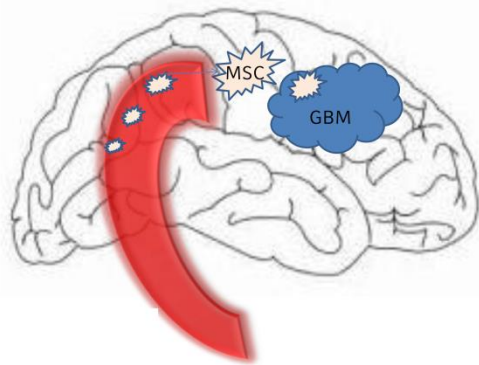


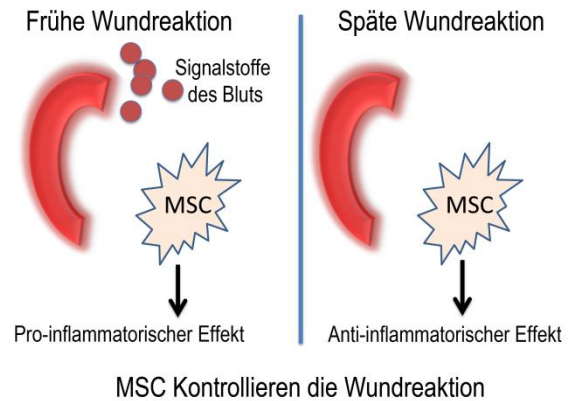
Gliom-assoziierte mesenchymale Stammzellen bieten ein neues Behandlungsziel in der Gehirntumor-therapie.

Projektziele: Die sehr hohe Invasivität und Chemoresistenz von Glioblastomen (GBM) sind wesentliche Faktoren für den meist schlechten klinischen Verlauf bei dieser Entität. Auch die tumorumgebenden Zellen, das sogenannte Tumorparenchym, trägt stark zur Tumorprogression beim GBM bei. Das Tumorparenchym wird unter anderem von sogenannten mesenchymalen Stammzellen (MSC) gebildet. Diese MSC können ganz unterschiedliche Aufgaben wahrnehmen und kontextabhängig entweder die Gefäßneubildung (Angiogenese) hemmen bzw. fördern oder die adaptive Immunantwort modifizieren. Trotz der weitgehend ungeklärten pathologischen Funktion der MSC im GBM gibt es bereits Bestrebungen den enormen Tropismus der MSC für GBM Zellen für therapeutische Zwecke und klinische Anwendungen auszunutzen. Insbesondere sollen MSC genetisch so verändert werden, dass sie Therapeutika zu den tief in das Gehirngewebe eindringenden GBM Zellen bringen. Insgesamt zeigt sich also eine dichotome Rolle für MSC im GBM: Einerseits sind MSC ein Ziel für neue adjuvante Behandlungen von GBM und andererseits können MSC als Transportvehikel fungieren, um Therapeutika zu ansonsten unzugänglichen GBM Zellen zu bringen. Aus diesen Gründen ist es wichtig herauszufinden, unter welchen Umständen MSC als sicheres Therapeutikum eingesetzt werden können und welche Faktoren die pro-tumorigenen Eigenschaften der MSC vermitteln. Außerdem müssen Signalisierungssignale zwischen diesen Zellen auf molekularer Ebene definiert werden. In unserem von der Anni-Hofmann-Stiftung geförderten Forschungsprojekt untersuchen wir daher folgende Fragestellungen: In welchem physiologischen Zusammenhang überwiegen pro- bzw. anti-tumorigenen Effekte von MSC? Welche molekularen Faktoren aus MSC modulieren die Invasion und Chemoresistenz von GBM-Zellen?

