

Ann-Katrin Nied

Dr. med.

Transkriptom - Analyse langzeitüberlebender Glioblastompatienten identifiziert PTPRN als prognostischen Biomarker nach Radio-Chemotherapie

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

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

Ziel des Projektes, im Rahmen dessen die hier vorgestellte Arbeit durchgeführt wurde, war es, anhand von vergleichenden Transkriptomanalysen neue Biomarker zu identifizieren, die eine Überlebensassoziation bei Glioblastompatienten aufweisen. Die Ausgangsdaten einer vergleichenden Expressionsanalyse wurden hierbei anhand eines laboreigenen Langzeit-/Kurzzeitüberleberkollektivs bereits zuvor durch die Arbeitsgruppe generiert. Die differentielle Analyse von zwölf Langzeit- und elf Kurzzeitüberlebenden konnte insgesamt 3159 Gene mit signifikanten Ergebnissen hinsichtlich Überlebensassoziation dokumentieren. Zur weiteren Evaluation der prognostischen Fähigkeit der gefundenen Gene wurden zwei Validierungskollektive verwendet: Zum einen wurden die Daten einer Transkriptomdatenbank (The Cancer Genome Atlas), die eine Kohorte aus 481 primären Glioblastomen umfasste, genutzt. Es wurde eine Intersektion aus den Ergebnissen beider Kollektive gebildet und die vielversprechendsten Gene als Kandidatengene (BSCL2, TSHZ2, PTPRN) ausgewählt. Die weitere Evaluation einer möglichen Überlebensassoziation der drei Kandidatengene wurde im Rahmen dieser Arbeit anhand eines unabhängigen, normalverteilten Kollektivs durchgeführt. Hierfür wurde ein laborinternes Validierungskollektiv aus primären Glioblastomen konstituiert (n=135). Hierfür mussten mikroskopisch geeignete Glioblastomgewebe mit hohem Tumoranteil und adäquater Qualität identifiziert werden, um durch RNA-Extraktion und reverse Transkription hoch konserviertes Material für die folgende quantitative PCR zu generieren. Es konnte ein Kollektiv aus 135 primären Glioblastomen zusammengestellt und die zugehörigen Metadaten gesammelt werden. Eine Überlebensassoziation der drei Kandidatengene wurde jeweils für das Gesamtkollektiv, aber auch hinsichtlich einer Therapieassoziation geprüft, da die aktuelle Standardtherapie für Glioblastompatienten eine kombinierte Radio- und Chemotherapie, sowie die maximal mögliche Tumoresektion beinhaltet. Hierbei konnte PTPRN als maßgeblicher prognostischer Biomarker nach stattgehabter Chemotherapie identifiziert werden. Darüber

hinaus ließen sich Hinweise für eine Überlebensassoziation zwischen der TSHZ2-Expression bei Radio-Chemotherapie behandelten Patienten nach Totalresektion erheben. In einem weiterführenden Schritt wurden diese beiden Gene, die in der Expressionsanalyse signifikante Ergebnisse lieferten, mittels immunhistochemischer Färbungen auf eine Überlebensassoziation auf Proteinebene geprüft. Hierfür wurden kryokonservierte Gewebeschnitte von acht Langzeitüberlebenden und acht Kurzzeitüberlebenden verwendet. Es ließ sich ein Trend hinsichtlich verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeit für eine niedrige PTPRN-Proteinexpression dokumentieren. Für TSHZ2 hingegen zeigte sich kein prognostischer Wert auf Proteinebene.

Zusammengefasst konnte PTPRN auf mRNA-Ebene und trendläufig auch auf Proteinebene als prognostischer Biomarker (nach Radio-Chemotherapie) gefunden werden. Um diesen zukünftig als validen Biomarker in der Behandlung von Glioblastompatienten einzusetzen, sollten noch weitere experimentelle und klinische Verfahren zur Verifizierung einer möglichen Überlebensassoziation durchgeführt werden.