

Janina Exner

Dr. med.

Identifikation prognostisch relevanter, in Abhängigkeit von der subventrikulären Zone differentiell exprimierter Gene in primären Glioblastomen

Fach / Einrichtung: Neurochirurgie

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

Glioblastome (GBM) gehören zu den hirneigenen Tumoren und weisen trotz maximaler Therapie (Kombination aus Resektion, Chemotherapie und Radiatio) nur eine mittlere Überlebenszeit von 15 Monaten auf. Die Prognose konnte in den letzten Jahren trotz intensiver Forschungsbemühungen nicht maßgeblich verbessert werden. Gründe hierfür könnten in der Heterogenität der Tumorbiologie und der mangelnden Kenntnis über die Entstehung der Tumorzellen liegen.

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde die Beobachtung aufgegriffen, dass GBM mit und ohne Kontakt zu der subventrikulären Zone (SVZ), der wesentlichen Stammzellregion im adulten Gehirn, sich in ihrem Wachstumsverhalten unterscheiden und die Patienten variierende Überlebenszeiten aufweisen. Es wurde daher mithilfe von Microarray- und qPCR-Analysen untersucht, ob die differentiell lokalisierten GBM Unterschiede in ihrer Genexpression aufweisen, die möglicherweise die Verhaltensunterschiede erklären können. Hierfür wurden die Tumore gemäß ihrer Lage zur SVZ in vier Gruppen eingeteilt. Es wurde unterschieden, ob die Tumore Kontakt zur SVZ und / oder dem Kortex aufweisen.

In den durchgeführten Microarray-Analysen zeigten sich die größten Unterschiede in der Genexpression zwischen GBM mit Kontakt zu der SVZ gegenüber jenen ohne Kontakt. Zur Bestätigung der differentiellen Genexpression mit einer unabhängigen Methode (qPCR) wurden die Gene ausgewählt, die die größten lokalisations-spezifischen Unterschiede in ihrer Expressionshöhe aufwiesen. Alle Gene, für die somit eine lokalisationsabhängige differentielle Genexpression im Microarray-Kollektiv bestätigt werden konnte, wurden in einem davon unabhängigen Validierungskollektiv nochmals auf ihre differentielle Expression und eine mögliche prognostische Aussagekraft hin untersucht. Zu diesem Zweck wurden uni- und multivariate Überlebensanalysen erstellt.

Es zeigte sich, dass *delta-like 3 (DLL3)*, *hairy and enhancer of split 4 (drosophila) (HES4)*, *neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2 (NTRK2)* und *pirin (PIR)* sowohl eine differentielle Expression aufweisen, sowie darüber hinaus einen prognostischen Einfluss ausüben. Für *insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP5)* konnte ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben, nicht aber eine lokalisationsabhängige differentielle Genexpression beobachtet werden.

DLL3 und *HES4* stellen Bestandteile des NOTCH-Signalweges dar, welcher eine entscheidende Rolle in der embryonalen Entwicklung einnimmt und Vorgänge wie Zellwachstum und Differenzierung reguliert. Es zeigte sich, dass seine Aktivität in

Glioblastomen mit SVZ-Kontakt erhöht ist. Für beide Gene konnte darüber hinaus in multivariaten Analysen ein Einfluss auf das Überleben identifiziert werden, der unabhängig von allen bekannten prognostischen Parametern ist. Diese Ergebnisse zeigen neben den prognostischen Erkenntnissen auch einen möglichen Therapie-ansatz auf. In klinischen Studien werden gegenwärtig NOTCH-Inhibitoren getestet, von welchen am ehesten GBM-Patienten mit einer hohen Aktivität im NOTCH-Signalweg profitieren könnten. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass es sich hierbei vor allem um Patienten handelt, deren GBM in Kontakt zur SVZ stehen.

Desweiteren konnten wir eine Überexpression von *NTRK2* in GBM mit ausschließlichem Kontakt zu der SVZ beobachten. *NTRK2* reguliert über das Zusammenspiel mit Neurotrophinen in Neuronen Vorgänge wie Wachstum, Überleben und Differenzierung der Zellen. Eine Überexpression fördert in Glioblastomen vermutlich die Ausdifferenzierung und bedingt möglicherweise das von uns beobachtete verlängerte Gesamtüberleben von GBM mit einer hohen *NTRK2*-Expression.

Ein weiteres Gen, für das sich eine lokalisationsabhängige Expression sowie ein Einfluss auf das Überleben zeigen, ist *PIR*. Bei *PIR* handelt es sich um ein nukleäres Nicht-Häm-Eisenbindeprotein, das vermutlich durch Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren die Transkription reguliert. Es zeigt in GBM ohne SVZ-Kontakt einen starken Trend zur signifikanten Überexpression und darüber hinaus eine positive Assoziation zwischen der Expressionshöhe und dem Gesamtüberleben.

IGFBP5 zeigte eine negative Assoziation zwischen der Expressionshöhe und dem Gesamtüberleben in univariaten Analysen. Eine lokalisationsabhängige Expression im Validierungskollektiv konnte jedoch nicht bestätigt werden. Es ist an der Regulation des IGF-Signalweges beteiligt, welcher eine wichtige Rolle in der embryonalen Entwicklung spielt und an der Steuerung elementarer Zellfunktionen wie Wachstum, Zellüberleben, Differenzierung und Apoptose beteiligt ist.

Unsere Ergebnisse belegen, dass sich GBM mit und ohne Kontakt zur SVZ in ihrer Genexpression unterscheiden, und liefern erste Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen der Kenntnis der Tumorlokalisierung.