Genetische und epigenetische Veränderungen
in glialen Hirntumoren

Abteilung für Neuropathologie
am
Institut für Pathologie
an der
Ruprecht- Karls- Universität Heidelberg
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Andreas von Deimling

# Genetische und epigenetische Veränderungen in glialen Hirntumoren

Habilitationsschrift
zur Erlangung der *venia legendi*
für das Fach Neuropathologie
der Medizinischen Fakultät Heidelberg
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Dr. med. Wolf C. Müller
2010

**Forum Moderne Pathologie**
**Forum Modern Pathology**

Schriftenreihe des Pathologischen Instituts
der Universitätsklinik Heidelberg

herausgegeben von
Prof. Dr. Peter Schirmacher

Band 13

**Wolf Christoph Müller**

# Genetische und epigenetische Veränderungen in glialen Hirntumoren

Shaker Verlag
Aachen 2011

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 2011

Copyright Shaker Verlag 2011
Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-0267-6
ISSN 1863-7515

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9
Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

## Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG ..... 3

1.1. WHO GRADIERUNG VON TUMOREN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS ..... 3

1.2. DEFINITIONEN ..... 4

Glioblastom WHO Grad IV, (GBM) ..... 4

Oligodendrogliom WHO Grad II, (OII) ..... 4

Anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III (OIII) ..... 5

Oligoastrozytom WHO Grad II, (OAII) ..... 5

Anaplastisches Oligoastrozytom WHO Grad III (OAIII) ..... 5

1.3. INZIDENZ ..... 5

Glioblastom (GBM) ..... 5

Oligodendrogliom (O) WHO Grad II und III ..... 5

Oligoastrozytom (OA) WHO Grad II und III ..... 6

1.4. DIAGNOSTIK, THERAPIE UND PROGNOSE MALIGNER ASTROGLIALER GLIOME ..... 6

1.5. MOLEKULARBIOLOGIE IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER GLIOME ..... 8

2. EIGENE BEFUNDE ZU GENETIK UND EPIGENETIK GLIALER HIRNTUMOREN ..... 10

2.1. ALLGEMEINE BETRACHTUNGEN ZU GENETIK UND EPIGENETIK IN HIRNTUMOREN UND BESPRECHUNG EINZELNER ANALYSETECHNIKEN ..... 10

2.2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZU GENETISCHEN VERÄNDERUNGEN IN GLIOMEN ..... 17

2.2.1. Klonalität von Gliomen ..... 17

2.2.2. Analysen zur Frequenz somatischer inaktivierender Mutationen in TSG- Kandidaten in malignen Gliomen am Beispiel des DMBT1 Gens ..... 20

2.2.3. Molekularbiologische Befunde in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation von oligodendroglialen und oligoastrozytären Gliomen ..... 25

2.3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZU EPIGENETISCHEN VERÄNDERUNGEN IN GLIOMEN ..... 35

2.3.1. Identifikation unbekannter epigenetisch regulierter TSG mittels Genom- umfassender Analysemethoden ..... 35

2.3.2. Identifikation epigenetisch regulierter, Therapie- relevanter Zielmoleküle mit Hilfe DNS-basierter methylierungsspezifischer Arrays ..... 52

3. ZUSAMMENFASSUNG ..... 67

4. DANKSAGUNG ..... 69

5. LITERATUR ..... 70

7. ANHANG ..... 82

7.1. SONDERDRUCKE DER FÜNF AUSGEWÄHLTEN ORIGINALARBEITEN FÜR DIE KUMULATIVE HABILITATION IN ERST- UND LETZTAUTORENSCHAFT. ..... 82