

**Projekttitle: Glioma-associated mesenchymal stem cells indicate new avenues for brain tumor therapy.**

**Projektleiter:** Prof. Dr. Rainer Glass, PI Neurosurgical Research, University Clinics Munich, Marchioninstr. 15, 81377 München, Germany,

In unseren wissenschaftlichen Arbeiten untersuchen wir die Interaktion von primären Gehirntumoren (Glioblastome, GBM) mit dem gesunden Gehirnparenchym. GBM induzieren die Attraktion von verschiedenen parenchymalen Zelltypen: Sie rekrutieren beispielsweise endotheliale Vorläuferzellen (die an der Vaskularisierung des Tumors beteiligt sind), sowie Mikroglia (diese gehirneigenen Immunzellen können die Invasivität einzelner Tumorzellen steigern) und schließlich neuronale Vorläuferzellen (NPCs; diese Zellen migrieren nur im jungen Gehirn zu Tumoren und induzieren den Tumorzelltod). Eine Reihe von neuen Studien belegt, dass GBM in hohem Maße von den gesunden Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung abhängen - dies impliziert, dass eine Behandlungsstrategie, die sich gegen diese gesunden, tumorunterstützenden Zellen des Parenchyms (wie z.B. endotheliale Vorläufer oder Mikroglia) richtet, gute therapeutische Erfolge vermitteln kann.

Neueste Arbeiten (u. a. aus unserem Labor) zeigen, dass GBMs auch stark in Wechselwirkung mit sogenannten mesenchymalen Stammzellen (MSCs) treten. Bei den MSCs wurden sowohl tumorunterstützende wie auch anti-tumorigene Eigenschaften beobachtet. **(1.) In einem ersten Teil unseres Forschungsprojekts werden wir die pro-tumorigene Rolle der MSCs untersuchen und neue adjuvante Therapien gegen diese parenchymale Komponente in GBMs ermitteln.** Unsere Forschungsarbeiten haben aber auch gezeigt, dass Zellen des GBM-Mikromilieus den Tumor auch attackieren können (wie beispielsweise die NPCs des jungen Gehirns). Dabei sekretieren NPCs Substanzen die ein Zelltod-Programm bei GBM-Zellen einleiten und solche körpereigenen Faktoren lassen sich für die neue Tumortherapien nutzen. Unsere Vorarbeiten an MSCs zeigten, dass diese mesenchymalen Zellen eine neue Klasse von anti-tumorigenen Faktoren sekretieren; diese Faktoren unterscheiden sich biochemisch von den tumorsupprimierenden Substanzen, die wir in unseren vorangegangenen Studien in NPCs charakterisiert haben. **(2.) In einem zweiten Teil unseres Forschungsprojekts werden wir die anti-tumorigenen Faktoren aus MSCs identifizieren und für neue GBM-Therapien in präklinischen Modellen nutzen.**

Eine Aufklärung sowohl der tumor-supportiven als auch der tumor-suppressiven Signaltransduktionswege bei MSCs ist uns möglich geworden, da wir in unseren Pilot-Studien *in vitro*

Bedingungen für MSCs und GBM-Zellen ermittelt haben, die entweder den (1.) pathologischen oder den (2.) physiologischen Zustand determinieren. Wir können unsere Zellen also unter Bedingungen halten, unter denen MSCs das Tumorwachstum befördern und hier die molekularen Grundlagen für die pathogenen Eigenschaften der MSCs definieren. Wir können unser *in vitro* System aber auch so verändern, dass MSCs Tumorzell-inhibierende Substanzen freisetzen und dann die biochemische Natur dieser Stoffe aufklären. Insgesamt haben wir also experimentelle Bedingungen erarbeitet, um neue Behandlungsmöglichkeiten (hier am Beispiel der Tumor-Wirt Interaktion mit MSCs) für GBMs zu etablieren.