

Alexander Leibner

Dr. med.

Investigation of Synergistic Combination Treatment with APR-246 and Chemotherapeutics in Paediatric TP53-Mutated Medulloblastoma

Fach: Kinderheilkunde, Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ),
Klinische Kooperationseinheit Pädiatrische Onkologie

Doktorvater: Prof. Dr. Till Milde

Hirntumore stellen die zweithäufigste bösartige Tumorerkrankung im Kindesalter dar, sind jedoch gleichzeitig die Krebserkrankung mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Forschung auf dem Gebiet der kindlichen Hirntumore konnte zeigen, dass Hirntumore in klar definierte molekulare Subgruppen unterteilt werden können, die sich durch genetische und klinische Charakteristika unterscheiden. Diese molekularen Unterschiede spiegeln sich auch im klinischen Outcome, wie erheblich differierenden Überlebensraten wider.

Zielgerichtete Therapien sind ein vielversprechender Ansatz, um Behandlungen wirksamer und gleichzeitig mit geringeren Nebenwirkungen zu gestalten. Ein Ansatz der zielgerichteten Therapie ist es, auf Proteinebene einzuwirken, da bestimmte Proteine bei Tumorerkrankungen typischerweise mutiert oder von genetischen Veränderungen betroffen sind und damit eine zentrale Ursache bei der Tumorentstehung darstellen. Im Hinblick auf pädiatrische Hirntumore hat sich gezeigt, dass viele gefundene Mutationen das *TP53*-Gen beeinflussen, welches für den Tumorsuppressor p53 codiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen zielgerichteten Ansatz für die Behandlung des Medulloblastoms zu untersuchen, in dem etablierte Chemotherapeutika mit dem neuen Medikament APR-246 kombiniert werden, um synergistische Effekte zu erzielen.

Die Daten der Kombinationsbehandlungen dienten dabei als Basis um zu untersuchen ob die Dosis-Wirkungs-Funktion der Kombinationsbehandlungen additive oder synergistische Effekte zeigen. Es wurden dabei mit der 4-Parameter log-logistischen Funktion Dosis-Wirkungs-Kurven für Einzel- und Kombinationsbehandlungen berechnet, da diese Funktion als adäquate Annäherung an die tatsächliche Dosis-Wirkungs-Beziehung der Substanzen dienen kann, sofern Additivität vorhanden ist.

Die Experimente zeigten eine Korrelation des *TP53*-Mutationsstatus und synergistischer Effekte unter APR-246 und chemotherapeutischer Behandlung. Diese leichten synergistischen Effekte, die in den *TP53*-mutierten Zelllinien gezeigt werden konnten, waren jedoch nur bei bestimmten Effektivdosen und Mischungsverhältnissen zu beobachten, während andere Effekte dieser Medikamentenkombinationen in den *TP53*-mutierten Zelllinien nur additiv oder sogar antagonistisch waren.

Es konnte jedoch mit Hilfe der Kombinationsexperimente gezeigt werden, dass die resultierende Funktion einer bestimmten Mischung von zwei Substanzen sehr genau angenähert werden kann, da diese Funktion in der Theorie nicht grundsätzlich vom gleichen Funktionstyp wie die Dosis-Wirkungs-Funktionen der Einzelbehandlungen sein kann.

