

Junguo Cao

Dr.med.

Evaluation of targeted anti-cancer drugs for the treatment of aggressive meningiomas

Fach: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Meningeome sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren. Die Meisten sind gutartig, jedoch neigen etwa 20% der Meningeome zu einem aggressiveren Verhalten mit höheren Rezidivraten und infiltrativen Wachstum. Diese Patienten können nur selten durch Operation oder Strahlentherapie alleine geheilt werden. Eine medikamentöse Therapie existiert aktuell nicht. Ziel dieses Projekts war daher, wirksame Medikamente für die Behandlung aggressiver Meningeome zu identifizieren. Basierend auf Transkriptomdaten von aggressiven Meningeomen, wurde eine Medikamentenbibliothek von 107 selektiven Antikrebsmedikamenten erstellt. Anschließend wurde ein Wirkstoffscreening an mehreren Meningeomzelllinien durchgeführt, bei dem aus den 107 neun hochwirksame Medikamente identifiziert wurden. Die besten Resultate zeigten der FGFR3-Inhibitor LY2874455, der JAK/FLT3-Inhibitor Pacritinib, der HDAC-Inhibitor Panobinostat, der IGF1R-Inhibitor Picropodophyllin, der MELK-Inhibitor OTSSP167, der MET-Inhibitor Foretinib, der PAK4-Inhibitor KPT-9274, der PLK1-Inhibitor BI2536 und der SRC-Inhibitor KX2-391. Darüber hinaus wurde ein neuartiges, von Patienten stammendes Meningiom-Organoidmodell entwickelt, welches histologisch und genetisch seinem Ursprungstumor ähnelt. Der weitere Vorteil des Modells es ist, dass die Tumororganoiden in großen Mengen und in standardisierter Größe erzeugt werden können. Insgesamt wurden mit dieser Methode Tumororganoiden von von 60 Patienten, darunter eine beträchtliche Anzahl aggressiver Meningeome, hergestellt und mit den neun Medikamenten von 10 nM bis 30 µM behandelt. Der MELK-Inhibitor OTSSP167 und der HDAC-Inhibitor Panobinostat zeigten die stärkste antitumoröse Wirkung in den meisten Tumororganoiden mit einer medianen Wirkstärke von 10 nM, der niedrigsten getesteten Dosis. Im nächsten Schritt wurde Mäuse, welche maligne Meningeomzellen intrakraniell implantiert bekamen, mit OTSSP167 und Panobinostat behandelt. Beide Medikamente verlängerten das Überleben der Mäuse signifikant. Funktionelle Analysen ergaben, dass Panobinostat seine Hauptwirkung durch die Hemmung von *HDAC1/2* entfaltet. OTSSP167 hingegen, vermittelte seinen Effekt nicht durch die Hemmung von *MELK*.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch ein Wirkstoffscreening an Meningeomzelllinien zwei wirksame Medikamente OTSSP167 und Panobinostat identifiziert wurden, welche das Wachstum von Meningeomen *in vitro*, *ex vivo* und *in vivo* hemmen. Vor allem das bereits zugelassene Medikament Panobinostat könnte als neues medikamentöses Therapeutikum für die Behandlung aggressiver Meningeome eingesetzt werden.