



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Glioblastomnetzwerke in Organotypischen Kulturen

Autor: Jonathan Bergner
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. N. Etminan

Einleitung

Glioblastome sind hochaggressive, invasive Tumoren des zentralen Nervensystems, die aufgrund ihrer ausgeprägten Therapieresistenz eine hohe Letalität aufweisen. Diese Resistenzen entstehen unter anderem durch die Interaktion zwischen Tumorzellen und gesundem neuronalem Gewebe sowie durch die Bildung von Tumormikroröhrchen-assoziierten Tumorzellnetzwerken. Da herkömmliche Zellkulturen die Morphologie und das funktionelle Tumorzellnetzwerk nur unzureichend abbilden können und in vivo-Mausmodelle mit erheblichem Aufwand, Kosten und ethischen Bedenken verbunden sind, besteht ein dringender Bedarf an alternativen Modellen für präklinische Therapietestungen.

Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde ein Glioblastommodell auf Basis organotypischer Schnittkulturen etabliert. Hierfür wurden 275 µm dicke Gehirnschnitte juveniler Mäuse in Kultur gehalten und humane Glioblastomzellen implantiert. Nach einer dreiwöchigen Kultivierungsphase erfolgte die Analyse der Tumornetzwerke durch immunfluoreszenzbasierte Färbung. Die resultierenden Tumornetzwerke wurden mit zwei etablierten Modellen verglichen: einer 2D-Monolayerkultur und einem in vivo-Mausmodell. Im Fokus der Analyse standen insbesondere die Länge und Anzahl der gebildeten Tumormikroröhrchen.

Ergebnisse

Die durchgeführten Analysen zeigten signifikante Unterschiede in der Netzwerkbildung zwischen den drei Gruppen. Während sich die Netzwerke der organotypischen Kulturen deutlich von denen der Monolayerkulturen unterschieden, wiesen sie die größten Abweichungen im Vergleich zum in vivo-Mausmodell auf. Dennoch konnten zentrale glioblastomspezifische morphologische Merkmale in den organotypischen Kulturen nachgewiesen werden.

Diskussion

Obwohl es derzeit noch an standardisierten Gütekriterien für die Eignung von Tumornetzwerken in Therapietests fehlt, zeigen die Ergebnisse, dass organotypische Schnittkulturen ein vielversprechendes Vortestmodell für Tierversuche darstellen können. Diese Kulturen ermöglichen die Abbildung relevanter, glioblastomspezifischer Mechanismen und bieten damit eine wertvolle Plattform für die Testung neuer Therapieansätze. Angesichts der ersten laufenden klinischen Studien, die auf netzwerkspezifische Therapien für Glioblastome abzielen, besteht ein wachsender Bedarf an Modellen, die schnell und reproduzierbar patientenspezifisches Therapieansprechen auf diese innovativen Behandlungsstrategien testen können. Organotypische Schnittkulturen könnten hier eine entscheidende Rolle spielen, indem sie dazu beitragen, den Bedarf an in vivo-Experimenten zu reduzieren und gleichzeitig die Entwicklung zielgerichteter Therapien zu beschleunigen.