

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Forschungsinstitut Kinderkrebszentrum
Martinistraße 52 | D-20251 Hamburg

An den Vorstand der
Gesellschaft für Kinderkrebsforschung
Am Beerenmoosgraben 20b
82269 Geltendorf

Prof. Dr. med. Ulrich Schüller

Professor für molekulare pädiatrische Neuroonkologie
Oberarzt für Neuropathologie

Forschungsinstitut Kinderkrebszentrum

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, Gebäude N63, 20251 Hamburg

Telefon: +49 (0) 40 426051240

E-mail: u.schueller@uke.de

<http://www.kinderkrebs-forschung.de>

Hamburg, den 31.5.2021

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, Ihnen heute den Abschlussbericht zu dem von Ihnen geförderten Projekt

„Intrathekale Chemotherapie mit Vismodegib bei SHH-Medulloblastomen“

Übermitteln zu können. Das Projekt hat in unseren Augen sehr vielversprechende Daten generieren können, auf deren Basis wir derzeit weiter an neuartigen Therapieoptionen für Medulloblastome forschen. Ich möchte die Gelegenheit nutzen, der Gesellschaft für Kinderkrebsforschung auch im Namen der Patienten ganz herzlich für Ihr Engagement und Ihre wertvolle Unterstützung zu danken. Für Rückfragen stehe ich selbstverständlich jederzeit sehr gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,



Abschlussbericht

1. Thema des Forschungsprojekt

Intrathekale Chemotherapie mit Vismodegib bei SHH Medulloblastomen

2. Projektleiter

Name: Prof. Dr. med. Ulrich Schüller
 Position: Professor für molekulare pädiatrische Neuroonkologie
 und Oberarzt am Institut für Neuropathologie
 Anschrift: Forschungsinstitut Kinderkrebszentrum
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52, Gebäude N63, 20251 Hamburg
 Telefon: +49 (0) 40 426051240
 E-mail: u.schueller@uke.de

3. Laufzeit des Projektes

30.9.2018 bis 31.12.2020

4. Zusammenfassung des Projektvorhabens

Hirntumoren sind die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und verantwortlich für die größte Zahl an Todesfällen. Der häufigste maligne Hirntumor bei Kindern ist das Medulloblastom. Wesentliche Probleme der Behandlung von Medulloblastomen sind die leptomeningeale Tumoraussaat, das Auftreten von Tumorrezidiven sowie die unzureichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch potentiell wirksame Medikamente. Die Unterscheidung von vier Medulloblastom-Subgruppen anhand ihres molekulargenetischen Profils macht jedoch eine gruppenspezifische Risikostratifizierung möglich und gibt einen Anhalt für mögliche molekulare Ziele zur Tumorbehandlung.

Zur Behandlung von Medulloblastomen mit Mutationen im Sonic-Hedgehog (SHH)-Signalweg, die eine der vier molekularen Subgruppen darstellen, steht der Smoothed (SMO)-Inhibitor Vismodegib zur Verfügung. Zwar ist die systemische Gabe von Vismodegib wirksam in der Behandlung der Tumorerkrankung, sie kann in pädiatrischen Patienten aber zur Ausbildung von Knochendefekten wie dem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfuge führen. Eine Behandlung der Patienten mit Vismodegib auf systemischem Wege ist daher obsolet. Für konventionelle Chemotherapeutika gibt es grundsätzlich auch die Möglichkeit der intrathekalen Applikation, die sich in Studien als erfolgreich erwiesen hat und für verschiedene ZNS-assoziierte maligne Erkrankungen als Therapiestandard gilt. Die intrathekale Therapie von SHH Medulloblastomen mit dem SMO-Inhibitor Vismodegib könnte daher eine Möglichkeit sein, den Primärtumor sowie gegebenenfalls im Liquor zirkulierende Tumorzellen gezielt zu bekämpfen. Nebeneffekte der systemischen Therapie mit SMO-Inhibitoren, wie die Ausbildung von Knochenwachstumsstörungen, könnten jedoch auf diese Weise vermieden werden.

