

Bildgebend-gesteuerte Gentherapie maligner Gliome

Maria Adele Rueger

Maligne Gliome stellen die häufigsten intrakraniellen Neoplasien dar und treten mit einer jährlichen Inzidenz von $\sim 6/100.000$ auf. Glioblastoma multiforme als das Gliom der höchsten Malignitätsstufe macht dabei rund 50% aller Gliome aus und ist mit einer besonders schlechten Prognose und Lebensqualität verbunden. Trotz größter Anstrengungen der (Neuro-)Onkologie ist es bislang nicht gelungen, die Prognose des Glioblastoms grundlegend zu verbessern. Bei der sogenannten Suizid-Gentherapie („suicide gene therapy“) werden Tumorzellen mit einem Gen transduziert, welches für ein Enzym kodiert, das ein harmloses, systemisch appliziertes Prodrug zu einer toxischen Substanz metabolisiert, die dann in der Folge die transduzierten Tumorzellen sowie umliegendes Tumorgewebe im Sinne eines „bystander effects“ zerstört. Die vorliegende Dissertation fasst unsere Studien zur Gentherapie bei Gliomen aus den ersten Jahren des 21. Jahrhunderts zusammen. Unter der Hypothese, dass Tumorzellen von individuellen Patienten mit dem von uns generierten Herpes simplex virus 1 Amplikon-Vektor transduzierbar seien, untersuchten wir zunächst Biopsiematerial von 42 Hirntumorpatienten. Die Transduktionseffizienz war dabei für die höhergradig malignen Tumorentitäten niedriger (11,2%) als für die niedriggradigen Tumore (26,7%; $p < 0,05$). Unser nächstes Ziel war die Visualisierung sowohl der Transgen-Expression als auch der hierdurch erreichten therapeutischen Effizienz, um perspektivisch eine Translation der Suizid-Gentherapie in die Klinik vorzubereiten. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wiesen wir den Zusammenhang zwischen der Expression des therapeutischen Gens – gemessen mittels 9-(4-[^{18}F]fluoro-3-hydroxymethylbutyl)-guanin ([^{18}F]FHBG)-PET – und Therapieeffekt – gemessen mittels 3'-deoxy-3'-[^{18}F]fluorothymidin ([^{18}F]FLT)-PET – nach ($R = 0.73$; $p < 0.01$). In einer dritten Studie zeigten wir darüber hinaus auch eine starke Korrelation zwischen dem Ausmaß der Transgen-Expression und dem hiervon vermittelten therapeutischen Effekt auf ($R = 0.72$; $p < 0.01$). In einem weiteren Projekt beschäftigten wir uns mit endogenen neuronalen Stammzellen, die im Bereich der regenerativen Medizin als vielversprechender Therapieansatz für diverse neurologische Erkrankungen gelten. Auf der anderen Seite jedoch entstehen Gliome aus undifferenzierten Stammzellen, so dass eine unkritische Mobilisation dieser Zellen im Gehirn nicht zweckmäßig ist. Wir beschrieben erstmals einen nichtkanonischen Notch-Signalweg, über den endogene neurale Stammzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mobilisiert wurden, ohne Neoplasien zu verursachen. Seit Veröffentlichung unserer tierexperimentellen Studien wurden die in dieser Dissertation beschriebenen Therapieansätze in Richtung klinischer Studien weiterentwickelt, was die besondere Relevanz unserer Ergebnisse hervorhebt.