

Tao Yu
Dr.med.

Novel Therapies for Meningiomas in vitro and in vivo

Fach: Neurochirurgie
Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Eine wirksame medikamentöse Therapie für Patienten mit rezidivierenden oder refraktären Meningeomen existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Zur Identifikation wirksamer Medikamente wurde ein groß angelegtes Medikamentenscreening mit von der FDA zugelassenen Medikamenten an Meningeomzelllinien durchgeführt. Fünf der wirksamsten Medikamente wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensfähigkeit der Zellen, Proliferation, Zellzyklus, Induktion von Apoptose, Hemmung der Migration und Koloniebildung untersucht. Darüber hinaus wurde die Antitumorwirkung der fünf besten Substanzen in einem Flanken-Xenograft-Mausmodell *in vivo* validiert. Mäustumore, die mit dem Rezeptor-Tyrosinkinase Inhibitor Ponatinib behandelt wurden, wurden mittels qPCR und cDNA-Sequenzierung analysiert um Veränderungen in der Genexpression zu beurteilen.

Anhand der halb-maximalen inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) wurden die 119 Medikamente in drei Gruppen eingeteilt: sensibel, moderat und resistent. Die IC_{50} Werte der vier wirksamsten Medikamente, Carfilzomib, Omacetaxin, Ixabepilone und Romidepsin, bewegten sich im Bereich von 0,12 bis 9,5 nM. Die IC_{50} Werte von Ponatinib lagen bei 171,2 bis 341,9 nM. Die meisten Substanzen induzierten einen Zellzyklusarrest in der G0/G1- oder G2/M-Phase, gefolgt von einer ausgeprägten Induktion von Apoptose. Darüber hinaus zeigten die Medikamente auch eine moderate anti-migratorische Wirkung und reduzierten die Koloniebildung von Meningiomzellen. *In vivo* hemmten alle Medikamente das Tumorwachstum. Die Behandlung mit Ixabepilone demonstrierte die stärkste Wachstumshemmung und reduzierte das Tumolvolumen um 86% im Vergleich zur Vehikelkontrolle. In Ponatinib behandelten Tumoren reduzierte sich die mRNA Expression der Zielgene *PDGFR*- und *FLT3* deutlich. In der Sequenzierung wurde zusätzlich eine Vielzahl von Genen runterreguliert, die mit einer mitochondrialen Dysfunktion potentiell in Verbindung gebracht werden. Zusammenfassend identifizierte das groß angelegte Screening von 119 FDA-zugelassenen Medikamente Carfilzomib, Omacetaxin, Ixabepilone, Romidepsin und Ponatinib als wirksame antineoplastische Wirkstoffe zur Behandlung aggressiver Meningeome. Die stärksten antineoplastischen Effekte wurden für Ixabepilone und Ponatinib beobachtet. Aus diesem Grund empfiehlt sich eine weitere klinische Evaluation dieser beiden Medikamente.