

Effekte von Mistellektinen in der experimentellen Gliom-Therapie

Sonja Schötterl^a, Oliver Podlech^a, Ahmed Yousif^a, Vivien Veninga^a, Simon Bernatz^b, Cornelia Penski^b, Patrick Harter^b, Michael Burger^c, Bianca Lienerth^d, Stephan Dützmann^e, Naita Maren Wirsik^b, Michel Mittelbronn^b und Ulrike Naumann^{a*}

^aMolekulare Neuroonkologie, Abteilung Vaskuläre Neurologie, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen

^bEdinger Institut (Neurologisches Institut), Goethe Universität, Frankfurt/Main, Deutschland

^cUniversitätskrankenhaus Frankfurt, Senckenberg Institut für Neuroonkologie

^dBrain Imaging Center Frankfurt

^eAbteilung Neurochirurgie, Universitätskrankenhaus Frankfurt

* Korrespondenzautor

Tel: 07071 2980707; Fax: 07071 2921250, E-mail: ulrike.naumann@uni-tuebingen.de.

Hintergrund: Das Glioblastom (GBM) ist der häufigste bösartige hirneigene Tumor. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei nur etwa 15 Monaten. Die Entwicklung alternativer Behandlungsmöglichkeiten wie z.B. einer konkomitanten Therapie mit Naturstoffen ist daher unabdingbar. In unserer Studie evaluieren wir die anti-tumoralen Effekte von ISCADOR Q und rekombinanten Mistellektin-(ML)-I (Aviscumine) in GBM-Zelllinien *in vitro* sowie *in vivo* in Maus-Gliom-Modellen.

Methoden: Zytotoxische Effekte werden mittels MTT Färbung, anti-migratorische Effekte in Migrationsassays bestimmt. NK- und T-Zellen werden zur Untersuchung der Immuneffekte verwendet. Immunoblots und Zymogramme dienen der Bestimmung der Proteinexpression und -aktivität. Änderungen der Genexpression werden mittels qPCR bestimmt.

Ergebnisse: Beide Substanzen verringern die GBM-Zellteilung und induzieren in höherer Dosis Zelltod (> etwa 3 ng/ml ML) in GBM-Zellen, nicht jedoch in nicht-neoplastischen humanen Zellen bzw. murinen organotypischen Hippokampuskulturen. ISCADOR Q und Aviscumine (2,4–8 ng/ml ML) hemmen die Expression tumorassoziierter Gene und vermitteln eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Immunzell-vermitteltem *Killing*. Die Kombinationstherapie mit ML und Temozolomid zeigt für ISCADOR Q einen synergistischen, für Aviscumine einen additiven Effekt. In Maus-GBM-Modellen reduziert ISCADOR Q das Tumorwachstum.

Fazit: ISCADOR Q und Aviscumine zeigen *in vitro* und *in vivo* positive Effekte bei der Behandlung des GBM. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollten Mistelpräparate weiterhin als potentielle Agenzien in der Therapie des GBM untersucht und in Betracht gezogen werden.

Keywords: Glioblastom, ISCADOR Q, Aviscumine, Zellmigration, Immuneffekte

Functional and therapeutic effects of mistletoe lectins in the treatment of glioblastoma

Sonja Schötterl^a, Oliver Podlech^a, Ahmed Yousif^a, Vivien Veninga^a, Simon Bernatz^b, Cornelia Penski^b, Patrick Harter^b, Michael Burger^c, Bianca Lienerth^d, Stephan Dützmann^e, Naita Maren Wirsik^b, Michel Mittelbronn^b and Ulrike Naumann^{a*}

^aMolecular Neuro-Oncology, Department of Vascular Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen

^bEdinger Institute (Neurological Institute), Goethe University, Frankfurt/Main, Germany

^cUniversity Hospital Frankfurt, Senckenberg Institute for Neurooncology

^dBrain Imaging Center Frankfurt

^eDepartment of Neurosurgery, University Hospital Frankfurt

*Corresponding author

Tel: 07071 2980707; fax: 07071 2921250; E-mail address: ulrike.naumann@uni-tuebingen.de.

Purpose: Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary brain tumour often leading to death in less than 15 months despite tumour resection, radiation and chemotherapy. Therefore, the development of new and effective treatment options like concomitant treatment with natural compounds like mistletoe extracts is crucial. In our study we are evaluating the anticancer effects of ISCADOR Q, an extract of the mistletoe as well as those of recombinant mistletoe lectin (ML)-I (Aviscumine).

Methods: We investigated cytotoxic effects using MTT staining. Anti-migratory effects were tested by scratch and transwell migration assays. Human natural killer (NK) cells and activated T cells were used to study immune effects. Immunoblots and zymography were performed to assess protein levels and activity. qPCR was done to analyse gene expression. For *in vivo* experiments xenograft and syngeneic mouse GBM models were used.

Results: Aviscumine and ISCADOR Q reduce cell proliferation and, at higher doses (> appr. 3 ng/ ml ML), induce cell death in glioma, but not in non-neoplastic cells or in organotypic mouse brain cultures. ISCADOR Q and, to a smaller extent, Aviscumine (at a concentration of 2.4 – 8 ng/ml ML) reduce the expression and activity of cancer-associated genes. ML treated GBM cells show enhanced vulnerability towards immune cell mediated killing. ISCADOR Q shows a synergistic, Aviscumine an additive cytostatic effect if used in combination with irradiation or chemotherapy. In mouse GBM models, ISCADOR Q reduced tumour growth.

Conclusions: ISCADOR Q and Aviscumine show therapeutic activity in GBM cells. ISCADOR Q injections reduced tumour growth *in vivo*. Therefore mistletoe compounds, especially ML-I, should be further investigated as potential therapy for glioblastoma patients.

Keywords: Glioma, ISCADOR Q, Aviscumine, cell migration, immune effects