

Core2Edge-Modell: Wie Tumorzellen das Gehirn erobern

Das Glioblastom ist ein aggressiver Hirntumor, der weit in das umliegende Hirngewebe einwächst. Auch nach der Operation bleiben deshalb Tumorzellen im Gehirn zurück und der Tumor tritt erneut auf. Forschende des Universitätsklinikums Bonn (UKB) und der Universität Bonn haben mit Core2Edge ein vollständig auf menschlichem Gewebe basierendes Modell entwickelt, das diese schwer zugänglichen Randbereiche des Tumors realitätsnah abbildet. Damit lässt sich die Invasionsfront untersuchen und neue Wirkstoffkandidaten lassen sich direkt an humanem Gewebe testen - und das ohne Tierversuche.

Die Arbeit der Brain Tumor Translational Research Group wurde jetzt in der Fachzeitschrift Nature Protocols veröffentlicht.

Das Glioblastom ist ein bösartiger Tumor des Gehirns und zählt zu den aggressivsten Tumorerkrankungen überhaupt. Trotz kombinierter Therapie aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie gibt es bislang keine Heilung. Ein Grund dafür ist das Invasionsverhalten der Tumorzellen: Sie wandern weit über den eigentlichen Tumor hinaus in gesundes Hirngewebe ein. Diese infiltrierenden Zellen lassen sich chirurgisch nicht vollständig entfernen und sind der Ausgangspunkt für das Wiederauftreten des Tumors – oft schon nach nur wenigen Monaten. „Wenn wir verstehen wollen, warum das Glioblastom trotz der heute verfügbaren Therapien in nahezu allen Fällen wiederkehrt, müssen wir genau jene infiltrativen Tumoranteile in den Blick nehmen, die nach der Operation im Gehirn verbleiben“, sagt Privatdozent Dr. Matthias Schneider, stellvertretender Direktor der Klinik für Neurochirurgie am UKB und Leiter der Brain Tumor Translational Research Group des UKB und der Universität Bonn. „Mit dem Core2Edge-Modell können wir diese Infiltrationszonen in einem vollständig auf menschlichem Gewebe basierenden Modellsystem untersuchen – in einer Form, die der klinischen Realität sehr nahekommt.“

Core2Edge bringt Tumor und menschliches Hirngewebe in einem Modell zusammen

Das Forschungsteam der Kliniken für Neurochirurgie und Neuroonkologie am UKB kombiniert im Core2Edge-Modell Glioblastom-Organoiden – aus frisch gewonnenem Tumorgewebe gezüchtete Mini-Tumorgewebe – mit Schnittkulturen aus vitalem menschlichem Hirngewebe. Dabei handelt es sich um Hirngewebe, das im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe als Zugangsgewebe routinemäßig mitentfernt werden muss und normalerweise verworfen wird. Für das Modell werden die Organoiden in diese Schnittkulturen eingebracht und anschließend mit dem Hirngewebe zusammen kultiviert. So lässt sich die Tumorausbreitung im menschlichen Hirngewebe vom Tumorzentrum bis hin zu den einzelnen infiltrierenden Tumorzellen, wie sie in vom Tumor entfernten Hirnregionen vorkommen, untersuchen.

Ein besonderer methodischer Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der hochauflösenden dreidimensionalen Mikroskopie. Dafür wird das Gewebe nach der Fixierung zunächst gleichmäßig „aufgedehnt“, sodass Licht tiefer eindringen kann und feine Strukturen besser sichtbar werden. Anschließend wird das Präparat mit der sogenannten Light-Sheet-Fluoreszenzmikroskopie Ebene für Ebene durchleuchtet, wodurch sich das gesamte vom Tumor infiltrierte Hirnvolumen dreidimensional bis zur Einzelzellebene darstellen lässt. „Wir können die Ausbreitung der Tumorzellen nicht nur quantitativ erfassen, sondern auch morphologisch bis zur einzelnen

infiltrierenden Zelle nachvollziehen“, erklärt Erstautor Ahmad Melhem, der das Core2Edge-Modell im Rahmen seiner Promotionsarbeit mitentwickelt hat. „Damit lassen sich die frühen Schritte der Invasion sowie die räumliche Organisation der Tumorzellen im menschlichen Gehirngewebe detailliert analysieren.“

