



Projektbericht

Jan-Michael Werner

Universität zu Köln, Studium der Humanmedizin

Titel des Promotionsprojektes:

Die Rolle von FAS und dem FAS-Liganden im malignen Progress von Grad II Gliomen

Sehr geehrte Freunde und Förderer der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs,

mit diesem Bericht möchte ich Ihnen einen Überblick über einige Ergebnisse meines Promotionsprojekts, welche ich an der Universität zu Köln erarbeitet habe, geben.

Einleitung:

Mein Promotionsprojekt dreht sich um Prognoseabschätzung bei Gehirntumoren (Gliomen) mit einem niedrigen Grad an Malignität. Gliome sind die häufigsten bösartigen Tumore des Gehirns. Die Mehrheit der Gliome sind sogenannte Astrozytome und Glioblastome. Die von mir behandelten WHO Grad II Tumore treten häufig bei jungen Erwachsenen auf und rezidivieren auch bei maximaler Therapie häufig als maligne Gliome oder Glioblastome. Die Prognose verschlechtert sich dramatisch, je höher der WHO Grad der Malignität ist. Die Zelloberfläche von Tumorzellen kann als Ziel für Antikörper-Therapien genutzt werden, gleichzeitig können Zelloberflächenmoleküle als Biomarker oder zur Prognoseabschätzung genutzt werden. Der Tumornekrosefaktor-Rezeptor FAS (auch als CD95) nimmt eine wichtige Rolle bei der Apoptose (Zelltod) ein. Bindet der Ligand FAS-L an den Rezeptor, so kommt es über verschiedene Caspasen zur Apoptose. Über die Rolle des FAS/FAS-L Signalweges in Gliomen sind bereits einige Dinge bekannt. Durch synthetische FAS-Liganden können Gliom-Stammzellen erfolgreich zur Apoptose gebracht werden. Die Intensität mit der FAS von Gliomen auf der Oberfläche präsentiert wird (Expression) korreliert mit der Malignität der Tumore.



Ergebnisse:

In unserem Projekt konnten wir insgesamt 133 Tumorproben von Gliomen analysieren. Alle Patienten wurden an der Klinik für Neurochirurgie der Universität zu Köln operiert. Das Gewebe wurde bei der regelhaften Entfernung der Tumoren gewonnen und direkt eingefroren. Unter den Proben befanden sich 73 WHO Grad II, 20 WHO Grad III und 40 Glioblastome. Die Grad II Gliome wurden weiterhin unterteilt in Primär- (43) und Rezidiv-Tumore (30). Mehr als die Hälfte der Grad II Gliom-

Patienten war unter 40 Jahre zur Zeit der Operation. Das durchschnittliche Alter der Grad II Ersttumore betrug 38 Jahre. Die Oberflächenmoleküle FAS und FAS-L wurden in allen Proben mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gemessen. Hinzu wurden Proben unterschiedlicher Patienten geschnitten und die Oberflächenmoleküle mittels Immunhistochemie sichtbar gemacht. Da die Expressionsmuster in Grad II Gliomen die erfolgversprechendsten Ergebnisse zeigte, konnten leider keine in-vitro Versuche mit Zellkulturen und si-RNA Knockdown von FAS oder FAS-L gemacht werden, da es keine eindeutigen Grad II Gliom – Zelllinien gibt. Diese entwickeln sich in Kultur zu schnell zu Gliomen höheren Grades. Wir fokussierten unsere Arbeit demnach auf die Auswertung von den humanen Tumorproben und die Erkenntnisse, welche wir aus der Korrelation der klinischen Daten und Expressionsanalysen gewinnen konnten.

Während der FAS Rezeptor keine Korrelation mit dem Gesamt- oder Progressionsfreien-Überleben der Patienten zeigte, konnten wir den Liganden FAS-L als prognostischen Marker identifizieren. Die Patienten wurden aufgeteilt, je nachdem ob viel oder wenig FAS-L nachgewiesen wurde und retrospektiv die Zeit bis zum Krankheitsprogress statistisch verglichen. Hier zeigte sich ein längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit hoher Expression von FAS-L. Gliome niederen WHO Grades zeigten signifikant höhere Werte von FAS-L als Gliome höheren Grades. Die Histopathologie der Gliome hatte keinen Einfluss auf die Expression von FAS oder FAS-L, so konnten die Aussagen für Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome zusammen getroffen werden. Auch die für Gliome relevante und prognostisch wichtige Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) zeigte keinen Einfluss auf die Expression von FAS oder FAS-L.



Schlussfolgerung:

Der FAS-Ligand konnte in einer retrospektiven Analyse von 133 Gewebeproben von Gliom-Patienten als prognostisch relevanter Marker in Grad II Gliomen identifiziert werden. Diese Ergebnisse gilt es in prospektiven Analysen zu verifizieren und klare Parameter zu definieren. In diesem Rahmen planen wir, im Rahmen einer prospektiven Progress-follow-up Studie der klinische Wert zu überprüfen.