Zur präklinischen Evaluation des Effekts neuer therapeutischer Strategien in Tumorerkrankungen haben sich Mausmodelle bewährt. Für Medulloblastome aus der SHH-Gruppe haben wir in der Vergangenheit bereits verschiedene Mausmodelle entwickelt, die aufgrund von Mutationen innerhalb des SHH –Signalwegs Tumoren ausbilden, die humanen SHH Medulloblastomen in vielerlei Hinsicht sehr ähnlich sind. Im Rahmen des hier beschriebenen Projektes sollen solche Modelle benutzt werden, um die Wirkung von intrathekal verabreichtem Vismodegib im Vergleich zum systemisch verabreichten Vismodegib zu evaluieren. Dabei erfolgt die intraventrikuläre Gabe des Inhibitors über eine subkutan

implantierte Mikropumpe, die die Chemotherapie eines Medulloblastompatienten über ein Rickham-Reservoir simuliert. Im Anschluss an die Behandlung werden die Mäuse sowohl in Hinblick auf Tumorstadium und Überlebenszeit als auch auf das mögliche Vorliegen von Knochenwachstumsstörungen untersucht. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, den Weg für ein innovatives und hochspezifisches Therapiekonzept für SHH-Medulloblastome zu bahnen.

5. Ergebnisse

Bei der detaillierten Planung der Experimente hat sich herausgestellt, dass die Applikation einer Mikropumpe in sehr jungen Mäusen nicht praktikabel ist. Aus diesem Grunde haben wir die *Math1-cre::Ptch1^{Fl/Fl}* Mäuse an den Postnataltagen 11, 12 und 13 entweder durch eine orale Gavage oder durch eine intraventrikuläre Injektion der Kontrollsubstanz (Placebo) oder von Vismodegib behandelt. Anschließend haben wir die Tiere bis zum 50. Lebensstag beobachtet. Wie in Abbildung 1 gezeigt, konnten wir nicht nur die bekannte Wirkung der oralen Applikation von Vismodegib auf das Wachstum von Medulloblastomen zeigen, sondern auch reproduzieren, dass *Math1-cre::Ptch1^{Fl/Fl}* Mäuse ohne jede Therapie schon nach ca. 20 Tagen versterben. Die zu beantwortende Frage war jedoch zunächst, ob auch eine intraventrikuläre Therapie mit Vismodegib antitumorale Effekte mit sich bringen würden. Bislang haben wir dafür zwei verschiedene Konzentrationen ausgetestet. Eine Applikation von 0,2 mg/kg/Tag hat dabei einen geringen, eine Applikation von 1,6 mg/kg/Tag aber einen signifikanten Effekt auf das Überleben der Tiere gehabt, der fast an die Wirkung der oralen Applikation heranreicht.

