

Sophie Elisabeth Weil

Dr. med.

Charakterisierung der Resistenzentwicklung von malignen Gliomen gegen chirurgische Läsionen und Chemotherapie durch Tumor Microtube-abhängige Mechanismen

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Frank Winkler

Patienten mit malignen astrozytären Gliomen, vor allem Glioblastomen, kann bis heute keine zufriedenstellende Therapie angeboten werden. Das Glioblastom ist primär oder wird adaptiv resistent gegen die Standardtherapien Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie.

In dieser Studie zum Promotionsvorhaben sollte herausgefunden werden, ob durch Tumor Microtubes vermittelte Zell-Zell-Kontakte einen Einfluss auf das Ansprechen eines Glioblastoms auf die chirurgische Resektion und Chemotherapie mit Temozolomid haben.

Anhand von *in vivo* Multiphoton Laser Raster Mikroskopie wurden humane fluoreszente Glioblastomstammzellen im Mausgehirn im Zeitverlauf untersucht. Longitudinal konnten so morphologische und quantitative Veränderungen einzelner Zellen, deren Verbindungen und des ganzen Tumors nachgewiesen werden.

Nach einer chirurgischen Resektion kam es über Wochen zu einer überschießenden Reaktion der Glioblastomzellen. Durch vermehrte Migration dieser Zellen in Richtung der chirurgischen Läsion und Proliferation darin wurde diese Resektionshöhle überproportional durch Tumorzellen repopularisiert. Diese Reaktion wurde durch die Tumor Microtubes mitgetragen. Sie bildeten sich nach der chirurgischen Resektion speziell in Richtung der Läsion aus. Wurden die Tumor Microtubes in ihrer Funktion durch einen Knock Out des auch für die Neuritenausprossung wichtigen Proteins GAP-43 kompromittiert, so kam es nicht zu dieser überschießenden Repopulation der Läsionszone. Eine antiinflammatorische Therapie mit Dexamethason konnte diese Reaktion nur um eine Woche hinauszögern, nicht verhindern.

Eine Chemotherapie mit Temozolomid führte zu einem verlängerten Überleben der behandelten Mäuse. Über viele Wochen verringerte die Behandlung die Tumorzellzahl. Dabei überstanden vor allem die Subpopulation der durch Tumor Microtubes gut vernetzte

Glioblastomzellen die Gabe von Temozolomid signifikant besser als die nicht oder weniger durch Tumor Microtubes vernetzten Tumorzellen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Tumor Microtubes und das von ihnen gebildete Netzwerk zu der Resistenz gegen alle Standardtherapien beitragen. Die durch Tumor Microtubes unterstützte Repopularisierung von Glioblastomzellen nach der chirurgischen Resektion ähnelt einer Heilungsreaktion von Gewebe, die hier aber durch maligne Zellen überschießend ausfällt. Vernetzte Glioblastomzellen sind vor den toxischen Einflüssen der Chemotherapie besser geschützt, vermutlich weil sie eine bessere zelluläre Homöostase erhalten können.

Ein neues Denken über Glioblastome als Netzwerk vieler miteinander kommunizierender Zellen ist nötig, um neue Therapieansätze durch Hemmung der Tumor Microtube-abhängigen Resistenzen weiter zu erforschen und zu etablieren, damit auch die klassischen Therapien effektiver werden.