandlung eine Normalisierung der vaskulären Basalmembranen innerhalb von Gehirnmetastasen. Eine extrakranielle Wirkung der beiden Angiogenesehemmer konnte nicht beobachtet werden. Unerwarteterweise zeigte sich auch eine antimetastatische Wirkung des unspezifischen IgG-Kontrollantikörpers.

Während des prämetastatischen Primärtumorwachstums waren keine morphologischen Veränderungen im Gehirnparenchym zu beobachten. Es kam weder zur veränderten Mikrothrombenbildung noch zu Angiogenese oder Erhöhung der Mikroglia-Dichte. Nach Herzinjektion ließ sich kein Einfluss des Primärtumors auf die darauffolgende metastatische Kaskade feststellen, es resultierte aber eine verstärkte Mikroglia-Aktivierung als Antwort auf die metastasierende Tumorzelle. Interessanterweise verlangsamte der Primärtumor letztlich jedoch das Volumenwachstum der Gehirnmetastasen und war in der Lage die finale Metastasen-Dichte zu reduzieren.

## Schlussfolgerungen

**(I)** Die gesamte Gruppe der Angiogenese-Hemmer scheint effektiv und gehirnspezifisch für die Prävention von Gehirnmetastasen in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC einsetzbar zu sein. Besonders wirksam zeigte sich die duale Hemmung des frühen Ang2-abhängigen angiogenen Switches, der präventive Einsatz scheint hier empfehlenswert. **(II)** Auch unspezifisches IgG scheint einen Gefäßwand-stabilisierenden und damit antiangiogenen Metastasen-Präventiven Teileffekt zu haben. Eine präventive IVIg-Behandlung von Patienten mit hohem Gehirnmetastasen-Risiko wäre beispielsweise denkbar, der Mechanismus ist bisher unklar. **(III)** Der Primärtumor scheint im Gehirn zwar keine morphologisch sichtbaren Veränderungen von Angiogenese, Koagulation oder Mikroglia-Aktivierung zu bewirken, auf lange Sicht und im Einklang mit bestehender Literatur zeigt sich jedoch eine Metastasen-hemmende Wirkung (CTR-Effekt). Dies macht eine tiefergehende Untersuchung der beteiligten Mediatoren, ihrer Abhängigkeit von der Tumorentität und ihrer genauen zeitlichen Differenzierung notwendig. Die Relevanz des Primärtumors sollte in zukünftigen Gehirnmetastasen-Modellen beachtet werden.