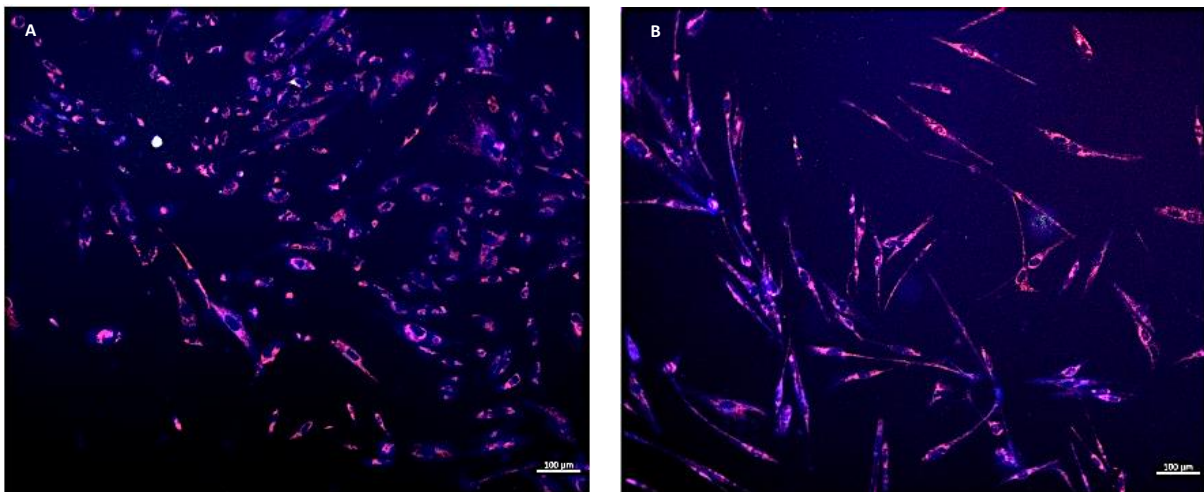


## Einfluss von Hypoxie auf die Physiologie und die Sensitivität gegenüber Arginin-Depletionstherapie von Patienten-abgeleiteten Glioblastom Zelllinien *in vitro*

Glioblastome (GBM) sind aggressive Hirntumore, die mit einer ungünstigen Prognose für Betroffene assoziiert sind. Selbst unter Standardtherapie beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose nur etwa 15 Monate. Die Entwicklung neuer, innovativer Therapieansätze ist daher dringend notwendig. Ein vielversprechender Ansatz ist die Behandlung mit Arginin-abbauenden Enzymen, wie der Arginin Deiminase aus *Streptococcus pyogenes* (SpyADI). Etwa 30 % der GBM sind auxotroph für Arginin, also auf die externe Zufuhr von Arginin angewiesen. Durch SpyADI wird den Tumoren extrazelluläres Arginin entzogen, wodurch diese in ihrer Viabilität eingeschränkt werden. *In vitro* Untersuchungen zur Argininentzugstherapie fanden bisher vor allem unter atmosphärischen Sauerstoffbedingungen (21 % O<sub>2</sub>) statt. Im Gehirn ist die O<sub>2</sub> Konzentration jedoch viel niedriger. Glioblastome enthalten zudem sauerstoffarme (hypoxische) Areale. Die Wirksamkeit potenzieller therapeutischer Ansätze sollte daher unter hypoxischen Bedingungen systematisch untersucht werden.

In dieser Arbeit wurden Patienten-abgeleitete GBM-Zellen unter atmosphärischen Sauerstoffbedingungen (21 %, Hyperoxie), normaler Sauerstoffversorgung im Gehirn (Normoxie, 5 % O<sub>2</sub>) und unter Sauerstoffmangel (Hypoxie, 1 % O<sub>2</sub>) *in vitro* in 2D- und 3D-Kultursystemen mit SpyADI behandelt und untersucht, ob sich die Effekte der SpyADI-Behandlung in Abhängigkeit von der O<sub>2</sub>-Konzentration unterscheiden.

Die SpyADI-Behandlung hatte unter normoxischen (5 % O<sub>2</sub>) und hyperoxischen Bedingungen (21 % O<sub>2</sub>) signifikante antitumorale Effekte, während dies unter hypoxischen Bedingungen (1 % O<sub>2</sub>) nicht der Fall war. Dies weist auf eine reduzierte Sensitivität gegenüber Argininentzug unter Hypoxie hin. Darüber hinaus war die Zellviabilität unter hypoxischen Bedingungen insgesamt reduziert. Die zelluläre Reaktion auf SpyADI in 3D-Kulturen folgt grundsätzlich den Mustern aus 2D-Kulturen, jedoch in abgeschwächter Form. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die SpyADI-Behandlung unter Normoxie und Hyperoxie zu einer signifikanten Erhöhung des zellulären Stressniveaus führt. Unter hypoxischen Bedingungen hingegen blieb eine vergleichbare Stressreaktion weitgehend aus. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine reduzierte Wirksamkeit der SpyADI-Behandlung unter Hypoxie hin, was für zukünftige Therapieansätze mit Blick auf das Tumormikromilieu von Bedeutung ist.



**Abbildung 1: Fluoreszenzmikroskopische Darstellung von Glioblastomzellen:** A: Zellen unbehandelt bei 21 % O<sub>2</sub>, B: Zellen mit SpyADI behandelt bei 21 % O<sub>2</sub>. Es ist erkennbar, dass die mit SpyADI behandelten Zellen (Abb. 1B) im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (Abb. 1A) eine verlängerte bzw. elongierte Morphologie aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass Argininmangel Veränderungen im zellulären Zytoskelett hervorruft.