

Zusammenfassung

Elena Wittmann
Dr. med.

The role of SRC oncogene in proneural-mesenchymal transition in glioblastoma

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Dr. habil. Peter Lichter

Das Glioblastom ist der häufigste und aggressivste primäre Hirntumor und ist bislang nicht heilbar. Auf der Grundlage genomischer Signaturen kann er in Subtypen eingeteilt werden, welche sich in Prognose und Therapieansprechen unterscheiden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle von SRC für den proneuralen und mesenchymalen Glioblastom-Subtyp zu bestimmen. Hierzu wurden die SRC-Inhibitoren Dasatinib und Saracatinib eingesetzt und untersucht, ob sie sich als mögliche spezifische Therapie für den mesenchymalen Tumortyp eignen.

Die Analyse der SRC-Phosphorylierung in unserem *in-vitro*-Modell ergab keinen Hinweis auf eine höhere SRC-Aktivität in mesenchymalen glioblastoma stem cells im Vergleich zu proneuralen glioblastoma stem cells. Das SRC-Downstream-Target p130Cas zeigte jedoch eine erhöhte Phosphorylierung in mesenchymalen glioblastoma stem cells.

Die Diskrepanz zwischen Phosphorylierung und Aktivierung von SRC lässt den Schluss zu, dass die SRC-Aktivierung komplexer ist als bisher angenommen. Vor dem Hintergrund, dass es in Studien bislang nicht gelungen ist, mit SRC-Inhibitoren Behandlungserfolge für Glioblastompatienten zu erzielen, könnte die Selektion nach Subtypen statt die nach SRC-Phosphorylierung helfen, die Prognose für Patienten mit dem mesenchymalen Subtyp zu verbessern.

Das *in vitro* Modell entsprach meinen Erwartungen, da mesenchymale glioblastoma stem cells im Vergleich zu proneuralen glioblastoma stem cells invasiver wuchsen und Saracatinib und Dasatinib die SRC-Kinase hemmen können. Im Einklang mit der Theorie, dass der mesenchymale Subtyp für SRC-Inhibition anfälliger ist, hatte die Behandlung mit Inhibitoren größere Auswirkungen auf die Zellviabilität von NCH705 und NCH711. Von den beiden mesenchymalen Zelllinien zeigte sich jedoch nur bei NCH711d ein signifikanter Anstieg von Zelltod nach der Behandlung. SRC-Inhibition führt jedoch eher zu einem Proliferationstopp als zum Zelltod, was die widersprüchliche Beobachtung erklären könnte.

Die Invasivität der mesenchymalen NCH711d war nach SRC-Inhibition deutlich reduziert. NCH705 zeigte sich nicht in gleichem Maße beeinträchtigt.

Eine mögliche Erklärung könnte das adhärente Wachstum von NCH705 sein, welches *in vitro* besonders schwer zu reproduzieren ist.

Schließlich führte die Behandlung mit SRC-Inhibitoren nicht zu einem Wechsel von mesenchymalen zu proneuralen Oberflächenmarkern, sondern eher zu einer Herunterregulierung mesenchymaler Gene.

Studien, die die Behandlung mit SRC-Inhibitoren bei Glioblastomen untersuchten, waren bisher erfolglos. Die Auslese nach mesenchymalem Subtyp anstelle einer auf Phosphorylierung basierenden Patientenselektion könnte helfen, das Ansprechen auf SRC-Inhibitoren zu verbessern.