



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss der Bestrahlung von Gehirngewebe auf Migrationsaktivität  
und Invasivität maligner Gliome**

Autor: Marianne Regina Hahn  
Institut / Klinik: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Giordano

Hintergrund: Das Glioblastom (GBM) ist der häufigste maligne hirneigene Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von ca. 14 Monaten. Auf die Standardtherapiekombination aus Resektion, Radiatio und Chemotherapie folgt in nahezu allen Fällen ein Tumorrezidiv. Die therapeutischen Herausforderungen liegen vor allem in der Tumorerheterogenität, einer Subpopulation aus besonders therapieresistenten sog. Tumorstammzellen (GSCs) sowie der diffusen Infiltration des ZNS durch GBM-Zellen. GSCs sind adulten neuronalen Stammzellen (NSCs) in vielen Eigenschaften ähnlich. Durch pathologische ZNS-Veränderungen wie Traumata oder Ischämie, die eine neuroinflammatorische Reaktion hervorrufen, kann die Migration von NSCs angeregt werden. Die Radiatio der Tumorumgebung als Bestandteil der aktuellen GBM-Therapie induziert ebenfalls eine neuroinflammatorische Antwort. Studien zeigen, dass die Motilität und Metastasierung von Tumorzellen durch bestrahlte Tumorumgebung beeinflusst werden kann. Die vorliegende Arbeit untersucht im Mausmodell, inwiefern die Radiatio von Hirnparenchym Einfluss auf die Motilität und Invasivität unbehandelter GBM-Zellen nimmt.

Methode: Dazu erfolgte in einem orthotopen GBM-Mausmodell der Zelllinie U87 MG die fraktionierte Radiatio von Hirnparenchym der zum Tumor kontralateralen Hemisphäre mit einer Gesamtdosis von 15 Gy. Im Anschluss wurden aus den Tumoren der Mäuse durch Lasermikrodissektion Zellpopulationen des Tumorkerns und der Tumorrandzone zur RNA-Extraktion und Genexpressionsanalyse isoliert. Die Genexpressionsprofile dieser Zellpopulationen wurden mit denen der gleichen Tumorzone unbehandelter Mäuse verglichen, sodass die Analyse Gene identifizierte, welche nach Radiatio des Hirnparenchyms der kontralateralen Hemisphäre im Tumor verändert exprimiert wurden. Im Anschluss wurden diese Gene durch Ingenuity Pathway Analysis (IPA®) Software-basierte funktionelle Analyse, sowie in einer umfassenden Literaturrecherche, insbesondere im Hinblick auf Assoziation zu Motilität, Invasivität und daran beteiligte Stoffwechselwege innerhalb des GBMs untersucht.

Ergebnisse: Die vorliegende Arbeit konnte 106 bzw. 6 Gene identifizieren, deren Expression in der Tumorkern- bzw. -randzone nach Bestrahlung der kontralateralen Hemisphäre signifikant verstärkt exprimiert waren. 43 bzw. 2 Gene waren in Tumorkern- bzw. -randzone signifikant vermindert exprimiert. Die IPA®-basierte Netzwerkanalyse der im Tumorkern verändert exprimierten Gene ergab 11 Cluster, in denen (regulatorische) Beziehungen der signifikant veränderten Gene durch Darstellung in einem Netzwerk und unter Einbezug weiterer Moleküle, dargestellt werden. Mit dem IPA®-Molekül-Aktivitätsprädiktor (MAP) konnten Up und Downstream-Effekte der gemessenen Expressionsänderungen innerhalb der Netzwerke prognostiziert werden und hypothesenbildende Aussagen zur Gesamtwirkung des Experiments getroffen werden. Die MAP-Analyse des größten Netzwerks mit höchster Signifikanz prognostizierte eine Aktivierung der MAP-Kinase ERK1/2 in den Zellen des Tumorkerns nach Radiatio des Hirnparenchyms der zum Tumor kontralateralen Hemisphäre.

Diskussion: Mit der durchgeführten Studie konnte die Auswirkung der Bestrahlung von Hirnparenchym auf die Genexpression des GBMs in einem authentischen orthotopen Setting modelliert werden. Im Tumorkern konnten 6 der 20 am stärksten induzierten Gene (MECOM, EDIL3, LPAR1, CDK14, CEBPY, CRNDE) sowie das am stärksten reprimierte Gen (SERPINE1) mit Zellmotilität und Invasivität in malignen Zellen bzw. dem GBM oder der Aufrechterhaltung von Stammzeleigenschaften in Verbindung gebracht werden. Die sieben Gene konnten ebenfalls mit vorbeschriebenen Aktivierungen von ERK1/2-assoziierten MAP-Kinase-Signalwegen verknüpft werden. Durch die Identifikation von Zielmolekülen ermöglicht die vorliegende Arbeit eine künftige spezifische Analyse von Mechanismen, die möglicherweise bei der Induktion von Therapieresistenz des GBMs durch Parenchymbestrahlung beteiligt sind.