

Andreas Danner
Dr. med.

Bedeutung epigenetischer Regulationsmechanismen für die Genese und die Therapie glialer Tumoren des Menschen am Beispiel der Promotormethylierung der Tumorsuppressorgene Peroxiredoxin 1 (*PRDX1*) und Podoplanin (*PDPN*)

Fach/ Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Peter Lichter

Am Beispiel von Peroxiredoxin1 (*PRDX1*) und Podoplanin (*PDPN*) konnte in dieser Arbeit die Bedeutung epigenetischer Prozesse für die Genese und die Therapie glialer Tumoren dargestellt werden. Für *PRDX1* auf Chromosom 1p34 steht der Aspekt einer verminderten Genexpression in niedriggradigen Gliomen – bedingt durch Promotorhypermethylierung in Kombination mit einem LOH_{1p/19q} – und damit einhergehend eine verminderte Detoxifikation unter Chemo- und Radiotherapie auftretender reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) im Vordergrund. Belegt wird dies durch Ergebnisse auf DNA-, mRNA- und Proteinebene. Es zeigte sich, dass dieser Effekt *in vitro* unter Anwendung aller heutzutage standardmäßig eingesetzten Behandlungsmethoden zum Nachteil betroffener Zellen war. Hinzu kommen Überlebenszeitanalysen, die belegen, dass die *PRDX1*-Promotormethylierung als prädiktiver bzw. prognostischer Marker Verwendung finden könnte. Allerdings bedürfen diese Daten einer differenzierten Betrachtungsweise und können zum jetzigen Zeitpunkt lediglich als sich abzeichnende Tendenz gewertet werden. Jedoch darf davon ausgegangen werden, dass momentan noch nicht signifikante Zusammenhänge und Diskrepanzen zwischen der Auswirkung auf PFS und OS innerhalb eines Modells durch eine Vergrößerung des Patientenkollektivs in Zukunft geklärt werden können. Vor allem die Doppelfunktion als Peroxidase und Chaperon sowie die Tatsache, dass es sich um ein Gen der G-CIMP-Signatur handelt, verleiht Peroxiredoxin 1 eine besondere Bedeutung hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen, weshalb es auch weiterhin Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen ist. Angesichts der Datenlage empfiehlt es sich, den *PRDX1*-Methylierungsstatus als potentiellen prognostischen / prädiktiven Marker in oligodendroglialen Tumoren anzusehen und nach Möglichkeit die hier durchgeführten Untersuchungen auf eine größere Anzahl Patienten auszuweiten. Für Podoplanin (Chr. 1p36) konnte im Rahmen dieser Arbeit in Glioblastomen erstmals ein funktioneller Zusammenhang zwischen Hypermethylierung der Promotorregion, verminderter Genexpression und, im Vergleich zu primären Tumoren, weniger aggressivem Tumorwachstum sekundärer Tumoren aufgezeigt werden. Hierbei erwies sich die Methylierung einzelner CpG in einer der beiden CpG-Inseln der *PDPN*-Promotorregion als wichtiger regulatorischer Bestandteil der hauptsächlich durch *PTEN* gesteuerten Expression des *PDPN*-Gens. Durch die Analyse des Methylierungsmusters war eine klare Trennung in primäre und sekundäre GBMs möglich. Anhand von *in vitro*-Versuchen konnte außerdem der kausale Zusammenhang zwischen Methylierung und verminderter Genexpression verifiziert werden. Podoplanin erscheint als aussichtsreiches Kandidatengen, was den Pathomechanismus und das unterschiedliche Malignitätspotential primärer und sekundärer GBMs angeht, nicht zuletzt, weil es, wie auch *PRDX1*, ebenfalls zu den am stärksten methylierten Genen der G-CIMP-Signatur gehört. Es erscheint angesichts dieser Ergebnisse als geboten, die Analysen an Podoplanin auszuweiten, hauptsächlich um die Eignung als therapeutischen Ansatzpunkt weiter zu eruieren. Viele der heutzutage zur Verfügung stehenden epigenetischen Therapieansätze haben das Ziel durch ihre demethylierende Wirkung die Wiederherstellung der Funktion hypermethylierter Tumorsuppressoren zu bewirken und dadurch das

Tumorwachstum einzugrenzen. Dass durch eine methylomweite Demethylierung Gene wie *PRDX1* und *PDPN*, von deren Hypermethylierung Patienten zu profitieren scheinen, unter Therapie ebenfalls reaktiviert werden würden, sollte dabei ebenfalls in Betracht gezogen werden.

