

Viktoria Fischer
Dr. sc. hum

***In vitro* and *in vivo* modeling of gliomagenesis based on the IDH1^{R132H} mutation**

Fach/Einrichtung: DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas von Deimling

Ziel des Projekts war die Entwicklung eines murinen Gliom Modells. Dieses auf neuronalen Stammzellen basierende Modell, sollte die molekularen Veränderungen von humanen Gliomen aufweisen und in der Maus zu einem Tumor führen. Um dieses Ziel zu erreichen wurden neurale Stammzellen aus Mäusen gewonnen, welche die genetischen Eigenschaften von Astrozytomen und Oligodendrogliomen haben. Eine Gemeinsamkeit von beiden Entitäten ist die Mutation des Enzyms Isocitrat-Dehydrogenase. Eine bestimmte Mutation dieses Enzyms führt zu der Produktion des Onkometaboliten D-2-Hydroxyglutarat. Man vermutet, dass dies ein essentieller Schritt in der Tumorentstehung ist, weil die Anreicherung von D-2-Hydroxyglutarat zur epigenetischen Umprogrammierung führt und damit die Tumorentstehung fördert.

Das tumorigene Potential von neuronalen Stammzellen mit einer induzierbaren Isocitrat-Dehydrogenase R132H Knock-in Mutation und einem induzierbaren *Tp53* Knock-out wurde mit verschiedenen Methoden untersucht. Keine Kombination der genetischen Veränderungen zeigte ein erhöhtes tumorigenes Potential. Die spezifische Isocitrat-Dehydrogenase R132H Mutation zusammen mit einem Verlust von p53 weist nicht die reduzierte Zellvitalität auf, wie sie in Zellen mit nur der Isocitrat-Dehydrogenase Mutation beobachtet wurde. Um zu analysieren, ob die Zellen *in vivo* ein anderes tumorigenes Verhalten zeigen, wurden die Zellen intrakranial implantiert. Tumorwachstum wurde mit regelmäßigen MRT Untersuchungen kontrolliert und konnte nach acht Monaten beobachtet werden. Da epigenetische Veränderungen erst nach mehreren Passagen sichtbar werden, wurden die Zellen für eine längere Zeit kultiviert. Diese Langzeitkulturen zeigten wesentliche Unterschiede zu ihren genetisch vergleichbaren frisch induzierten Zellen. Dieses Verhalten kann durch den Verlust der Isocitrat-Dehydrogenase Mutation erklärt werden, die ein negativer Selektionsmarker unter *in vitro*-Bedingungen ist. Ein solches Phänomen wurde schon für humane Zelllinien beschrieben. Im Gegensatz zu der *in vitro*-Situation blieb die Isocitrat-Dehydrogenase Mutation *in vivo* erhalten, auch wenn die Tumore innerhalb von zwölf Monaten wieder verschwunden waren.

Zusammenfassend konnte dieses Projekt zeigen, dass die Kombination aus der Isocitrat-Dehydrogenase R132H Mutation gemeinsam mit dem Verlust von p53 vorteilhaft für Zellen ist und ausreicht, um Tumorwachstum zu initiieren. Dieses Modell spiegelt sehr gut das humane System wieder, bei dem auch Zellen in Kultur die Mutation verlieren, was hingegen nicht in Tumoren zu beobachten ist. Des Weiteren ist es sehr gut geeignet, um die essentiellen Funktionen der Isocitrat-Dehydrogenase Mutation in Gliomen zu untersuchen. Dies würde helfen, die Funktion zu verstehen, die Schwachstellen dieser Tumore aufzudecken und dazu beitragen, Resistenzmechanismen gegen spezifische Inhibitoren der Isocitrat-Dehydrogenase Mutation zu finden. Die Weiterentwicklung dieses Systems, zum Beispiel durch das Einbinden weiterer genetischer Veränderungen, hat das Potential, zu stabilerem Tumorwachstum *in vivo* zu führen.