

Ashwyn Augustine Perera
Dr. med.

Heterogeneity of transcriptional programmes in pediatric low-grade gliomas at the single cell level

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Pfister

Pädiatrische niedriggradige Gliome (pLGG) sind die häufigsten Hirntumore bei Kindern, von denen viele inoperabel sind und die Lebensqualität der betroffenen Kinder erheblich beeinträchtigen. pLGG sind in den meisten Fällen mit einzelnen Treibermutationen im Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg (MAPK) assoziiert, was darauf hindeutet, dass eine Störung dieses Signalwegs ausreicht, um die normale neuronale Entwicklung bei diesen Patienten zu stören. Die Aktivierung des MAPK-Signalwegs in pLGG löst die onkogen-induzierte Seneszenz (OIS) aus, einen tumorsuppressiven Mechanismus, der zu einem Stillstand des Zellzyklus führt. Das Zusammenspiel zwischen dem Ausmaß der MAPK-Aktivierung und der OIS, insbesondere deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf der verschiedenen pLGG-Subtypen, sind noch weitgehend unbekannt. Darüber hinaus machen Immunzellen, insbesondere Mikroglia, einen bedeutenden Anteil der Tumormikroumgebung aus, sodass sich die Frage nach ihrer mechanistischen Rolle im Tumorwachstum stellt. In der vorliegenden Studie wurde pLGG-Gewebe von 19 Patienten (9 pilozytische Astrozytome, 3 pleomorphe Xanthoastrozytome, 4 dysembryoplastische neuroepitheliale Tumore, 2 Gangliogliome und 1 rosettenbildender glioneuronaler Tumor) mittels Einzelkern-RNA-Sequenzierung analysiert, wobei zusätzlich eine neuartige Technik zur Erfassung von RNA-Transkripten kürzerer Länge zur Anwendung kam. Die Aktivität des MAPK-Signalwegs variierte signifikant zwischen den pLGG-Subtypen, wobei eine besonders hohe Aktivität bei pleomorphen Xanthoastrozytomen festgestellt wurde. Die Expression von OIS-Signaturen war in Tumorzellen im Vergleich zu Nicht-Tumorzellen erhöht, und einige Tumor-Subpopulationen wiesen gleichzeitig eine hohe OIS-Signatur und eine niedrige Proliferations-Signatur auf. In der Tumormikroumgebung zeigten tumorassoziierte Mikroglia der pLGG-Kohorte unterschiedliche Phänotypen. Interessanterweise war die Aktivität des MAPK-Signalwegs in den pLGG-Subtypen auch bei den Mikroglia unterschiedlich ausgeprägt, und der Seneszenz-assoziierte sekretorische Phänotyp war stark exprimiert, was auf ein relevantes Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Immunmikroumgebung hindeutet. Außerdem wurden erste Analysen erstellt, um die zelluläre Herkunft von pLGG zu identifizieren. Dabei wiesen pilozytische Astrozytome und pleomorphe Xanthoastrozytome einen astrozytären Zellursprung auf, während Gangliogliome sowohl auf neuronale als auch auf gliale Vorläuferzellen zurückzuführen waren. Insgesamt unterstützt diese Studie vorhandene Erkenntnisse, die auf relevante Unterschiede in der Tumorbilogie zwischen den pLGG-Subtypen hinweisen. So verdeutlicht sie die Relevanz einer klareren Unterscheidung der pLGG-Subtypen in der präklinischen Therapieforschung und in klinischen Studien. Ein vertieftes Verständnis der pLGG-Tumorbilogie trägt dazu bei, diagnostische und prognostische Verfahren zu verfeinern und den Weg für neue therapeutische Strategien zu bereiten, die die Lebensqualität für pLGG-Patienten verbessern können.