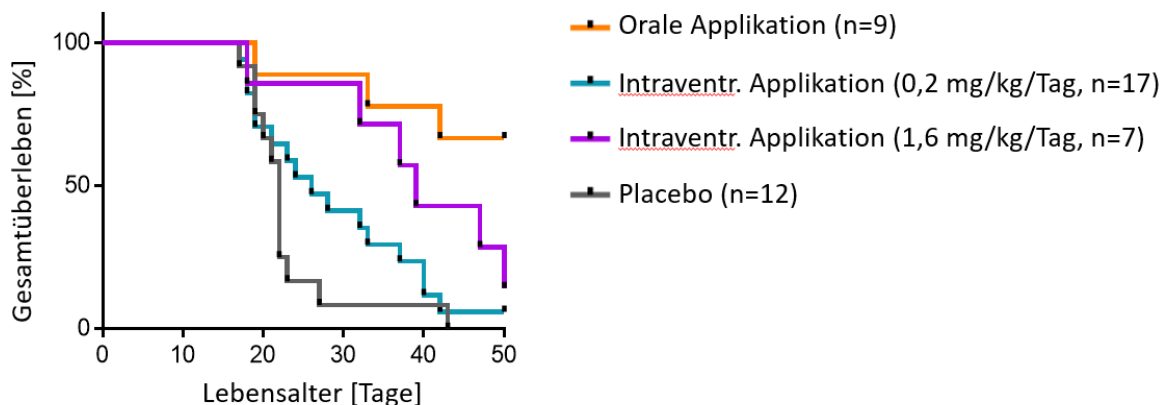


Abbildung 1: Überleben Tumor-tragender Mäuse (*Math1-cre::Ptch1^{Fl/Fl}*) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet erliegen Placebo-behandelte Tiere rasch ihrem Tumorleiden. Im Gegensatz dazu zeigt die orale Therapie mit Vismodegib gute Ergebnisse mit deutlich verbessertem Überleben. Unsere neuen Ergebnisse zeigen nun, dass auch die intraventrikuläre Applikation dosis-abhängig mit einer signifikant verbesserten Überlebensrate einhergeht.

Die zweite, ebenso wichtige Frage, die wir innerhalb des Forschungsprojektes beantworten wollten, war, ob wir die dramatischen Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum, die eine orale Therapie mit Vismodegib mit sich bringt, durch die intraventrikuläre Applikation umgangen werden kann. Gemessen haben wir dies zunächst durch das tägliche Messen der Tibiallänge (siehe Abbildung 2). Unsere Ergebnisse zeigen den Effekt der oralen Applikation eindrucksvoll, einen Effekt, der diese Art von Therapie bei kleinen Kindern unmöglich macht. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass eine intraventrikuläre Applikation, zumindest bis zu einer Konzentration von 1,6 mg/kg/day, diese Nebenwirkungen nicht zeigt.

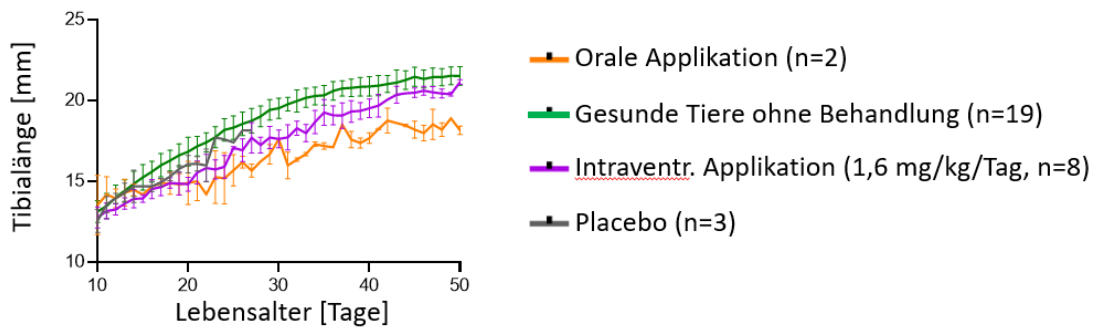


Abbildung 2: Längenwachstum Tumor-tragender Mäuse (*Math1-cre::Ptch1^{Ff/Ff}*) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet zeigen Tiere, welche Vismodegib oral erhalten haben, ein deutlich eingeschränktes Längenwachstum. Diese Einschränkung kann in intrathekal behandelten Tieren nicht beobachtet werden.

Neben der Tibiallänge haben wir in den verschiedenen behandelten Tieren die Knochen auch morphologisch analysiert, um die Entwicklung der Knochen noch genauer zu verfolgen. Wie in Abbildung 3 gezeigt, konnten wir dabei erneute die Nebenwirkungen einer oralen Applikation von Vismodegib nachvollziehen. Glücklicherweise haben wir aber auch bei dieser Art von Analysen keine Nebenwirkungen detektiert, wenn die Medikation intrathekal erfolgte. Die Knochen von Mäusen, die intrathekal behandelt wurden, sahen vielmehr aus wie die von Tiere die gar nicht behandelt wurden.

