

Zusammenfassung

In unserer 2024 veröffentlichten Studie untersuchten wir die klinische Relevanz epigenetischer Signaturen in IDH-Wildtyp Gliomen, insbesondere in adulten Glioblastomen und kindlichen H3K27-mutierten diffusen Mittelliniengliomen. Durch die Identifizierung einer epigenetischen neuronalen Signatur klassifizierten wir Glioblastome in hoch-neurale und niedrig-neurale Subtypen, wobei hoch-neurale Tumoren mit einer signifikant schlechteren Prognose korrelierten. Unsere Analysen zeigten, dass hoch-neurale Glioblastome eine Hypomethylierung an spezifischen CpG-Stellen aufwiesen, was zur Hochregulierung von Genen führt, die mit synaptischer Integration und neuronaler Differenzierung in Verbindung stehen. Darüber hinaus zeigten die Tumoren anhand von Transkriptom-Daten eine erhöhte Häufigkeit von Stammzell-ähnlichen Zellen, die überwiegend der pan-neuronalen Linie entstammten, wie beispielsweise Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen. Angesichts der Hochregulierung von neuronalen und synaptischen Begriffen in hoch-neuralen Glioblastomen und im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung von Neuron-Gliom-Netzwerken fanden wir in präklinischen Experimenten, dass hoch-neurale Glioblastome eine größere Anzahl von Synapsen mit Neuronen bildeten, was zu schlechteren Überlebensraten in Mausmodellen führte.

Aus klinischer Sicht sind hoch-neurale Tumoren mit einem kürzeren Überleben und geringere progressionsfreien Überlebensrate bei Patienten mit Glioblastomen als auch mit diffusen Mittelliniengliomen verbunden. Darüber hinaus wurde die höhere Anzahl von Neuron-Gliom-Synapsen, die wir in präklinischen Modellen von hoch-neuralen Glioblastomen fanden, auch in präoperativen und intraoperativen bildgebenden Untersuchungen bei Patienten nachgewiesen, die eine erhöhte Konnektivität in diesen hoch-neuralen Tumoren zeigten. Diese höhere Integration in neuronale Circuits und die Integration von Gliomzellen in neuronale Netzwerke scheint den Benefit einer chirurgischen Resektion von Gliomen zu beeinflussen, da anhand unserer Daten hoch-neurale Glioblastome einen aggressiveren Ansatz benötigen, um einen Überlebensvorteil zu erzielen. Darüber hinaus konnten wir die epigenetische neurale Signatur in Blutproben mittels Biomarkern wie dem BDNF nachweisen, der bei hoch-neuralen Glioblastom-Patienten im Vergleich zu niedrig-neuralen und gesunden Patienten erhöht war.

Unsere Studie unterstreicht die klinische Bedeutung der Identifizierung der epigenetischen neuronalen Signatur in IDH-Wildtyp Gliomen und legt nahe, dass diese Tumoren eine aggressivere chirurgische Resektion erfordern könnten, um die Patientenergebnisse zu verbessern. Diese Arbeit eröffnet neue Möglichkeiten für prognostische Tests und gezielte Therapien bei hochgradigen Gliomen.