

David Hausmann

Dr. med.

Interzelluläre Kalziumkommunikation in malignen Gliomen – Netzwerkcharakteristika, molekulare Mechanismen und biologische Relevanz

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Frank Winkler

Diffuse Gliome, insbesondere Glioblastome, sind unheilbare Hirntumore. Sie sind durch Netzwerke miteinander verbundener Hirntumorzellen gekennzeichnet, die über Ca^{2+} -Ströme kommunizieren. Die Architektur und die Kommunikationsstrategie dieser Netzwerke und deren Einfluss auf die Tumorbilogie sind jedoch noch unbekannt.

Glioblastomzellnetzwerke beherbergen eine plastische Population hochaktiver Glioblastomzellen, die rhythmische Ca^{2+} -Oszillationen aufweisen und besonders stark mit anderen Zellen verbunden sind. Ihre autonomen periodischen Ca^{2+} -Transienten lösten die Ca^{2+} -Transienten anderer mit dem Netzwerk verbundenen Zellen aus und aktivierten im gesamten Netzwerk die frequenzabhängigen MAPK- und NF- κ B-Signalwege.

Die gezielte Ausschaltung der autonomen rhythmischen Aktivität durch selektive physische Ablation periodischer Tumorzellen oder durch genetische oder pharmakologische Interferenz mit dem Kaliumkanal KCa3.1 beeinträchtigte die globale Netzwerkkommunikation stark. Dieses führte zu einer deutlichen Verringerung der Lebensfähigkeit der Tumorzellen innerhalb des gesamten Netzwerks, zu einem geringeren Tumorstadium in Mäusen und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Tiere.

Die Abhängigkeit der Glioblastom-Netzwerke von der periodischen Ca^{2+} -Aktivität stellt eine Schwachstelle der Netzwerke dar, die für die Entwicklung neuartiger Therapien ausgenutzt werden kann, wobei KCa3.1 hemmende Medikamente eine erste Option darstellen.