Zusätzlich zur hochauflösenden Mikroskopie kamen Spatial-Transcriptomics-Analysen zum Einsatz. Diese Technologie macht sichtbar, welche Gene in einzelnen Tumorzellen aktiv sind und wo genau sich diese Zellen im Gewebe befinden. Das ist beim Glioblastom besonders wichtig, da sich selbst innerhalb eines einzelnen Tumors die Tumorzellen deutlich in ihren genetischen Aktivitätszuständen unterscheiden. Diese sogenannte intratumorale Heterogenität gilt als ein entscheidender Grund für die Therapieresistenz des Glioblastoms: Einzelne Zellpopulationen überstehen die Bestrahlung und Chemotherapie besser und führen zum erneuten Tumorwachstum. „Wir konnten zeigen, dass Core2Edge die intratumorale Heterogenität rekapituliert. Das ist ein weiterer Hinweis darauf, dass das Modell die Situation im Menschen realitätsnah erfasst“, sagt Dr. Anna-Laura Potthoff, Neurochirurgin und Clinician Scientist der Brain Tumor Translational Research Group. Damit schafft Core2Edge die Grundlage, künftig auch untersuchen zu können, welche zellulären Programme in den Infiltrationszonen aktiv sind und welche Ansatzpunkte sich daraus für neue Therapien ergeben könnten, die das Wiederauftreten des Tumors verzögern oder verhindern sollen.

Neben dieser Bedeutung für die Glioblastomforschung soll das Modell auch dazu beitragen, die Zahl von Tierversuchen zu verringern. „Da sich zentrale Aspekte der Glioblastombiologie, insbesondere Infiltration und intratumorale Heterogenität, in diesem Ansatz an menschlichem Gewebe untersuchen lassen, bietet Core2Edge eine ethisch und wissenschaftlich überzeugende Alternative zu Tierversuchen“, betont Schneider.

Beteiligte Bonner Wissenschaftler:

Die Arbeit der Brain Tumor Translational Research Group aus der Klinik für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. Hartmut Vatter), der Klinik für Neuroonkologie (Direktor: Prof. Dr. Ulrich Herrlinger) und dem Institut für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. Torsten Pietsch) entstand in Zusammenarbeit unter anderem mit Dr. Juan E. Rodriguez Gatica und Prof. Dr. Ulrich Kubitschek (beide Clausius-Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn), Prof. Dr. Andreas Schlitzer (Life & Medical Sciences Institute (LIMES), Universität Bonn), Dr. Martin Schwarz (Institut für Experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung, UKB) sowie Prof. Dr. Michael Hölzel (Institut für Experimentelle Onkologie (IEO), UKB).

Förderung:

Gefördert wurde das Projekt durch die Mildred Scheel School of Oncology (MSSO) Cologne-Bonn der Deutschen Krebshilfe, durch das Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen im Rahmen des Forschungsnetzwerks CANTAR (CANcer TARgeting) sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Weitere Informationen zur Brain Tumor Translational Research Group gibt es unter:

<https://www.ukbonn.de/neurochirurgie/forschung/onkologische-forschung/>

Publikation: Ahmad Melhem, Barbara E. F. Pregler et al.: Core2Edge: A human glioblastoma organoid-brain slice model capturing infiltration and transcriptional heterogeneity from core to single-cell dispersion; Nature Protocols; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-026-01412-3>

Zum Universitätsklinikum Bonn: Als eines der leistungsstärksten Universitätsklinika Deutschlands verbindet das UKB Höchstleistungen in Medizin und Forschung mit exzellenter Lehre. Jährlich

werden am UKB über eine halbe Million Patienten ambulant und stationär versorgt. Hier studieren rund 3.500 Menschen Medizin und Zahnmedizin, zudem werden jährlich über 600 Personen in Gesundheitsberufen ausgebildet. Mit rund 9.900 Beschäftigten ist das UKB der drittgrößte Arbeitgeber in der Region Bonn/Rhein-Sieg. In der Focus-Klinikliste belegt das UKB Platz 1 unter den Universitätsklinika in NRW und weist unter den Universitätsklinika bundesweit den zweithöchsten Case-Mix-Index (Fallschweregrad) auf. 2025 konnte das UKB knapp 100 Mio. € an Drittmitteln für Forschung, Transfer und Lehre einwerben. Das F.A.Z.-Institut zeichnete das UKB im vierten Jahr in Folge als „Deutschlands Ausbildungs-Champion“ und „Deutschlands begehrtesten Arbeitgeber“ aus. Aktuelle Zahlen finden Sie im Geschäftsbericht unter: geschaeftsbericht.ukbonn.de

Originalpublikation:

Ahmad Melhem, Barbara E. F. Pregler et al.: Core2Edge: A human glioblastoma organoid-brain slice model capturing infiltration and transcriptional heterogeneity from core to single-cell dispersion; Nature Protocols; DOI: 10.1038/s41596-026-01412-3

Weitere Informationen:

<https://doi.org/10.1038/s41596-026-01412-3> Publikation