

Xiujian Ma

Dr.med.

Individualized Patient-derived Tumor Organoids Model Brain Tumor Ecosystem

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Die Präzisionsmedizin bei Hirntumoren wird durch das Fehlen eines verlässlichen Modells behindert, das die Wirksamkeit einer Therapie genau vorhersagen kann. Dementsprechend haben wir ein individualisiertes Patiententumor-Organoid-Modell (IPTO) entwickelt, indem wir von Patienten stammendes Tumorgewebe und menschliches Hirnorganoid kultiviert haben. In dieser Studie habe ich die Morphologie mittels Mikroskop, IF/IHC-Färbung, der FACS-Methode und dem 850K MethylationEPIC Epigenetics Array untersucht, um die zellulären und molekularen Charakteristika von Elterntumoren und den dazugehörigen IPTOs zu vergleichen. Außerdem bewertete ich das therapeutische Ansprechen in IPTOs und verglich es mit dem Ansprechen in PDX-Modellen, unterstützt durch die Lumineszenz-Labeling-Technik. Dabei stellte ich fest, dass die Erfolgsraten bei der Kultivierung von Hirntumoren insgesamt beeindruckend hoch waren. Langsam wachsende Hirntumoren, wie IDHmut-Gliome und pilozytische Astrozytome, konnten in IPTO überleben und sich vermehren. Hirntumore mit einer hohen Proliferationsrate, wie GBM oder Metastasen, konnten mehr als ein Jahr lang kultiviert werden. Frische Tumore konnten kryokonserviert und in IPTOs wiederhergestellt werden. Unsere Färbeuntersuchungen zeigten, dass die histologischen Merkmale, die zelluläre Hierarchie des Tumors und die Proliferationseigenschaften der Elterntumore in den abgeleiteten IPTOs erhalten blieben. Gleichzeitig waren die CNV- und DNA-Methylierungsprofile der IPTOs mit denen der entsprechenden Elterntumoren vergleichbar. Darüber hinaus stellte ich fest, dass verschiedene Stromazellen in IPTOs in Einzel-RNA-Sequenzdaten gut erhalten waren, und eine quantitative Analyse auf der Grundlage von IF-Färbung zeigte, dass die Menge an Mikrogliazellen im Laufe der Zeit stabil war oder sogar angereichert wurde. Nicht zuletzt konnten die Tumore in IPTO effizient und spezifisch mit Luciferase markiert werden, was die Beurteilung der Reaktion des Tumors auf Medikamente erleichtert. Insgesamt konnte ich zeigen, dass IPTO ein getreues Hirntumormodell ist, das das Ökosystem des Tumors rekapituliert und als leistungsfähiges präklinisches Instrument für die Vorhersage des therapeutischen Ansprechens bei klinischen Studien oder als Leitfaden für die klinische Behandlung dienen könnte.