

Maligne Gliomen (Glioblastome; GBM) sind auf Tumor-unterstützende Funktionen ihrer Umgebung (des Parenchyms) angewiesen. Es ist beispielsweise gut etabliert, dass Tumor-assoziierte myeloide Zellen (TAM) in hohem Maße zur Tumormasse des GBM beitragen. Hier wird derzeit klar, dass TAM keine homogene Zellpopulation sind, sondern sich vermutlich aus einer Reihe von Untergruppen zusammensetzen, deren jeweilige pathologische Bedeutung allerdings weitgehend unbekannt ist. Andere Zelltypen des Hirntumorparenchyms, wie beispielsweise die Perizyten (dies sind Blutgefäß-umgebende Zellen), sind möglicherweise für ein schnelles Größenwachstum von GBM erforderlich.

Die zentrale physiologische Rolle von Perizyten für die Homöostase des Gehirns wurde eindrucksvoll belegt<sup>1</sup>. Es wurde gezeigt, dass Perizyten die Architektur, Permeabilität und den Tonus der Mikrogefäße des Gehirns kontrollieren<sup>2</sup>. Folglich steuern Perizyten die Gefäßplastizität<sup>3,4</sup> und Perizytenfunktionsstörungen tragen zu einer Reihe von neuropathologischen Erkrankungen<sup>5</sup> bei. Trotz dieser vielen wichtigen Funktionen sind die Mechanismen zur Bildung neuer Perizyten bei der (Tumor-) Angiogenese im erwachsenen Gehirn weitgehend unbekannt<sup>2</sup>. Perizyten teilen biologische Merkmale mit mesenchymalen Stammzellen (MSC) und verschiedene Studien legen nahe, dass MSC eine Quelle für neugebildete Perizyten sein können. In einer In-vivo-Bildgebungsstudie mittels 2-Photonen-Mikroskopie beobachteten wir, dass Perizyten in Gliomen eine aberrante Morphologie annehmen, und vermuten, dass dies auf pathologische Veränderungen bei Perizyten im GBM hinweist. Diese deregulierten intratumoralen Perizyten sind u.U. nicht in der Lage, eine funktionierende Gefäßarchitektur aufrechtzuerhalten. Eine Untersuchung der molekularen Signaltransduktionswege in Perizyten, die die Aussprossung von intratumoralen Blutgefäßen befördern, stellt eine therapeutisch nutzbare Option zur Gefäßnormalisierung dar und kann den Transport von Chemotherapeutika zum GBM verbessern.

Die myeloischen Zellen des Hirntumorparenchyms tragen in besonderer Weise zur Pathologie der GBM bei<sup>6-10</sup>. Eine Reihe von Studien bestätigte, dass therapeutische Maßnahmen gegen TAM den Verlauf beim GBM (in präklinischen Modellen) verbessern, ein zentrales therapeutisches Ziel zur Suppression der pathologischen Eigenschaften der TAM wurde dabei allerdings noch nicht identifiziert<sup>6,8,11,12</sup>. Ein wesentlicher Fortschritt in der Erforschung von TAM besteht darin, zu beschreiben in wie fern sich Untergruppen myeloischer Zellen (wie z.B. periphere Makrophagen und Mikroglia, die üblicherweise als TAM zusammengefasst werden) in ihren pathologischen Funktionen unterscheiden<sup>13</sup>. Eine detailliertere Unterscheidung von TAM-Subtypen ist notwendig, um Zellpopulation zu identifizieren, die spezifische physiologische / pathologische Funktionen haben<sup>14</sup>. Diese TAM-Populationen könnten dann pharmakologisch in Ihrer Funktionsweise unterstützt oder supprimiert werden – um verbesserte therapeutische Erfolge zu erzielen.

In unseren aktuellen Arbeiten untersuchen wir das GBM-Parenchym mittels transgener Modelle, intravitale Bildgebung, Einzelzelltranskription- sowie Immunfluoreszenzanalyse und Histopathologie. Hiermit charakterisierten wir, eine zuvor nicht beschriebene, Population von Tumor-assoziierten Zellen mit einem myeloischen Expressionsprofil (TAMEP), die aber nicht myeloischen Ursprungs sind. TAMEP stammen von ZNS-residenten Vorläufern ab und eine Ablation dieser Vorläuferzellpopulation reduzierte die Glioblastom-Vaskularisation und -Größe drastisch. TAMEP wurden von uns in menschlichen Hirntumoren identifiziert, was darauf hinweist, dass TAMEP und ihre Vorläufer neue therapeutische Ziele für die Glioblastombehandlung darstellen können.

## Referenzen / references

1. Sweeney, M.D., Ayyadurai, S. & Zlokovic, B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nature neuroscience* **19**, 771-783 (2016).
2. Armulik, A., Genove, G. & Betsholtz, C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* **21**, 193-215 (2011).
3. Sun, H., *et al.* Hyperplasia of pericytes is one of the main characteristics of microvascular architecture in malignant glioma. *PloS one* **9**, e114246 (2014).
4. Svensson, A., Ozen, I., Genove, G., Paul, G. & Bengzon, J. Endogenous brain pericytes are widely activated and contribute to mouse glioma microvasculature. *PloS one* **10**, e0123553 (2015).
5. Kisler, K., Nelson, A.R., Montagne, A. & Zlokovic, B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* **18**, 419-434 (2017).
6. Glass, R. & Synowitz, M. CNS macrophages and peripheral myeloid cells in brain tumours. *Acta neuropathologica* **128**, 347-362 (2014).
7. Charles, N.A., Holland, E.C., Gilbertson, R., Glass, R. & Kettenmann, H. The brain tumor microenvironment. *Glia* **59**, 1169-1180 (2011).
8. Markovic, D.S., *et al.* Gliomas induce and exploit microglial MT1-MMP expression for tumor expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**, 12530-12535 (2009).
9. Herold-Mende, C. & Mock, A. Microenvironment and brain tumor stem cell maintenance: impact of the niche. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* **14**, 1065-1074 (2014).
10. Hambardzumyan, D., Gutmann, D.H. & Kettenmann, H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nature neuroscience* **19**, 20-27 (2016).
11. Pyonteck, S.M., *et al.* CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med* **19**, 1264-1272 (2013).
12. Sarkar, S., *et al.* Therapeutic activation of macrophages and microglia to suppress brain tumor-initiating cells. *Nature neuroscience* **17**, 46-55 (2014).
13. Bowman, R.L., *et al.* Macrophage Ontogeny Underlies Differences in Tumor-Specific Education in Brain Malignancies. *Cell reports* **17**, 2445-2459 (2016).
14. Prinz, M., Erny, D. & Hagemeyer, N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nature immunology* **18**, 385-392 (2017).