Yimin Pan

Dr. med.

Find and evaluate potential novel therapeutic targets in aggressive meningiomas

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Meningeome sind die häufigsten Hirntumore. Obwohl in präklinischen Studien mehrere wirksame Medikamente identifiziert wurden, fehlt eine zugelassene systemische Therapie zur Behandlung von aggressiven Meningeomen. Daher war es Ziel dieser Studie, eine neuartige additive Dosis-Wirkungs-Methode zu entwickeln, um ein Hochdurchsatz-Medikamentenscreening von 179 FDA zugelassenen antineoplastischen Medikamenten an einer großen Meningeomkohorte von 50 PatientInnen zu ermöglichen. Die additive Dosis-Wirkungs-Methode erlaubte die Erstellung vergleichbarer Dosis-Wirkungs-Kurven im Vergleich zum Goldstandard, während die benötigte Anzahl an Tumororganoiden von 24 auf 6 reduziert werden konnte. Die Clusteranalyse von 8.950 Dosis-Wirkungs-Kurven offenbarte vier unterschiedliche Medikamentenantworten: resistent, TKI-sensitiv, Chemotherapie-sensitiv und ein heterogenes Medikamentenantwort-Cluster. Einige ausgewählte Medikamente zeigten in allen Clustern dennoch bemerkenswerte Sensitivität, darunter die HDAC-Inhibitoren Romidepsin, Panobinostat, Vorinostat und Belinostat, gefolgt von den Inhibitoren der RNA-/Proteinsynthese Dactinomycin, Plicamycin und Homoharringtonin sowie dem Proteasom-Inhibitor Carfilzomib. Bei einem Vergleich der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) der Medikamente mit den effektiven Konzentrationen (IC_{50}) konnten nur der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib sowie die HDAC-Inhibitoren Belinostat und Romidepsin und der PI3K-Inhibitor Idelalisib therapeutische Medikamentenkonzentrationen in der Mehrheit der MeningiompatientInnen erreichen. Zusammenfassend wurde eine neuartige additive Dosis-Wirkungs-Methode entwickelt, die ein personalisiertes Hochdurchsatz-

Medikamentenscreening an patientennahen Tumororganoiden ermöglicht und erstmals einen Einblick in die pharmakologische Landschaft antineoplastischer Medikamente in einer großen Kohorte von 50 MeningeompatientInnen offenbarte.