

Katharina Dorsch

Dr. med.

Die Bedeutung von Cyp26 in Gliomen

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Neuere Arbeiten zeigen, dass unter dem Einfluss von all-trans-Retinolsäure (ATRA) das invasive Wachstumsverhalten bzw. die Tumorigenität von Glioblastomstammzellen signifikant abgeschwächt wird und die Zellen zudem für konventionelle Therapieformen wie Radio- und Chemotherapie sensibilisiert werden.

Da ATRA klinisch bereits bei anderen Krebsarten u.a. in der Leukämie- und Neuroblastomtherapie eingesetzt wird, es dabei jedoch häufig zu Rezidiven bzw. Resistenzen kommt, erscheint es naheliegend, nach Ursachen zu suchen, die das volle Potenzial von ATRA in Glioblastomstammzellen behindern könnten. Einen solchen Mechanismus stellt der Abbau von ATRA dar.

Es ist belegt, dass Retinolsäure im Körper ubiquitär hauptsächlich über CYP26-Enzyme metabolisiert wird. Von diesen Enzymen sind in der Literatur bisher drei Subfamilien beschrieben worden: CYP26A1, B1 und C1. Charakteristisch für diese Enzyme ist, dass sie in RNA-Analysen ein zeitlich wie auch räumlich sehr heterogenes gewebespezifisches Expressionsmuster aufweisen. Da es bisher noch keine Berichte über das Expressionsverhalten von CYP26-Enzymen in Gliomen gibt, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie sich die CYP26-Expression in Glioblastomstammzelllinien sowohl mit als auch ohne Applikation von ATRA verhält.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass unbehandelte Gliomstammzellen CYP26A1 und C1 kaum bzw. überhaupt nicht und CYP26B1 in geringen Mengen exprimieren. Ausschließlich die Expression von CYP26B1 konnte durch die Behandlung mit ATRA sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene hochreguliert werden. Dieser Effekt war dosisabhängig, retinoidspezifisch und nicht reproduzierbar durch andere differenzierungsinduzierende Substanzen wie Bone morphogenetic Proteins (BMPs). Darüber hinaus induzierte ATRA das Enzym CYP26B1 auch in frisch reseziertem Gliomgewebe, wodurch etwaige *in vitro* Artefakte ausgeschlossen werden konnten.

Von der Annahme ausgehend, dass CYP26B1 das wichtigste Retinolsäure-metabolisierende Enzym in Gliomen ist, wurde dessen Expression ferner auf einem Tissue Micro Array

untersucht. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die Immunreaktivität von CYP26B1 in fast allen Gliomgeweben gegeben war, das Enzym im Vergleich zu normalem Hirngewebe höher exprimiert wurde und die Zahl der positiven Zellen mit dem Malignitätsgrad der Gliome anstieg. Die größte Zunahme konnte indes zwischen WHO Grad III und IV verzeichnet werden. Überdies erbrachte die univariate Überlebensanalyse eine signifikante inverse Korrelation der CYP26B1-Expression mit dem Gesamtüberleben der Patienten. Die Untersuchung sowohl der malignisierten wie auch der nicht-malignisierten Gliomrezidive ergab eine jeweilige Zunahme der CYP26B1-Expression. Dieser Expressionsanstieg konnte im Rahmen einer klinischen Studie (RNOP-05-Studie), bei der systemisch ATRA nach der Entfernung des Primärtumors verabreicht worden war, bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise darauf, dass CYP26B1 eine wesentliche Rolle im Retinolsäureabbau von Gliomen spielt und möglicherweise kausal mit der Entstehung und Malignisierung von Gliomen im Zusammenhang steht. Für die klinische Anwendung legen die hier vorgelegten Daten zusätzlich zur ATRA-Therapie eine Gabe von CYP26-Inhibitoren nahe, um die differenzierende Wirkung von ATRA bei der Behandlung von Gliomen zu verstärken und so dessen Wirksamkeit zu erhöhen.