

Maximilian Yuanzhe Deng

Dr. med.

Molecular Identification and Characterization of Novel Pediatric Brain Tumor Entities Through Genome-Wide DNA Methylation Profiling

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Stefan Pfister

Kindliche Hirntumore wurden in der Vergangenheit vorwiegend anhand ihres histologischen Erscheinungsbildes diagnostiziert. Durch die voranschreitende Entwicklung in der molekularen Charakterisierung von kindlichen Hirntumoren wurden die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen dieser Tumore schrittweise entschlüsselt. Spezifische Alterationen können hierbei als molekulare Marker dienen, um eine präzisere Diagnostik zu ermöglichen. Aus diesem Grund wurden molekulare Marker umfassend in die WHO Klassifikation von Hirntumoren (2016) aufgenommen. Insbesondere die DNA methylierungs-basierte Klassifikation von Hirntumoren stellte eine vielversprechende Methode dar, um molekular distinkte Tumorentitäten zu identifizieren. Durch ihre Anwendung wurden zahlreiche molekulare Subtypen in histologisch homogenen Tumorentitäten entschlüsselt.

Diese Dissertation umfasst die molekulare Charakterisierung von neuen, durch globale DNA Methylierungsmuster identifizierte Hirntumorentitäten. Die untersuchten Tumorgruppen wurden anhand ihres Methylierungsmusters aus einer Kollektion von über 25.000 Hirntumoren identifiziert. Die ausgewählten Gruppen formten dabei isolierte Inseln, welche scharf abgegrenzt von bereits etablierten DNA methylierungs-basierten Tumorklassen waren. Der erste Abschnitt der Dissertation illustriert das molekulare Profil von 30 Hirntumoren, welche zuvor mehrheitlich histologisch als Diffuse leptomeningeale glioneuronale Tumore (DLGNT) diagnostiziert wurden. Durch ein ähnliches Vorgehen beschreibt der zweite Abschnitt der Dissertation eine neue, bislang unbekannte glioneuronale Tumorgruppe, welche als Diffuse glioneuronale Tumore mit oligodendrogliomen-ähnlichen Merkmalen und nukleären Clustern (DGONC) benannt wird.

Diffuse leptomeningeale glioneuronale Tumore wurden erstmalig im Jahre 2016 in die WHO Klassifikation hinzugefügt und stellen eine außerordentlich seltene Tumorentität dar.

Vorangegangene Arbeiten berichten, dass das radiologische und histologische Profil dieser Tumore inkonsistent sei, sodass eine präzise Diagnostik erschwert wird. Die Dissertation zeigt die Existenz von zwei Subgruppen (DLGNT methylation class (MC)-1 und DLGNT-MC-2) innerhalb dieser Tumorentität auf, welche mittels DNA Methylierungsmuster klassifiziert werden können. Weitere Analysen der chromosomalen Kopienzahl ergeben, dass ein Verlust des Chromosomenarms 1p in beiden Subgruppen zu beobachten ist. Zudem weisen alle Tumore der DLGNT-MC-2 Subgruppe einen Verlust des Chromosomenarms 1q auf. Ein kombinierter Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q ist ebenfalls häufig anzutreffen, insbesondere in der DLGNT-MC-1 Subgruppe. Beide Subgruppen weisen in ca. 80% aller Fälle genetische Alterationen im MAPK Signalweg auf, wobei *KIAA1549:BRAF* Fusionen die häufigste Veränderung darstellen. Weitere beobachtete Genfusionen beinhalten *NTRK1/2/3* und *TRIM33:RAF1*. Patienten der DLGNT-MC-1 Subgruppe sind bei Diagnosestellung signifikant jünger (Median: 5 vs. 14 Jahre in DLGNT-MC-2, $p < 0.01$) und zeigen einen deutlich besseren klinischen Verlauf (5-Jahres Überlebensrate: 100% vs. 43% in MC-2). Diese Studie präsentiert einen weiteren, zusätzlichen diagnostischen Ansatz, welcher in der nächsten Fassung der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems miteinbezogen wird, ergänzend zur histologischen Klassifikation von DLGNTs.

Ähnlich wie im ersten Teil, wird im zweiten Abschnitt der Dissertation mittels DNA Methylierungsmuster eine seltene Variante einer niedriggradigen glioneuronalen Hirntumorentität identifiziert. Diese pädiatrische Hirntumorklasse ist durch eine klarzellige Histologie, welche an Oligodendrogliome erinnert, charakterisiert. Das Auftreten von nukleären Clustern stellt zudem ein morphologisches Kennzeichen in diesen Tumoren dar. Infolgedessen wird diese Hirntumorentität als Diffuse glioneuronale Tumore mit oligodendrogliomen-ähnlichen Merkmalen und nukleären Clustern (DGONC) bezeichnet. In Hinblick auf die genetischen Alterationen in DGONCs, ist das Vorliegen einer Monosomie 14 äußerst charakteristisch für diese Tumorentität. Andere Mutationen, welche typisch für pädiatrische glioneuronalen Entitäten sind, waren hierbei nicht zu beobachten.

Die Dissertation illustriert, dass die konventionelle Histopathologie bei der Diagnostik von kindlichen Hirntumoren durch den Einsatz von DNA Methylierungsmuster ergänzt werden kann. Ein integrativer Ansatz erhöht die diagnostische Genauigkeit, vor allem für Fälle mit atypischem, histologischem Erscheinungsbild. Die Klassifikation mittels DNA Methylierungsmuster wird in Zukunft, basierend auf eine zunehmende Fallzahl, weitere

molekulare Hirntumorentitäten identifizieren, welche in der aktuellen Version der WHO Klassifikation noch nicht berücksichtigt werden.