

Christoph Geisenberger

Dr.med.

## **Molekulare Biomarker für Langzeitüberleben bei Glioblastom**

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Erkenntnisse der letzten Jahre haben die Definition und Klassifikation glialer Tumore tiefgreifend verändert. Im Mittelpunkt dieses Umbruchs steht die Entdeckung von *IDH1*-Mutationen als ubiquitäres Merkmal niedergradiger Gliome und sekundärer Glioblastome. *IDH1*-mutierte Tumore unterscheiden sich hinsichtlich verschiedenster Parameter wie Mutationsspektrum, genomische Aberrationen sowie Methylierung- und Expressionsmuster von *IDH1*-wildtyp Fällen. Darüberhinaus ist die auch Prognose der Patienten mit *IDH1*-Mutation deutlich besser und viele bis dato publizierte Studien sind durch diesen Effekt beeinflusst. Der Hauptfokus der vorliegenden Arbeit war daher die Identifizierung und Validierung von Biomarkern bei *IDH1*-wildtyp Glioblastom.

Zu diesem Zweck wurde ein stringent ausgewähltes Kollektiv an Langzeitüberlebenden (Überleben > 36 Monate, n = 10) und Kurzzeitüberlebenden (Überleben 7 bis 10 Monate, n = 6) untersucht. Dabei wurden in allen Fällen *IDH1*-Mutationen ausgeschlossen und ein Abschluss des aktuellen Standardtherapieschemas gefordert. Die entsprechenden Proben wurden mithilfe von mRNA-Microarrays analysiert und so die Expression von ca. 20.000 Genen eruiert. Expressionsunterschiede zwischen Lang- und Kurzzeitüberlebenden zeigten dabei eine Anreicherung für Transkripte, die mit inflammatorischen Vorgängen assoziiert sind. Weitergehende Analysen auf transkriptioneller

Ebene identifizierten dabei eine differenzielle Polarisierung infiltrierender Mikroglia als mögliche Ursache. Diese Ergebnisse wurden in der Folge durch Kollegen auch auf Proteinebene validiert. Desweiteren konnten die Expressionsunterschiede zwischen Lang- und Kurzzeitüberleber auf einen größeren Validierungskollektiv (n = 468) projiziert werden und zeigten hier eine Assoziation mit dem Patientenüberleben. Hierbei ist zu betonen, dass auch bei dieser Kohorte streng für *IDH1*-Mutationen korrigiert wurde. Auch die differenzielle Mikroglipolarisierung konnte hier erneut nachgewiesen werden. Durch die Korrelation mit Daten zu genomischen Aberrationen konnte zudem eine Überschneidung der Klassifikation mit einer gleichzeitigen Zunahme der Kopienzahl für die Chromosomen 19 und 20 festgestellt werden. Diese kombinierte Kopienzahlveränderung konnte dabei als eigenständiger prognostischer Parameter identifiziert werden und war auch in multivariaten Überlebensanalysen signifikant mit dem Patientenüberleben assoziiert. Die Assoziation des Chromosom 19/20 Co-gain mit der Patientenprognose wurde desweiteren in einer zusätzlichen unabhängigen Kohorte (n = 124) validiert. Weiterführende Auswertungen zeigten dabei eine hohe Frequenz des Co-gain unter *IDH1*-wildtyp Glioblastomen (ca. 18%) sowie eine profunde Auswirkung auf die Transkription der durch die Kopienzahlzunahme betroffenen Gene. Zusammenfassend konnten durch die stringente Analyse eines hoch selektierten Patientenkollektivs mit dem Co-gain der Chromosomen 19 und 20 ein genetischer Marker für besserer Überleben identifiziert werden. Zudem wurde nachgewiesen, dass ein erhöhter Anteil M2-polarisierter Mikroglia ein Merkmal besonders aggressiver Tumore ist. Damit wurden zum einen zugrundeliegende biologische Phänomene aufgezeigt, und desweiteren ein durch moderne neuropathologische Diagnostik verwertbarer Marker präsentiert. Diese Ergebnisse stellen die ersten greifbaren Erkenntnisse prognostisch relevanter Mechanismen in primären Glioblastomen dar und haben somit das Potential, diagnostische als auch therapeutische Entscheidungen nachhaltig zu beeinflussen.