

Kianush Karimian Jazi
Dr. med.

Das Verhältnis von proliferierenden zu migrierenden und Netzwerk-integrierten Tumorzellen in einem Maus-Gliommodell: Untersuchungen mittels *in-vivo* Zweiphotonen-Mikroskopie

Fach/Einrichtung: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Frank Winkler

Maligne astrozytäre Gliome, insbesondere das Glioblastom, sind bis heute unheilbare Tumorerkrankungen. Aufgrund ihrer hohen Resistenz gegenüber der heutzutage üblichen Standardtherapien der Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie ist die Prognose weiterhin ungünstig.

In dieser Studie zum Promotionsvorhaben galt es, die Bedeutung von Migration und Proliferation gliomaler Zellen zu verstehen und hierdurch eine weitgehend anerkannte Hypothese („Go-or-Grow“) kritisch zu hinterfragen. In diesem Zusammenhang sollte auch die Rolle der „Tumor microtubes“ von Gliomzellen sowie die Tumornetzbildung näher analysiert werden.

Longitudinal konnten mit Hilfe der *in-vivo* Zweiphotonenmikroskopie morphologische Veränderungen von humanen Glioblastomstammzellen im Mausgehirn untersucht werden. Die molekularbiologische Methode, worauf sich die Arbeit stützt ist die Verwendung eines durch Doxycyclin induzierbares, lentivirales Tet-Off-H2B-GFP Reportergen. Durch die Gabe von Doxycyclin verloren Gliomzellen ihr GFP-Signal bei jeder Zellteilung. Mit dieser Methode wurde über einen Zeitraum von vier Wochen die Tumoretablierung mikroskopisch verfolgt.

Dabei konnte in dieser Dissertationsarbeit außer der zunehmenden, phänotypischen Tumorerheterogenität im zeitlichen Verlauf durch in Anzahl zunehmende Tumor microtubes auch eine Heterogenität in der Zellteilung und im Migrations-Proliferationsvorgang beobachtet werden. Insbesondere in späten, bereits etablierten Tumoren zeigte sich hierdurch ein äußerst heterogenes Bild diverser Tumorsubpopulationen: Es konnten sowohl Zellen mit keinem oder geringem GFP-Signal, als auch Zellen mit hohem GFP-Signal beobachtet werden. Dabei wiesen insbesondere multipolare Zellen mit einer vermehrten interzellulären Konnektivität ein hohes GFP-Signal auf, während uni- und bipolare Zellen vom invasiven Typ sowie Zellen mit geringen interzellulären Verbindungen ein geringes bzw. kein GFP-Signal mehr zeigten. Dies

deutete darauf hin, dass sich migrierende Zellen im Invasionsverlauf auch teilten und sessile Zellen nicht.

Je geringer die Konnektivität unter den Zellen, umso geringer auch das GFP-Signal. Während im frühen Tumorstadium die Invasionszone überwiegend aus uni- und bipolaren Zellen bestand, bildeten die Zellen mit zunehmender Zeit vermehrt TMs aus und die Konnektivität nahm zu. Dies führte zur Tumoretablierung in der frühen Invasionszone.

Im Gesamten stützen diese Erkenntnisse die Theorie, dass über relevant lange Zeiträume keine negative, wie bisher aufgrund kurzfristiger Untersuchungen vermutet, sondern im Gegenteil eine positive Korrelation zwischen Invasion und Proliferation vorliegt. Therapien, welche die Hirnkolonisation hemmen sollen, müssten angesichts der schnellen Invasionsfähigkeit migrierender Zellen sowie der frühen Kolonisierung entfernter Hirnareale, bereits in einem sehr frühen Krankheitsstadium erfolgen und gezielt beide Phänotypen angreifen können. Der Wert dieser Arbeit liegt somit nicht in der Aufklärung neuer Therapieansätze, sondern vielmehr in dem Versuch, Hirntumore als hochkomplexe, organartige Gebilde zu verstehen.