

## Projekte

### Untersuchung potentieller synergistischer Effekte von NO-Donoren und Chemotherapeutika

Das Ansprechen maligner Gliome auf systemische Chemotherapie wird durch eine partiell intakte Bluthirnschranke limitiert. Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Molekül, welches neben seiner Rolle in der Signaltransduktion, Angiogenese, Neurotransmission und als Radikalfänger potente vasodilatatorische und permeabilitätssteigernde Effekte ausweist. Wir konnten bereits zeigen, dass eine exogene Gabe von NO mittels NO-Donoren im C6-Rattengliommodell zu einer Öffnung der Bluthirnschranke und zu einer Verbesserung des Transportes von Chemotherapeutika in das Tumorgewebe führt.

Chemoresistenz ist neben einer limitierten Zugänglichkeit der Tumoren aufgrund einer partiell intakten Blut-Hirn-Schranke, ein weiteres Problem in der Behandlung von Gliomen, welches bereits zu Therapiebeginn als auch beim Tumorrezidiv und bei allen aktuellen Chemotherapieschemata bei den meisten Patienten mit Glioblastoma multiforme auftritt. Arbeiten an verschiedenen Tumorzelllinien und Tumorarten zeigten bereits, dass NO-Donoren das Ansprechen von Tumorzellen auf Chemotherapeutika positiv beeinflussen können, was zu einer Verstärkung der zytotoxischen Wirkung von Cytostatika führen kann.

An Gliomzelllinien und an Primärkulturen aus humanen Glioblastomen untersuchen wir synergistische Effekte verschiedener NO-Donoren in Kombination mit gängigen Chemotherapeutika. Im Anschluss werden diese Effekte in einem orthotopen intrakraniellen Tumormodell evaluiert.

### Untersuchung motilitäts- und invasionshemmender Effekte von NO-Donoren in Gliomen (in vitro)

Das diffus infiltrierende Wachstum des Glioblastoms stellt eine weitere Herausforderung im Kampf gegen diese Krebsart dar, da es im Falle des Glioblastoms eine Abgrenzung und damit vollständige Resektion des tumorösen Gewebes verhindert. NO-Donoren könnten das Migrations- und Invasionsverhalten von Tumorzellen beeinflussen. Es wurde z.B. gezeigt, dass NO-Donoren eine anti-invasive Wirkung auf Brustkrebszelllinien haben. Mit Hilfe von speziellen Motilitäts- und Invasionsassays wollen wir die Auswirkungen von NO-Donoren auf das Migrationsverhalten von Gliomzellen untersuchen.

### Untersuchung der Mechanismen und zellulären Signalwegen, die zur Induktion von Apoptose/Nekrose und verringertem Migrationsverhalten in Gliomen durch NO-Donoren führen

Arbeiten an verschiedenen Tumorzelllinien und Tumorarten zeigten bereits, dass NO-Donoren das Proliferationsverhalten beeinflussen, sowie Apoptose und Nekrose induzieren können. NO ist ein diffusibler transzellulärer Bote, der auf verschiedenste Weise in Abhängigkeit von Konzentration und Applikationsdauer zum Überleben oder Sterben von Zellen beitragen kann. NO kann die Funktion von Proteinen zum Beispiel direkt durch Nitrosylierung verändern oder indirekt durch Interaktionen mit Sauerstoff, Superoxid, Thiolen und Schwermetallen. Dies führt dann zu reversiblen S-Glutathionlylationen von Proteinen. Veränderte NO-Konzentrationen in Zellen können zur Freisetzung bzw. Bildung von reaktiven Nitroso-Formen und reaktiven Sauerstoff-Formen führen, die erwiesenermaßen in einer Vielzahl an Erkrankungen, inklusive neurodegenerativer Erkrankungen, Alterungsprozessen und Krebs ein Rollen spielen. Diese Erkenntnisse führten zu Untersuchungen über die zytotoxischen Effekte von NO, mit besonderem Augenmerk auf eine mögliche Antitumor-Aktivität.

Wir wollen an Glioblastomzelllinien die molekularen Mechanismen und Grundlagen untersuchen, die aufgrund einer erhöhten NO-Konzentration Ereignisse wie Apoptose, Nekrose und verringertes Migrationsverhalten von Tumorzellen auslösen bzw. vermitteln.

Mit dieser Fragestellung untersuchen wir die Effekte von NO und seinen reaktiven Nitroso-Formen auf die Aktivität von Caspasen, Enzymen, die Zelltod auslösen, und von deren nachgeschalteten Proteinen. Darüber hinaus wird der Effekt der NO-Donoren auf den NO-cGMP Signalweg, der bei der Vasodilatation, der Plättchenaggregation und der zentralen sowie peripheren Neurotransmission eine Rolle spielt, charakterisiert.

### Untersuchung strahlensensibilisierender Wirkungen von NO-Donoren in Gliomzellen

Neben operativer Resektion und Chemotherapie ist die Radiotherapie Teil der Standardtherapie von Glioblastomen. Da Glioblastomzellen relativ strahlenresistent sind, ist es ein wichtiges Forschungsziel, die molekularen Ursachen für die Strahlenresistenz heraus zu finden und Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Wirksamkeit der Standardtherapie zu erarbeiten.

In verschiedenen Tumormodellen konnte gezeigt werden, dass NO chemo- und radiosensibilisierende Wirkungen aufweist. Ziel dieses Teilprojekts ist die Untersuchung der Effekte von NO-Donoren auf den strahleninduzierten Zelltod. Dazu werden im U87 Zellkulturmodell

potentielle synergistische Effekte von Bestrahlung und Behandlung mit NO-Donoren auf die Proliferation der Tumorzellen und das Auftreten von Apoptose- und Nekrose-Ereignissen analysiert. Diese in vitro Ergebnisse werden anschließend an intrakraniellen Tumormodellen in vivo überprüft.