

Franz-Simon Centner
Dr.med.

Veränderungen im Retinolsäurestoffwechsel astrozytischer Gliome und ihre klinische Relevanz

Promotionsfach: Neurochirurgie
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Herold-Mende

Das detaillierte Verständnis der Pathogenese bösartiger Hirntumore ist, als Schlüssel zur gezielten Therapie, seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Neue Ergebnisse deuten darauf hin, dass in Gehirntumoren Zellpopulationen existieren, die resistent gegenüber physiologischen Differenzierungsstimuli sind und stattdessen in einem unreifen Zustand verharren, der mit einer hohen Tumorigenität und Therapieresistenz einhergeht.

Der Retinolsäuresignalweg ist ein bedeutender zur Differenzierung führender Stoffwechselweg. Das Ausgangsmolekül Vitamin A wird während seines Stoffwechselweges in den Körperzellen zu aktiven Metaboliten umgebaut, an dessen Ende die Retinolsäure steht, die über ihren intranukleären Rezeptor differenzierend und antiproliferierend auf ihre Zielzellen wirkt. In neuen Arbeiten wurde gezeigt, dass Retinolsäure im Gegenteil aber auch Proliferation und Zellüberleben bedingen kann. Welche Wirkung sie entfaltet scheint entscheidend durch die Assoziation mit den verschiedenen Retinoid-bindenden Proteinen bestimmt zu sein, deren Expression in verschiedenen Tumoren unterschiedliche Veränderungen aufweist.

Um die möglichen Ursachen einer Differenzierungsresistenz in Gliomen zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig, mithilfe eines Tissue Micro-Arrays, der Gewebe von 283 Patienten mit Astrozytomen der WHO-Grade II-IV beinhaltet, die Expression der Schlüsselmoleküle des Retinolsäuretransports und -signalweges in Gliomen analysiert. Im Ergebnis liegt hier die bisher umfassendste, gemeinsame Darstellung der Schlüsselmoleküle des Retinolsäurestoffwechsels in einem Tumor vor.

Im Detail ergab sich eine Tumorstadium-abhängige Expressionszunahme von CRBP1 und ALDH1A1, die für die Aufnahme und Aktivierung der Vorläufermoleküle der Retinolsäure zuständig sind. CRBP1, das ATRA dem zellulären Abbau zuleitet war in Gliomen stark exprimiert. FABP5, das die Differenzierungs-induzierende Wirkung der Retinolsäure verhindern kann, indem sie das Agens in einen Signalweg umleitet, in dem es statt dessen Tumorzellüberleben und -proliferation bedingt, wird in Gliomen exprimiert und steigt mit der Tumormalignität an. Die erhöhte Expression des Retinolsäuresignalmoleküls CRBP1 korrelierte dabei mit einer gesteigerten Tumorzellproliferation, die von FABP5 mit höheren Spiegeln des Stammzell-assoziierten Proteins Nestin. Zusätzlich fiel insbesondere bei den beiden letztgenannten Molekülen einhergehend mit der Tumorstadiumprogression von WHO-Grad III zu IV eine starke Expressionszunahme auf. Im Gegensatz dazu zeigte sich mit zunehmender Tumormalignität ein Verlust von CRBP2, welches die Retinolsäure ihren physiologischen, eine Differenzierung bewirkenden Rezeptoren zuleiten sollte.

Die Analyse der klinischen Daten offenbarte univariat eine signifikante Korrelation sowohl einer erhöhten Expression von CRBP1, ALDH1A1 und FABP5 als auch eines verminderten Vorkommens von CRBP2 und PPAR β/δ mit einem kürzeren Patientenüberleben. Für eine zytoplasmatische CRBP1- und ALDH1A1-Expression sowie für ein vermindertes Vorkommen von PPAR β/δ im Zellkern war dieser Zusammenhang auch unabhängig von bekannten prognostischen Confoundern gegeben, womit diese Proteine als unabhängige prognostische Marker für Gliompatienten angesehen werden können. Diese auffallende Häufung der signifikanten Korrelationen mit dem Überleben der betroffenen Gliompatienten

hebt die klinische Relevanz dieser aufgezeigten Expressionsveränderungen der Schlüsselmoleküle des Retinolsäuretransports und -signalweges hervor.

In ihrer Zusammenschau zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit für Gliome bisher erstmals beschriebene, aberrante Expressionsveränderungen im Retinolsäurestoffwechsel, die sich im Gegensatz zu den in der Mehrheit der anderen Tumorentitäten beschriebenen Herunterregulierungen durch eine stark vermehrte Expression der Proteine zur Aufnahme, Aktivierung und Verstoffwechslung der Retinolsäure auszeichnen. Die Ergebnisse deuten auf einen forcierten Retinolsäuremetabolismus in Gliomen und insbesondere dem Glioblastom hin, in dem die Retinoide verstärkt in die Tumorzellen aufgenommen und zu Retinolsäure umgesetzt werden. Sie legen nahe, dass das Agenz daran gehindert wird seine differenzierende Wirkung zu entfalten und stattdessen einen alternativen Stoffwechselweg bedient, der zu einem längeren Überleben und einer gesteigerten Proliferation der Gliomzellen führt. Diese von der physiologischen Differenzierung abweichende Verwertung der Retinolsäure in Gliomen könnte ein möglicher, bisher nicht bekannter Mechanismus der Differenzierungsresistenz beschreiben, der angesichts der Vielzahl der signifikanten Korrelationen mit den Überlebensdaten der Patienten für die klinische Malignität der Gliome bedeutend zu sein scheint. All dies weist darauf hin, dass der beschriebene aberrante Retinolsäurestoffwechsel eine zentrale und klinisch relevante Komponente in der Gliompathogenese ist, die diese Tumore von anderen unterscheidet.