

Dimitar Ivanov Tanev

Dr. med.

Characterization and pharmacological modulation of neuron-glioma synapses

Fach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Frank Winkler

Glioblastome gehören zu den aggressivsten Tumoren des zentralen Nervensystems. Obwohl unser Verständnis der Tumorbilogie stetig wächst, wurden in letzter Zeit nur wenige Fortschritte hinsichtlich der Lebenserwartung mit dieser entsetzlichen Diagnose erzielt. Gegenwärtige Entwicklungen in der Neuroonkologie rücken den Fokus der Forschung auf die enge Interaktion von Gliomzellen mit dem umgebenden Gehirn, insbesondere mit Nervenzellen. Vorläufige Ergebnisse von Kollegen haben unerwartete Synapsen von Neuronen auf Gliomzellen hervorgebracht, welche alle strukturellen Merkmale von Neuron-zu-Neuron Synapsen aufwiesen. Ob diese heterotypischen Synapsen jedoch funktional sind und welche Effekte sie auf die Tumorbilogie haben, war nicht klar. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, elektrophysiologische Eigenschaften und nachgeschaltete Mechanismen von Neuron-Gliom-Synapsen zu explorieren.

Gezielte elektrophysiologische Messungen von Gliomzellen demonstrierten, dass Tumorzellen auf Stimulation durch Neurone mit zwei verschiedenen Strom-Typen antworten. Schnelle exzitatorische postsynaptische Ströme werden durch α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure Rezeptoren (AMPA) vermittelt. Interessanterweise ist ein Teil dieser Rezeptoren durchlässig für Kalzium-Ionen, eine Eigenschaft die untypisch im erwachsenen Gehirn ist. Ein zweiter deutlich längerer Strom konnte mit neuronaler Aktivität und Integration in das Gliomzellnetzwerk in Verbindung gebracht werden. Mehrere zugrundeliegende Mechanismen für diese langen Ströme wurden identifiziert, insbesondere AMPAR, Kaliumkanäle und Glutamat-Transporter. Essenziell war auch der direkte Nachweis von Gliomzell-Strömen in lebenden menschlichen Tumorzellen aus intraoperativ gewonnenen Patientenproben. Des Weiteren, demonstrierten simultane Messungen von elektrophysiologischen und Kalziumveränderungen das ein Teil der Gliomzell-Ströme in ein intrazelluläres Kalziumsignal umgewandelt wird. Zusätzlich wurde gezeigt, dass abnormale neuronale Aktivität die langen Gliom-Ströme verstärkt und die Frequenz von Kalzium-Transienten erhöht. Hierdurch wurde eine neuartige Verbindung zwischen tumor-assoziierten

Epilepsie und Krankheitsprogression hergestellt. Zusammen mit Kollegen wurde weiterhin belegt, dass die Aktivierung von Neuronen-Gliom-Synapsen schlussendlich zu erhöhter Proliferation und Invasion von Tumorzellen führt.

Diese Arbeit ist die erstmalige Beschreibung von funktionalen Neuronen-Gliom-Synapsen, welche weitreichende Effekte auf die Tumorprogression haben. Sie zeigt auf, dass die Unterbrechung dieser untypischen Kommunikation zu neuartigen Anti-Tumor-Therapien führen könnte.