

„Intrathekale Chemotherapie mit Vismodegib bei SHH-Medulloblastomen“

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 Tumorzellaussaat und das Auftreten von Tumorrückfällen. 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 Smoothened (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 führen, so dass die Kinder nicht mehr wachsen. Eine Behandlung der Patienten mit Vismodegib auf systemischem Wege ist daher obsolet. Für konventionelle Chemotherapeutika gibt es grundsätzlich auch die Möglichkeit der intrathekalen Applikation, also in die Hirnkammern, 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 Tumorwachstum 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.