INVESTIGATION OF DRUG RESISTANCE IN GLIOBLASTOMA - A MICROPET-MRI STUDY



Projektträger:
AIT Austrian Institute of Technology

Wissenschaftliche Leitung:
Claudia Kuntner-Hannes

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Landesklinikum Lilienfeld

Forschungsfeld:
Neurologie, Medizintechnik

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS12-006

Projektbeginn: 01. Oktober 2013

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 250.000,00

Kurzzusammenfassung:
Ziel dieses Projektes ist es die Rolle von Therapieresistenz im Glioblastom zu untersuchen. Dazu wird eine enge Kooperation der Abteilung Neurologie des LK St. Pölten-Lilienfeld und der Forschungsgruppe Molecular Imaging am AIT Austrian Institute of Technology, Seibersdorf angestrebt. Das Glioblastom ist der häufigste bösartige Hirntumor bei Erwachsenen. Die Behandlung wird meist mittels einer Operation kombiniert mit Chemo- und/oder Strahlentherapie durchgeführt. Die Standard Behandlung von Glioblastom multiforme beinhaltet die chirurgische Entfernung mit begleitender Chemotherapie. Unglücklicherweise verlangsamt die Entfernung des Primärtumors, bedingt durch die infiltrativen Eigenschaften der Glioma-Tumorzellen in gesundes Hirngewebe, nur das Voranschreiten der Erkrankung. Ein anderes Problem kommt in der Chemotherapie zum Vorschein. Wie sich in rezenten Studien gezeigt hat, hängt die Therapie Resistenz von Gliomen zusammen mit der ineffektiven Abgabe von Chemotherapeutika zu den invasiven und infiltrierenden Zellen. Dies könnte mit einer Überexpression von Transporter Proteinen an der Blut-Hirn Schranke zusammen hängen, welche die Erreichung von wirksamen Konzentrationen von Chemotherapeutika wie z.B. Tyrosin Kinase Inhibitoren im restlichen Tumorgewebe verhindern. Genau diese Fragestellung wird in diesem Projekt untersucht. Basierend auf den U87MG Gliomazellen werden wir einen Subtyp, welcher P-glykoprotein überexprimiert, generieren. Diese beiden Zelllinien werden für die Generierung von orthotropen Gliomamodellen verwendet. Diese Modelle werden dann mit einem radioaktiv markierten Tyrosin Kinase Inhibitor (Gefitinib) mittels eines PET-MR Scans untersucht. Hier wird ein Scan vor und ein Scan nach Gabe von einem Transporter Protein Inhibitor (Elacridar) mit ansteigenden Dosen durchgeführt. Die in vivo PET Daten liefern die Basis für das pharmakokinetische Modelling, um die Parameter, die am stärkste mit der Inhibition der Transporter Proteine korrelatieren zu identifizieren. Parallel dazu wird die Expression von P-glykoprotein und Breast-Cancer Resistance protein in Gefrierschnitten von humanen Gliomapatienten untersucht. Dies wird uns erlauben, die Übertragbarkeit der gewonnenen Daten in die Klinik zu beurteilen.

Schlüsselbegriffe:
glioblastoma, drug resistance, p-glycoprotein, positron emission tomography, magnetic resonance imaging