

Obada Alhalabi

Dr. med.

Utilizing gene expression profiling, phosphoproteomics and loss-of-function screens to enhance the therapeutic efficacy of dasatinib in glioblastoma

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Lichter

Das Glioblastom ist das häufigste primäre Malignom des Zentralnervensystems mit einer düsteren Prognose, selbst nach operativer Resektion und Radiochemotherapie. Genexpressionsanalysen klassifizieren das IDH-Wildtyp-Glioblastom in drei Subtypen: Proneural (PN), mesenchymal (MES) und klassisch (CL). Ein einst vielversprechendes Therapieziel beim Glioblastom war das Proto-Onkogen SRC. Nach robusten präklinischen Ergebnissen konnten SRC-Inhibitoren wie dasatinib jedoch das Überleben von Glioblastom-Patienten in klinischen Studien nicht verbessern. Dasatinib wird häufig als Therapie für Chronisch Myeloische Leukämie und andere hämatologische Erkrankungen eingesetzt und hemmt neben SRC auch PDGFRA, bcr-abl und c-Kit. Diese Arbeit zielte darauf ab, die dasatinib-Therapie des Glioblastoms zu optimieren, indem sie eine Rationale für potenzielle alternative Strategien zur Patientenstratifizierung in zukünftigen klinischen Studien zeigte.

Mittels Glioblastom-Stammzellen (GSCs), die aus primären Patiententumoren stammen, wurde gezeigt, dass der mesenchymale Subtyp sensitiver auf eine dasatinib-Therapie reagiert als der proneurale Subtyp. Der SRC-Phosphorylierungsstatus konnte das Therapieansprechen auf dasatinib nicht vorhersagen. Eine *in silico* Analyse zeigte die Nützlichkeit einer subtypgesteuerten Patientenstratifizierung der SERPINH1-hochexprimierenden Tumoren, die oft auch mesenchymal sind. Gleichzeitig umfasste ein integrativer Ansatz zur Inhibition potenzieller Resistenzmechanismen gegenüber der dasatinib-Therapie einen gepoolten shRNA-Library-Screen mit 5000 Genen, ergänzt durch einen (Phospho-) Proteomik-Screen, beides in Kombination mit dasatinib, die möglichen Vermittler der proneuralen Resistenz gegen die dasatinib-Therapie aufdeckte. Ein Algorithmus wurde zur Integration dieser Omics-Datensätze aufgestellt und implementiert. Ein Netzwerk wurde verwendet, um resistente proneurale mit sensitiven mesenchymalen Glioblastom-Stammzellen nach einer differentiellen Subtyp-geführten Analyse der proteomischen Daten und der shRNA-Screendaten zu vergleichen. Jeder Knoten repräsentierte dabei ein Gen mit einem Flussgewicht, das durch Dysregulationen in beiden Screens, Signifikanztestparameter und Genexpression in der jeweiligen Zelllinien bestimmt wurde.

Die Kinase WEE1 zeigte sich nach dasatinib Inhibition im resistenten proneuralen Subtyp auf phosphoproteomischer Ebene und im shRNA-Screen gegenüber dem mesenchymalen Subtyp spezifisch dysreguliert. WEE1 ist ein Schlüsselregulator der Zellzyklusprogression und weil bekannt ist, dass WEE1 die Wirkung von DNA-schädigenden Mitteln verstärkt, könnte sich die Kombination von WEE1 mit dasatinib, wie bei anderen Tumorentitäten, in der Zukunft als wirksam auch im Glioblastom erwiesen.