

**Originaltitel: 'EGFRvIII upregulates DNA mismatch repair resulting in increased temozolomide sensitivity of *MGMT* promoter methylated glioblastoma'**

in: [OncoGene](https://www.nature.com/articles/s41388-020-1208-5) volume 39, pages3041–3055(2020)  
<https://www.nature.com/articles/s41388-020-1208-5>

**Zusammenfassung: 'Therapieoptimierung durch erhöhte Temozolomid-Empfindlichkeit beim Glioblastom durch neue Biomarker'**

Das vorliegende Forschungsprojekt wurde im Rahmen eines internationalen Verbundes bearbeitet, und befasst sich mit den biologischen Zusammenhängen, die das Therapieansprechens beim Glioblastom (GBM) beeinflussen. Diese Erkenntnisse sollen helfen, die Therapie des GBM zu verbessern und zu personalisieren.

Bei GBM handelt es sich um Hirntumoren, die mit einer mittleren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10 % einer zu den aggressivsten Tumoren überhaupt zählen. Die Standardtherapie besteht seit 2005 in der chirurgischen Entfernung des Tumors sowie einer Therapie mit Röntgenstrahlen und dem Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ). Trotz der insgesamt schlechten Prognose gibt es relativ große Unterschiede im Patientenüberleben, mit solchen Patienten die nur wenige Monate und solchen, die bis zu zwei bis drei Jahren überleben. Bisher gibt es jedoch kaum Marker, die das Ansprechen auf die Therapie und das Gesamtüberleben vorhersagen. Über ein besseres Verständnis der Biologie des GBM erhofft man sich sowohl neue Biomarker als auch neue Ansatzpunkte für verbesserte Therapien zu identifizieren. Ein von uns neu identifizierter Biomarker, der das TMZ-Ansprechen aufzeigt, ist EGFRvIII.

EGFRvIII ist eine Mutante des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) und wird in ca. 25-30% aller GBM exprimiert. Bei dem EGFRvIII handelt es sich um eine dauerhaft aktive Tyrosinkinase, der eine besondere Bedeutung beim GBM beigemessen wird. Innerhalb unserer Arbeit konnten wir nun zeigen, dass EGFRvIII-positive GBM-Patienten ein deutlich längeres Überleben nach Standardtherapie aufwiesen als EGFRvIII-negative GBM-Patienten. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn sie auch positiv in Bezug auf einen zweiten Biomarker getestet wurden, nämlich der Methylierung des *MGMT*-Promoters. Im Einklang dazu konnten wir zeigen, dass auch EGFRvIII-positive GBM-Zellen und Experimentaltumoren, sogenannte Tumoxenografts, deutlich sensibler gegenüber TMZ sind als entsprechende EGFRvIII-negative Zellen bzw. Tumoren.

Weitere Analysen zeigten, dass die gesteigerte TMZ-Empfindlichkeit von EGFRvIII-positiven Zellen auf einer Veränderung in der Reparatur von TMZ-verursachten DNA-Schäden beruht; es konnte eine Steigerung der DNA *Mismatch* Reparatur (MMR) in EGFRvIII+ Zellen beobachtet werden. Besonders bemerkenswert war hierbei die verstärkte Expression von MMR-Proteinen in EGFRvIII-positiven Arealen von GBM-Patientenproben.

Insgesamt zeigen unsere Arbeiten, dass es sich beim EGFRvIII um einen neuen Biomarker für das Ansprechen auf eine TMZ-Behandlung handelt. Dies gibt in Zukunft die Möglichkeit solche GBM-Patienten zu identifizieren, die besonders gut auf TMZ ansprechen und solche, die es nicht tun. Darüber hinaus haben unsere Ergebnisse auch Einfluss auf neuere Therapieversuche, die spezifisch EGFRvIII-positive Zellen angreifen, da unsere Daten den ausbleibenden Erfolg dieser klinischen Studien erklären. Durch weiterführende Arbeiten zu den molekularen Mechanismen erhoffen wir uns auch alternative Ansatzpunkte für gezielte Therapieoptionen EGFRvIII-positiver GBM zu entwickeln.

Insgesamt glauben wir mit dieser Arbeit dazu beizutragen, die Therapie des GBM zu individualisieren und das Überleben der Patienten langfristig zu verbessern.