

Melissa Schmidt  
Dr. med.

## **Genexpressionsprofile in hochgradigen und rezidivierenden Meningeomen**

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Gegenwärtig werden Meningeome anhand der World Health Organization (WHO)-Klassifikation in drei Grade eingeteilt, um basierend darauf eine Therapieentscheidung zu treffen und prognostische Aussagen zu machen. Nichtsdestotrotz beobachtet man innerhalb der WHO-Grade eine große klinische Heterogenität. Dies lässt sich vermutlich auf unterschiedliche molekulare Pathomechanismen zurückführen. In der vorliegenden Arbeit wurde durch Kooperationen mit der Universitätsklinik Bonn und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ein Kollektiv mit 87 Meningeomen (43 WHO-Grad III, 22 WHO-Grad II und 22 WHO-Grad I) erstellt, bei dem der Fokus auf hochgradigen und rezidivierenden Meningeomen lag. Durch Genexpressionsanalysen, basierend auf der RNA-Microarray-Technologie, konnten neue bisher unbekannte Kandidatengene entdeckt werden, die sich im Tumorgewebe signifikant über- und unterexprimiert zeigten. Die Gene Aurora Kinase A (*AURKA*), Aurora Kinase B (*AURKB*), Epithelial cell transforming sequence 2 oncogene (*ECT2*), Cytochrome C Oxidase Assembly Homolog 10 (*Cox10*), Protein regulator of cytokinesis 1 (*PRC1*), Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (*UBE2C*) und Pituitary Tumor-Transforming 1 (*PTTG1*), zeigten eine signifikant erhöhte Expression mit zunehmenden WHO-Grad. Zudem konnten für die Gene *AURKA*, *AURKB*, *ECT2*, *PRC1*, *PTTG1* und *UBE2C* signifikante Expressionsunterschiede zwischen Meningeomen mit unterschiedlich aggressivem Verlauf innerhalb der WHO-Grade I und III gezeigt werden. Diese Gene scheinen für die maligne Progression von Meningeomen von Bedeutung zu sein und könnten zukünftig in der Meningeomdiagnostik zur verbesserten Prognose hinzugezogen werden. Zusätzlich durchgeführte immunhistochemische Färbungen zum Nachweis von *AURKA*, *ECT2* und *UBE2C* bestätigten auf Proteinebene exemplarisch die stärkere Expression in WHO-Grad III gegenüber WHO-Grad I Meningeomen.

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Genen, fanden sich in WHO-Grad III Meningeomen signifikant niedrigere Leptin receptor (*LEPR*)- und Meningioma1 (*MNI*)-mRNA-Expressionen gegenüber WHO-Grad I Tumoren. Innerhalb der WHO-Grad II Meningeome zeigten nicht-rezidivierende WHO-Grad-II-Tumoren (2B) signifikant erhöhte *LEPR*- und

*MNI*-Expressionen gegenüber rezidivierenden und malignisierenden WHO-Grad-II-Meningeomen (2M+R).

Weiterführende Überlebensanalysen konnten zusätzlich zeigen, dass eine hohe *AURKA*-, *AURKB*-, *PTTG1*- und *UBE2C*-mRNA-Expression mit einem signifikant kürzeren Überleben von Meningeompatienten assoziiert ist, während eine hohe *AURKB*-, *PTTG1*- und *UBE2C*-Expression sogar innerhalb des WHO-Grad III Tumoren eine kürzere Überlebenszeit der Patienten zur Folge hatte. Erste funktionelle Analysen der Aurora Kinase A zeigten, dass diese essentiell für die Zellproliferation von Meningeomzellen ist, wobei weitere in-vitro und in-vivo Analysen notwendig sind, um Aufschluss über das Potenzial von Aurora Kinase A als Ziel für molekulare Therapieansätze zu erhalten.

Insgesamt konnten wir 14 klinisch relevante Gene identifizieren, die vermutlich an der Tumorprogression von hochgradigen und rezidivierenden Meningeomen beteiligt sind. Die Identifizierung dieser Gene könnte zukünftig helfen die Vorhersage der Prognose von Meningeompatienten zu verbessern und gibt Hinweise auf neue potenzielle Zielgene für molekulare Therapieansätze.