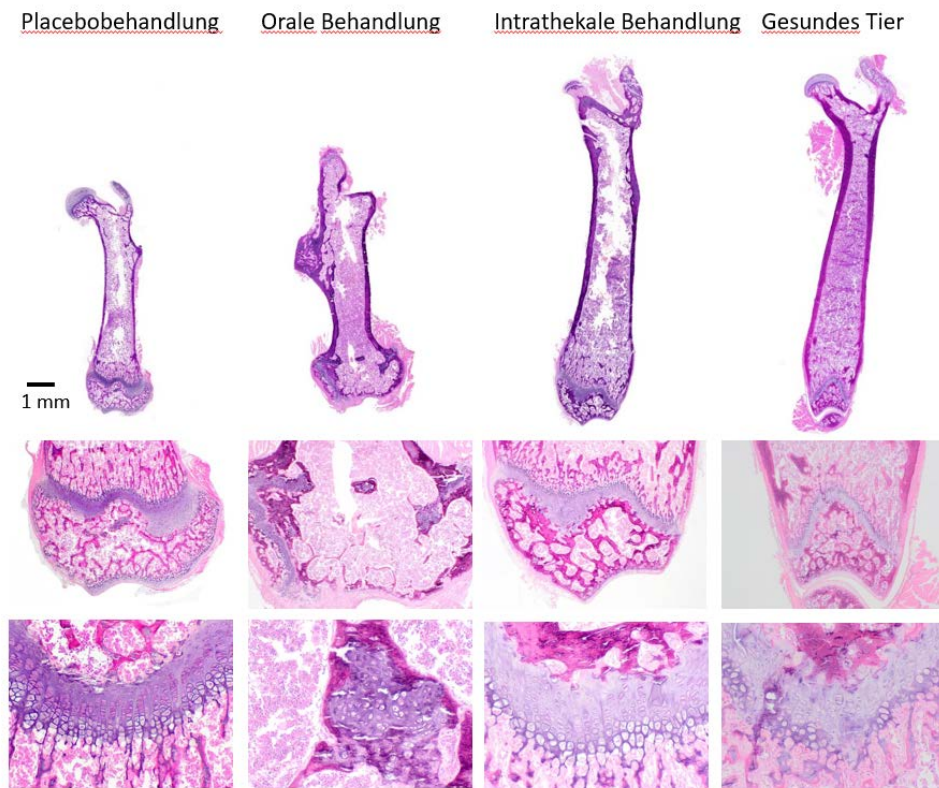


Abbildung 3: Knochenmorphologie Tumor-tragender Mäuse (*Math1-cre::Ptch1^{Ff/Ff}*) in Abhängigkeit von der Therapie. Wie erwartet zeigen Tiere, welche Vismodegib oral erhalten haben, deutliche Knochenformitäten, welche weder in den Placebo-behandelten noch in den intrathekal behandelten noch in gesunden Tieren beobachtet werden können. Die Deformitäten, die hier exemplarisch anhand des Femurs gezeigt sind, betreffen vor allem die Epiphyse, die in den oral behandelten Tieren, aber nicht in den anderen Gruppen einen vorzeitigen Verschluss erfährt.

6. Ausblick

Die Ergebnisse dieses Projektes haben vielversprechende neue Möglichkeiten für kleine Kinder mit SHH Medulloblastom in Aussicht gestellt. So könnte die intraventrikuläre Therapie mit Vismodegib (oder anderen SHH Inhibitoren) tatsächlich das Tumorwachstum bremsen, aber zugleich ohne dramatische Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum von statten gehen. Die Ergebnisse ermutigen uns, diese Hypothese weiter zu verfolgen. Bevor klinische Studien an Patienten durchgeführt werden können, müssen allerdings noch weitere präklinische Analysen erfolgreich abgeschlossen werden. Hierzu gehören weiterführende extensive Untersuchungen zum Ausschluss von Nebenwirkungen bei intraventrikulärer Vismodegib Applikation, aber auch biologische Untersuchungen wie die detaillierte Aufarbeitung von Tumorproben nach verschiedenen Therapieschemata.