

Hochdurchsatz-Tests von Wirkstoffen an Mini-Tumoren zeigen Schwachstellen von Meningeomen

Meningeome sind die häufigsten Tumoren des Gehirns. Um sie zu bekämpfen, kommen bisher meist nur zwei Methoden in Frage: Operation sowie Bestrahlung. Einen möglichen neuen Ansatz für eine wirksame systemische Therapie hat jetzt ein Heidelberger Forschungsteam entwickelt. Seine Mitglieder von der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und vom Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) testeten die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Meningeome. Unter anderem setzten sie sogenannte Organoide ein, im Labor erzeugte Mini-Tumoren, deren Zell-Zusammensetzung fast genau den Patienten-Tumoren entsprach. Dabei fanden sie heraus, dass das Medikament Panobinostat gegen aggressive Meningeome wirken kann. Für den Fall, dass der Tumor gegen den Wirkstoff resistent wird, fanden die Forschenden außerdem Abhilfe durch die gezielte Hemmung des Enzyms HDAC8.

Ziel der Forscherinnen und Forscher war es, einen neuen Therapieansatz gegen Meningeome zu entwickeln und so eine Lücke der verfügbaren Behandlungsmethoden zu schließen. Dazu nutzten sie in einem ersten Schritt Zelllinien der Meningeome, die sie zum Teil im eigenen Labor entwickelten. Zelllinien sind aus dem Hirntumor entnommene Zellen, die im Labor langfristig vermehrt werden. Bei einem Screening von 107 verschiedenen Krebsmedikamenten konnten die Forschenden neun vielversprechende Hemmstoffe, sogenannte Inhibitoren identifizieren.

Organoide bilden echte Tumoren fast identisch ab

Im zweiten Schritt überprüfte die Arbeitsgruppe die neun potenziell wirksamsten Medikamente anhand von standardisierten Organoid-Modellen, die den echten Tumor nahezu identisch im Labor nachbilden. „Diese Mini-Tumoren sind Kurzzeitsysteme, die die zelluläre Komplexität des Patiententumors exakt widerspiegeln. Sie enthalten unter anderem auch Nicht-Tumorzellen, die im echten Meningeom vorkommen und einen Einfluss auf die Medikamentenwirksamkeit haben können. Außerdem stimmen sie in den genetischen Veränderungen und der charakteristischen Genaktivität überein“, erläutert Prof. Dr. Christel Herold-Mende, die die Sektion Neurochirurgische Forschung des Universitätsklinikums Heidelberg leitet.

Das Verfahren zur Testung von Medikamenten hat ihre Arbeitsgruppe mit der Plattform namens HeiDePEX standardisiert. Über HeiDePEX lassen sich innerhalb weniger Tage Medikamente am Organoid testen: Nachdem das Operations-Team der Neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg unter der Leitung des Ärztlichen Direktors, Prof. Dr. Sandro Krieg, einen Tumor entnommen hat, wird dieser im Labor in einzelne Zellen zerlegt. Diese fügen sich in einer Nährflüssigkeit wieder zusammen und bilden Mini-Tumoren, was rund drei Tage dauert. Dann wird das Medikament zugegeben und nach wiederum drei Tagen liegt das Ergebnis vor, ob es gelungen ist, den Mini-Tumor wirksam zu bekämpfen.

Größte Organoid-Kohorte in Meningeomen berücksichtigt Tumor-Unterschiede

Auf diese Weise überprüfte das Forscherteam die neun Inhibitoren an Organoiden, deren Zellen aus Tumoren von 60 an einem Meningeom erkrankten Menschen stammten. „Wir haben damit die

bislang größte untersuchte Organoid-Kohorte in dieser Tumor-Entität eingesetzt, um möglichst breit die Heterogenität abzudecken, also verschiedene histologische und molekulare Merkmale oder auch unterschiedlich aggressive Formen“, unterstreicht Dr. Gerhard Jungwirth, Erstautor der Studie.

Dieser Aufwand hat sich gelohnt: Im Histon-Deacetylasen-Inhibitor „Panobinostat“ fanden die Forschenden ein Medikament, das offenbar bei einem Großteil der getesteten Organoiden eine wirksame Konzentration erreichte. Histon-Deacetylasen sind spezielle Enzyme in menschlichen Zellen. Die als „HDACs“ abgekürzten Biokatalysatoren beeinflussen zusammen mit anderen Eiweißen, welche Bereiche der DNA aktiviert werden. Der HDAC-Inhibitor Panobinostat verhindert, dass Tumorzellen sich vermehren und bekämpft damit das Meningeom. Der Wirkstoff wurde bereits kombiniert mit anderen Medikamenten zugelassen für die Behandlung des Multiplen Myeloms, einer bösartigen Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks. Panobinostat sehen die Autorinnen und Autoren der Studie daher als möglichen Therapie-Ansatz, der weiter überprüft und bewertet werden sollte.

Resistenz wie auch Gegenmechanismus beschrieben

Den Autorinnen und Autoren der Studie gelangen noch zwei weiterführende Schritte. Einerseits beschreiben die Forschenden, wie Mini-Tumoren im Verlauf resistent gegen Panobinostat wurden – das Medikament verlor seine Wirksamkeit. Sie überprüften resistente Proben und stellten fest, dass dort das Enzym HDAC8 sowie bestimmte Signalwege verstärkt waren. Wurde HDAC8 herunterreguliert, wurde Panobinostat wirksamer – eine Resistenz ließ sich abwenden.

Originalpublikation

Gerhard Jungwirth *et al.*, Drug screening on tumor organoids exposes therapeutic vulnerabilities of meningiomas to HDAC1/2i panobinostat. *Sci. Transl. Med.* 18, eaea3115(2026).

DOI: [10.1126/scitranslmed.aea3115](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aea3115)

Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg: Krankenversorgung, Forschung und Lehre von internationalem Rang

Das Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland; die Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg zählt zu den international renommierten biomedizinischen Forschungseinrichtungen in Europa. Gemeinsames Ziel ist die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für Patientinnen und Patienten. Klinikum und Fakultät beschäftigen rund 14.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und engagieren sich in Ausbildung und Qualifizierung. In mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit rund 2.500 Betten werden jährlich circa 86.000 Patientinnen und Patienten voll- und teilstationär und mehr als 1.100.000 Patientinnen und Patienten ambulant behandelt. Gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) hat das UKHD das erste Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg etabliert. Ziel ist die Versorgung auf höchstem Niveau als onkologisches Spitzenzentrum und der schnelle Transfer vielversprechender Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik. Zudem betreibt das UKHD gemeinsam mit dem DKFZ und der Universität Heidelberg das Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ), ein deutschlandweit einzigartiges Therapie- und Forschungszentrum für onkologische und hämatologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Das Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) steht an der Spitze der medizinischen Ausbildungsgänge in Deutschland. Derzeit befinden sich an der Medizinischen Fakultät Heidelberg (MFHD) rund 4.000 angehende Ärztinnen und Ärzte in Studium und Promotion. www.klinikum.uni-heidelberg.de