

Marie Bettina Ruider
Dr. med.

The Effect of Growth Differentiation Factor 15 in the Tumor Microenvironment on the Proliferation of High Grade Gliomas

Fach/Einrichtung: Anatomie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Thomas Kuner

Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) ist ein Mitglied der Transforming Growth Factor beta (TGF- β) Superfamilie. Es hat verschiedene Funktionen und ist in mehreren Krebsarten hochreguliert, zum Beispiel in Hirntumoren. Es gibt zahlreiche Studien, die einen pro-tumorigenen Effekt von GDF-15 andeuten, aber die genaue Rolle von GDF-15 ist immer noch unklar. Dennoch ist GDF-15, da es in der Tumormikroumgebung (TME) und von den Tumorzellen selber sezerniert wird, ein geeigneter Kandidat, um wichtigen Einfluss auf Hirntumore zu nehmen.

Das Ziel dieser Studie war es, den Effekt von GDF-15 in der TME hochgradiger Hirntumoren durch in vivo und in vitro Experimente zu beleuchten. Durch in vivo Experimente wurde der Unterschied im Überleben von mit double knock-out (DKO) Hirntumorzellen injizierten GDF-15 wildtyp (wt) und knock-out (ko) Mäusen untersucht. Durch in vitro Experimente wurde mit Bromodeoxyuridine (BrdU) Assays der Einfluss von GDF-15 in der TME auf die Proliferationsrate co-kultivierter DKO Tumorzellen und GDF-15 wt/ ko Astrozyten analysiert. Mittels ELISA wurde die GDF-15 Konzentration in den Überständen der Co-Kulturen gemessen. Zusätzlich wurden Hirntumorzelllinien mittels PCR auf den Rezeptor von GDF-15, Glial cell line-derived neurotrophic factor Familien Rezeptor alpha-like (GFRAL), untersucht.

Diese Studie ergab, dass GDF-15 wt Mäuse mit Hirntumoren signifikant kürzer leben als GDF-15 ko Mäuse. Dies könnte durch die erhöhte Proliferationsrate der GDF-15 wt Astrozyten in der TME verursacht werden. Die reaktiveren wt Astrozyten könnten eine stärkere Stimulation und Proliferation der Tumorzellen bewirken. Dies wiederum würde zu größeren Tumoren in den GDF-15 wt Mäusen und zu kürzerem Überleben führen. Mit dem ELISA wurde gezeigt, dass GDF-15 nicht nur von Astrozyten, sondern in geringer Menge auch von DKO Zellen unter Zellstress sezerniert wird. Es wurden keine

murinen Hirntumorzelllinien mit GFRAL Expression gefunden. Bei den menschlichen Hirntumorzelllinien wird GFRAL nur in der Zelllinie LN 18 exprimiert.

Diese Studie präsentiert GDF-15 als einen potentiellen Kandidaten für eine Hirntumorthérapie. Durch Blocken von GDF-15 könnte ein längeres Überleben der Hirntumorpacienten erreicht werden. Ob der Effekt auf das Überleben von GFRAL übertragen wird, sollte untersucht werden, indem GDF-15 defiziente und GFRAL defiziente Mäuse für Überlebensassays verwendet werden. Somit könnte untersucht werden, ob auch das Blocken von GFRAL ein vielversprechender, neuer Therapieansatz wäre.