

Judith Bucher

Dr. med.

Klinische Relevanz von Genen der Notch-Kaskade in Gliomen

Promotionsfach: Neurochirurgie

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

Gliome stellen die häufigsten Tumore des ZNS dar, besitzen insbesondere in den höheren WHO-Graden eine sehr schlechte Prognose und gelten trotz intensiver Forschung nach neuen Therapieverfahren als unheilbar. Die Notch-Kaskade ist ein weitverbreiteter Signaltransduktionsweg, deren Beteiligung an wichtigen zellulären Funktionen bekannt ist. Gewebe- und entwicklungsstadiumspezifisch wirkt sie durch die Regulation von Proliferation, Differenzierung, jedoch auch Stammzellerhalt und Apoptose tumorsuppressiv oder protonkogen. Besonders in der Neuro- und Gliogenese spielt sie eine entscheidende Rolle und auch ihre Deregulations-bedingte karzinogene Wirkung in verschiedenen Malignomen wie u.a. in T-ALL, Hodgkin-Lymphom und in anderen Lymphomen, im primären multiplen Myelom, in SCLCs, humanen Nierenzell-, Mamma-, Cervix-, Pankreas-, Ovarial-, Prostata- sowie Colon-Karzinomen gilt als bewiesen. Einige Forschungsgruppen untersuchten und bewiesen darüber hinaus ihre Beteiligung an der Tumorgefäßproliferation.

In dieser Arbeit wurden die Expression der drei in die Neuro- und Gliogenese involvierten Notch-Kasakadenmitglieder Notch-1, HES-5 und -6 in Primärtumoren und Rezidiven analysiert, die Expressionslevel mit den WHO-Graden korreliert und diese Ergebnisse auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Darüber hinaus wurden Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der Expressionshöhe der drei Antigene durchgeführt, um so die klinische Relevanz zu ermitteln. Koexpressionsanalysen mit verschiedenen Markerproteinen wie GFAP, CD31 und 68, Ki67 und zuletzt Nestin geben weitere Hinweise über den Charakter und Funktion der exprimierenden Zellen.

Während keines der Antigene im adulten nicht-neoplastischen Kontrollhirngewebe gefunden wurde, zeigten Gliomzellen unabhängig vom WHO-Grad Expression, die mit steigender Malignität signifikant zunahm. Für die beiden HES-Zielgene wurde eine starke Diskrepanz zwischen zytoplasmatischer und nukleärer Lokalisation abhängig vom WHO-Grad beobachtet. Während sich HES-5 und -6 im Nukleus positiv auf die Prognose auswirkt und

damit einen protektiven Faktor darzustellen scheint, geht hohe bzw. steigende Quantität immunreaktiver Zellen mit Tumorprogression, Malignisierung und einem signifikant kürzerem Überleben einher. Für den Rezeptor Notch-1 war diese Lokalisationsdifferenz zwar nicht zu erkennen, da die Tumorzellen nahezu ausschließlich zytoplasmatische oder vereinzelt zytoplasmatische und nukleäre Positivität präsentierten, jedoch korreliert seine Expressionszunahme ebenso mit steigendem WHO-Grad wie auch mit verkürztem Überleben. Mittels Immunfluoreszenzdoppelfärbung mit den Markerproteinen CD31, 68 und GFAP wurden Tumorgefäßendothel, GFAP-positive Tumorzellen und geringfügig Mikroglia als exprimierende Zellen identifiziert. Die Korrelationsanalysen zwischen den 3 Notch-Kaskademitgliedern und dem Stammzellmarker Nestin bzw. Proliferationsmarker Ki67 bestätigten schließlich den stammzellartigen Charakter von Notch-1 sowie zytoplasmatischem HES-5 und -6 und damit den negativen prädiktiven Wert dieser Antigene. Für HES-5 und -6 im Nukleus stellte sich Gegenteiliges heraus. So bewies sich in dieser Arbeit die große Bedeutung der 3 Notch-Kaskade-Mitglieder Notch-1, HES-5 und HES-6 in der prognostischen Einschätzung von Gliomen sowie ihre potentielle Relevanz als vielversprechende Angriffsziele in der zukünftigen Gliomtherapie.