

Changwen Wang

Dr. med.

Multi-omics Analysis of Genetically Defined Glioblastoma Organoid Models Reveals Novel Principles of Tumor Development and Targets for Personalized Treatment

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Glioblastome (GB) sind eine Gruppe höchst maligner und tödlicher Hirntumore, für die sich die Behandlungsstrategien seit der Entdeckung von Temozolomid nicht weiterentwickelt haben. Aktuelle Fortschritte der Forschung an GB umfassen die Entdeckung ihrer komplexen genetischen Veränderungen und zellulären Heterogenität. Dennoch wird die genetische Information trotz der Verbesserungen in Diagnose und Klassifizierung noch nicht zur Stratifizierung der Behandlung von GB genutzt. Ein besseres Verständnis der Mechanismen hinter onkogenen Mutationen und deren Folgen auf molekularer Ebene könnte die Identifikation von Angriffspunkten für eine Behandlung erleichtern.

In der vorliegenden Arbeit habe ich aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) entwickelte Organoid-Modelle verwendet, um die funktionalen Konsequenzen genetischer Heterogenität in GB zu untersuchen. Hierzu habe ich mittels CRISPR/Cas9 ein Spektrum genetisch veränderter iPSCs generiert, die häufig in GB gefundene Mutationen tragen. Aus diesen iPSCs habe ich Organoide erzeugt und diese auf morphologischer, histologischer, Transkriptom-, Methylo-, Metabolom-, Lipidom-, Proteom- und Phosphoproteom-Ebene profiliert, um die Heterogenität von GB zu entschlüsseln. Die histologische Analyse zeigte, dass die aus mutierten iPSCs generierten Organoide tumorigen sind und einem menschlichen GB stark ähneln. Die longitudinale Analyse der Multiomics-Daten enthüllte mehrere Meilensteine der Entwicklung von GB und betont die Rolle onkogener Mutationen in der Krebsentstehung. Im Detail bewirkten onkogene Mutationen eine Verschiebung der Abstammungslinie von Zellen, eine Blockade der Differenzierung, eine Umschreibung des Methyloms sowie eine Reprogrammierung des Stoffwechsels. Weiterhin konnte ich mit den Proteom- und Phosphoproteom-Daten veränderte Kinasen und Signalwege identifizieren, die vielversprechende Angriffspunkte für die Behandlung von GB darstellen könnten, und habe einen Machbarkeitsbeweis für einen Medikationstest durchgeführt. Alle Analysen betonten zudem die Rolle der Deregulation des Lipid-Stoffwechsels in Gehirntumoren sowie den Einfluss des Auftretens einer *NFI*-Mutation in der Entwicklung eines GBs.

Zusammenfassend verknüpft die vorliegende Arbeit die genetischen Mutationen mit phänotypischen Folgen und stellt eine wertvolle Ressource zur Untersuchung der Mechanismen, die dem humanen GB zugrunde liegen, sowie einen Weg hin zur personalisierten Modellierung und Tests zur Behandlung des humanen GBs dar.