Wissenschaftlicher Hintergrund des Forschungsprojekts: Es ist sehr gut etabliert, dass MSC eine wichtige Rolle bei der Koordination von Wundheilungsreaktionen spielen, die angeborene Immunantwort mobilisieren und adaptive Immunreaktionen modulieren. Bei Verwundungen werden MSC wohl vor allem durch Signalmoleküle aus dem Blut aktiviert, eine Immunreaktion zur Abwehr von Infektionen auszulösen. Hierbei befördern MSC inflammatorische Komponenten. Weiterhin sind MSC aber auch an den regenerativen Prozessen in Folge von Verwundungen beteiligt. Hier vermitteln die MSC ein Abklingen der Entzündungsreaktionen und befördern das Zellwachstum, um eine Wiederherstellung des Gewebes zu ermöglichen. Wir haben diese physiologischen Eigenschaften von MSC als Ausgangspunkt genommen, um den Einfluss von MSC auf GBM zu untersuchen. Als Arbeitshypothese griffen wir ein klassisches Konzept auf, das Tumore als "Wunden, die nicht heilen" beschreibt (siehe schematische Darstellung unten). Dabei haben wir zunächst untersucht, in welchen Tumorarealen sich MSC befinden, die den „Alarmsignalen“ aus Blutzellen und Plasmakomponenten ausgesetzt sind. Darüber hinaus haben wir untersucht, in welchen Bereichen des Tumors oder der Tumorumgebung MSCs ohne Kontakt mit Signalstoffen aus dem Blut bleiben. Hierbei zeigte sich, dass MSC sowohl in der zentralen Tumormasse, in der die Funktion der Blut-Hirn-Schranke stark eingeschränkt ist, als auch im Bereich invadierender GBM (hier ist die Blut-Hirn-Schranke weitgehend intakt) vorkommen. Anschließend haben wir dann untersucht, ob sich MSC unter diesen verschiedenen Bedingungen (mit / ohne Kontakt zu Signalmolekülen aus Blut) unterschiedlich verhalten und ob diese Parameter bereits die verschiedenen (pro- und anti-tumorigenen) Funktionen von MSC im GBM erklären können.



MSC invadieren aus dem Blutstrom in das GBM



Die Mikroumgebung des Glioblastoms (GBM) unterstützt die Tumorzellinvasion, Angiogenese und Chemoresistenz. Mesenchymale Stammzellen (MSCs) sind Teil der GBM-Mikroumgebung und es wurde gezeigt, dass sie sowohl pro- als auch anti-tumorigene Wirkungen entfalten können. Periphere MSCs treten über den Blutstrom in GBM ein (linkes Schema) und hemmen beispielsweise die Migration von Tumorzellen oder induzieren gar den GBM-Zelltod. In Gehirnarealen die nicht den Signalmolekülen des Bluts ausgesetzt sind können MSC aber auch tumorunterstützende Effekte induzieren. Dies entspricht der physiologische Rolle der MSCs z.B. nach Verletzungen in peripheren Organen: Hier sind MSC zunächst an der Gefahrenabwehr beteiligt (akute Verwundung und Blutung) und leiten dann die Wiederherstellung des Gewebes ein (Regeneration nach Wundverschluss; siehe rechte schematische Darstellung).

Ergebnisse des Forschungsprojekts: In unserem Forschungsprojekt zeigte sich, dass Signalmoleküle des Blutes ganz wesentlich die pro- bzw. anti-tumorigene Funktion von MSC im GBM bestimmen. Aus unseren Daten schließen wir, dass MSCs in der Haupttumormasse (in der MSC den Signalen aus dem Blut ausgesetzt sind) eine Tumor-Abwehrreaktion ausführen. Im Gegensatz dazu unterstützen MSC in invasiven Tumoranteilen (bei denen Blutbestandteile nicht unkontrolliert ins Gewebe gelangen können) die Vitalität von GBM-Zellen. Dies führt beispielsweise zu einer deutlichen Steigerung der Chemoresistenz bei invasiven GBM Zellen und befördert so die GBM-Rezidivierung. Unsere Studie zeigte weiterhin, dass die Hoch-Regulation bestimmter RNA-bindender Moleküle die Expression des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) befördert und dadurch Chemoresistenz vermittelt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass MSC bestimmte Membranpartikel (Mikrovesikel; MV) sekretieren, die mit Botenstoffen gefüllt sind, von GBM-Zellen aufgenommen werden und dann zu gesteigerter GBM Invasion führen. Beide Mechanismen sind zukünftigen Therapien zugänglich: Die Chemotherapie-fördernde Wirkung von Inhibitoren des EGFR wird bereits klinisch untersucht und die Aufnahme von MV in die GBM-Zellen kann vermutlich mit blockierenden Antikörpern unterbunden werden. Insgesamt zeigte unsere Studie also unter welchen physiologischen Voraussetzungen die pro- bzw. anti-tumorigenen Eigenschaften der MSC zum Tragen kommen. Wir haben therapeutische targets zur Unterdrückung der tumorfördernden Mechanismen gefunden und validieren diese nun in präklinischen Versuchen. Über unsere Fortschritte bei diesen Experimenten werden wir den Vorstand und den wissenschaftlichen Beirat der Anni-Hofmann-Stiftung detailliert informieren.