

Tumormorphologie und -molekularbiologie des SHH-Medulloblastoms nach intraventrikulärer Smo-Inhibition

Das Medulloblastom (MB) ist der häufigste bösartige Hirntumor im Kindesalter. Er wird nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems dem Grad IV und somit dem höchsten Schweregrad zugeordnet (Louis et al. 2016). Häufig breiten sich Tumorzellen über die Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit im zentralen Nervensystem aus. Jährlich erkranken in Deutschland 55 Kinder unter 15 Jahren neu an einem Medulloblastom (Kaatsch et al. 2019).

Aktuelle Therapiemöglichkeiten umfassen die chirurgisch-operative Entfernung des Tumors, Chemotherapie und Bestrahlung von Schädel und Wirbelsäule. Diese intensive Therapie der kleinen Patienten geht mit schwerwiegenden Langzeitfolgen wie hormonellen Störungen, gestörtem Wirbelsäulenwachstum, Lernschwierigkeiten sowie psychischer Beeinträchtigung einher (Mynarek et al. 2020). Daher ist es unbedingt erforderlich, alternative Strategien zur Behandlung und Vorbeugung der Metastasierung des Medulloblastoms im Kindesalter zu entwickeln.

Das Medulloblastom kann in vier molekulare Subgruppen eingeteilt werden. Eine ist durch krankhafte Veränderungen im Sonic-Hedgehog (SHH)-Signalweg gekennzeichnet. Durch diese Veränderungen kommt es zur dauerhaften Aktivierung des Signalwegs und Tumorentstehung.

Eine SHH-Hemmung bietet daher eine elegante Möglichkeit zur zielgerichteten Therapie. Das kleine Molekül Vismodegib hemmt Smoothed (SMO), den Hauptaktivator von SHH. Leider wurde in vorangegangenen Studien gezeigt, dass die systemische Anwendung von Vismodegib zu gravierenden Wachstumsstörungen der Knochen führt, weshalb eine solche Anwendung bei Kindern unmöglich ist (Kimura et al. 2008, Robinson et al. 2017).

Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Möglichkeit einer Verabreichung von Vismodegib direkt in das Gehirnwasser, die die Vorteile einer gezielten Arzneimittelabgabe an den Ort des Tumorwachstums mit dem Vermeiden systemischer Nebenwirkungen kombiniert. Dazu verwenden wir ein bereits etabliertes SHH-Medulloblastom-Mausmodell, in dem ein dauerhaft überaktiver SHH-Signalweg vorliegt, sodass es in den ersten Tagen nach Geburt zur Tumorentwicklung kommt. Wir vergleichen die Effekte der Vismodegib Verabreichung ins Gehirnwasser mit einem Placebo und einer oralen Applikation des SHH Inhibitors. Vielversprechende vorläufige Ergebnisse aus den laufenden Arbeiten zeigen ein deutlich längeres symptomfreies Überleben der Mäuse mit Verabreichung von Vismodegib ins Gehirnwasser im Vergleich zu Placebo behandelten Mäusen. Gleichzeitig entwickeln sich die knöchernen Wachstumsfugen nach der Behandlung normal, während die orale Behandlung zu deutlichen Knochendestruktionen führt. Ziel der medizinischen Promotionsarbeit ist es, den Effekt der verschiedenen, oben beschriebenen Behandlungsstrategien auf das mikroskopische Erscheinungsbild und die Molekularbiologie der Medulloblastome zu analysieren und zu beschreiben. Hierbei wird sowohl ein früher als auch ein später Zeitpunkt nach Behandlung betrachtet, um akute und Langzeitfolgen der Behandlung zu evaluieren. Auch die Tumorlokalisierung und Ausdehnung sowie Zeitpunkt des Auftretens werden verglichen. Tumoren werden zudem auf neue Genveränderungen untersucht, die eine Behandlungsresistenz auslösen könnten. Zusammenfassend soll die Arbeit dazu beitragen, die Effekte einer über das Gehirnwasser ausgelöste SHH Inhibition auf SHH Medulloblastome näher zu charakterisieren und somit die präklinische Datenlage dieser möglichen neuen Behandlungsstrategie zu stärken.