

**Projekttitlel:**

Eine präklinisch, therapeutische Strategie zur Modulation der TAMEP induzierten Blut-Tumor-Schranke

**Zusammenfassung der Ergebnisse:** In aller Regel versterben Patienten mit Glioblastomen (GBM), trotz eines multimodalen Therapieansatzes, an einem Tumorrezidiv. Ein Grund für das augenscheinliche Therapieversagen ist, dass GBMs durch die Blut-Tumor-Schranke (im Englischen: *blood-tumor-barrier*; BTB) weitgehend von solchen Therapeutika abgeschirmt sind, die im Blutgefäßsystem transportiert werden. Mittels einer Forschungsförderung durch die Anni Hofmann Stiftung (für die Jahre 2024 und 2025) haben wir einen zellbiologischen Prozess aufgedeckt, der die BTB-Bildung durch eine Population parenchymaler Vorläuferzellen (sogenannte TAMEP-Vorläuferzellen) fördert. Es wurde bereits in verschiedenen Forschungsarbeiten gezeigt, dass die Akkumulation von Vorläuferzellen in Hirntumoren einen tiefgreifenden Einfluss auf die Tumorentwicklung haben kann. Direkte und therapeutisch modifizierbare Auswirkungen einer bestimmten Vorläuferzellkomponente auf die Tumormikroumgebung waren bisher aber noch beschrieben worden. Mithilfe transgener Mausmodelle zur Manipulation von Gefäßzellen in GBM haben wir eine Strategie zur effizienten und dauerhaften Manipulation der pathologischen Vaskularisierung entdeckt. Die zell- und molekularbiologische Analyse von TAMEP-Vorläuferzellen zeigte deren ausgeprägte Aktivität bei der molekularen Quervernetzung der extrazellulären Matrix von Blutgefäßen in GBM. Die genetisch oder pharmakologisch induzierte Modulation von TAMEP-Vorläuferzellen in GBM enthüllte die pathologische Rolle von TAMEP-Vorläuferzellen bei funktionellen Reifung von GBM-Gefäßen. Insbesondere regulierten TAMEP-Vorläuferzellen die Bildung der Blut-Tumor-Schranke (BTB) über Lysyloxidasen (LOX). Dies weist auf eine wesentliche Rolle von TAMEP-Vorläuferzellen bei der Bildung der BTB und der Gefäßversorgung in Hirntumoren hin, was neue Perspektiven für die GBM-Therapie eröffnet.