

Laura Fankhauser

Dr. med.

Die tumorbiologische Rolle von Neuron-Gliom-Synapsen

Fach/Einrichtung: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Frank Winkler

Maligne Gliome, allen voran das häufigste und hochmaligne Glioblastom, sind zwar seltene, aber aufgrund ihrer diffusen Infiltration in das Hirnparenchym und ihrer ausgeprägten Therapieresistenz unheilbare Tumorerkrankungen. Die Netzbildung und Invasionsmechanismen der tumor microtubes von Gliomzellen sind wesentliche Malignitätsfaktoren. Nun wurden auf tumor microtubes synaptische Kontakte mit Neuronen entdeckt. Diese Arbeit soll die Frage nach der biologischen Relevanz und klinischen Bedeutung der neu entdeckten, über AMPA-Rezeptoren funktionalen, Neuron-Gliom-Synapsen beantworten.

Durch eine genetische Perturbation von AMPA-Rezeptoren in Gliomzellen konnte die Formation von Neuron-Gliom-Synapsen im Mausmodell blockiert werden. So zeigte sich in der longitudinalen *in-vivo* 2-Photonen-Mikroskopie-Bildgebung nicht nur eine differente Struktur der TMs und eine verminderte Konnektivität der Gliomzellen mit unfunktionalen AMPA-Rezeptoren, sondern auch eine verminderte Proliferation und Invasion, verglichen mit AMPAR-funktionalen Gliomzellen. Zudem reagierten AMPAR-unfunktionale Gliomzellen vulnerabler auf Bestrahlung, da sie von einem wesentlich stärkeren Zelluntergang betroffen waren als Kontrollzellen. Auch zeigten AMPAR-unfunktionale Zellen einen deutlich niedrigeren Grad an Vernetzung nach Bestrahlung als Kontrollzellen. Insgesamt scheinen AMPAR-unfunktionale Tumorzellen ein Defizit an Mechanismen der Malignität aufzuweisen. Im nächsten Schritt sollte die klinische Anwendbarkeit der Neuron-Gliom-Synapsen getestet werden. Hierzu wurden Gliom-tragende Mäuse mit dem Anti-Epileptikum Perampanel, welches spezifisch AMPAR hemmt, behandelt. Die longitudinale 2-Photonen-Mikroskopie-Bildgebung zeigt eine veränderte TM-Dynamik, sowie eine verminderte Proliferation in der Behandlungsgruppe. Als ergänzende Validierung der Neuron-Gliom-Synapsen wurden diese noch in *in-vitro* Ko-Kulturen aus Gliomzellen und Neuronen durch Applikation verschiedener Substanzen weiter charakterisiert. In einem optogenetischen Modell wurde zudem eine erhöhte Proliferation durch chronische Depolarisation nachgewiesen.

Neben Malignitätsfaktoren wie Netzbildung und Mechanismen zur Invasion, bilden Gliomzellen Neuron-Gliom-Synapsen aus, wodurch es ihnen möglich ist, auf neuronale Umgebungsreize zu reagieren. Durch ihre vermutliche Abstammung von neuronalen Vorläuferzellen kapern sie dazu Programme der ZNS-Entwicklung und können dadurch sehr plastisch agieren. Der Einfluss neuronaler Aktivität auf maligne Erkrankungen könnte jedoch auch als neues therapeutisches Target genutzt werden, indem beispielsweise im Glioblastom-Hirn die neuronale Übererregbarkeit herabgesetzt wird, um den circulus vitiosus aus gegenseitiger neuronaler und gliomaler Verstärkung zu durchbrechen.