

Juliane Anna Bissel
Dr. med.

AKT1 Mutationsanalyse in Meningeomen- AKT1 E17K Mutationen und ihre Verteilung in Bezug auf Grad, Subtyp und Lokalisation

Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas von Deimling

In vielen menschlichen Neoplasien spielt der PI3K/AKT-Signalweg eine große Rolle. Über verschiedene Wege kommt es in fast allen Tumoren zu einer Aktivierung von AKT1. Die vermehrte Aktivierung führt über verschiedene Mechanismen zum verbesserten Zellüberleben, Hemmung der Apoptose, Voranschreiten des Zellzyklus und trägt so zur Tumorentstehung bei. In der Regel sind Veränderungen in vorgeschalteten Proteinen Ursache der AKT Aktivierung. 2007 wurde zum ersten Mal eine Mutation im AKT1 Protein selbst beschrieben. Seitdem wurde die E17K Mutation schon in vielen Tumorentitäten nachgewiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle der Mutation in Tumoren des Zentralen Nervensystems und seiner Hüllen untersucht. Die Mutation wurde ausschließlich in 65 der 958 Meningeome und in keinem anderen der insgesamt 1437 untersuchten Tumore gefunden. Die AKT1 Mutation war am häufigsten in Grad I Meningeomen (93,85 % der mutierten Meningeome). Ebenfalls zeigte sich eine Assoziation mit bestimmten Subtypen. Vor allem Tumore mit meningotheiomatösen Anteilen, also transitionale und meningotheiomatöse Meningeome waren 13,3% mutiert. Von allen mutierten Meningeomen wiesen 89% einen meningotheiomatösen Anteil auf. Besonders häufig befanden sich die mutierten Meningeome in basaler und spinaler Lage. Von allen spinalen Meningeomen waren 10,5% und von allen basalen 11,9% mutiert.

In mutierten Tumoren konnte eine erhöhte Expression des Proteins SFRP1 nachgewiesen werden, da AKT den SFRP1 regulierenden SHH Signalweg stabilisiert. Die *AKT1* Mutation korreliert signifikant mit positiver SFRP1- Anfärbung, wodurch ein, in der Gewebe-Schnitt basierten Routinediagnostik anwendbarer, Surrogatmarker etabliert wurde.

Diese Befunde können die Diagnostik und Gradierung von Meningeomen verbessern, indem sie eine objektive Ergänzung zu den bisherigen histologischen Kriterien bieten, deren Beurteilung stark vom Untersucher abhängt.

Zudem bietet die AKT1 Mutation die Möglichkeit für eine zielgerichtete Therapie. Es wurden bereits verschiedene Inhibitoren entwickelt, die die dauerhafte Aktivität von AKT hemmen und somit die Tumorgenese bremsen bzw. den Tumor gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung sensibler machen können.

Auf diese Untersuchungen können weitere Studien aufbauen, um den prognostischen Wert der AKT1 Mutation in Meningeomen mit dokumentiertem Verlauf zu klären und die Therapiemöglichkeiten bei Meningeomen zu ergänzen.