

Neuer vielversprechender Therapieansatz bei Kinderhirntumoren

(Wien, 14-03-2025) Hirntumoren bleiben die häufigste Todesursache durch Krebs im Kindesalter. Besonders pädiatrische hochgradige Gliome (pHGG) sind eine zumeist tödliche Krankheitsgruppe mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 18 Monaten nach der Diagnose und eingeschränkten Therapieoptionen. Ein Forschungsteam von MedUni Wien und AKH Wien, dem Dana-Farber Cancer Institute und der University of Michigan Medical School identifizierte den Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA) als vielversprechenden Therapieansatz. Die Studie ist aktuell im Fachjournal „Cancer Cell“ erschienen.

Hirntumore sind die häufigste Krebsart bei Kindern und Jugendlichen und für die meisten krebsbedingten Todesfälle in dieser Altersgruppe verantwortlich. Dabei sind pädiatrische hochgradige Gliome (pHGG) eine besonders aggressive Tumorart, die heute in den meisten Fällen nicht geheilt werden kann. Der Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA) spielt in pHGG auf mehreren Ebenen eine Rolle in der Entstehung von hochgradigen Gliomen und stellt ein vielversprechendes therapeutisches Ziel für die Behandlung dar. Frühere Versuche, PDGFRA in pHGG zu blockieren, waren klinisch erfolglos, wahrscheinlich aufgrund schlechter Verträglichkeit und mangelnder Penetration in das zentrale Nervensystem (ZNS). Die aktuelle Forschungsarbeit unter der Leitung von Johannes Gojo (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde), Mariella Filbin (Dana-Farber Cancer Institute) und Carl Koschmann (University of Michigan Medical School) konnte zeigen, dass die Hemmung des PDGFRA Signalweges durch einen speziellen selektiven PDGFRA Inhibitor einen möglichen Therapieansatz für diese aggressive Tumorart des Gehirns darstellt.

Blockierung des PDGFRA Signalweges führt zu Tumorzellsterben

In einer umfassenden Analyse von pädiatrischen HGG-Fällen wurden PDGFRA-Mutationen und/oder Amplifikationen in 15 % der Fälle identifiziert, was PDGFRA als eine der häufigsten Veränderungen in pädiatrisch hochgradigen Gliomen identifiziert und als potenzielles Ziel für die Therapie nahelegt. Die internationale Kollaboration konnte zeigen, dass der Inhibitor Avapritinib gezielt und selektiv PDGFRA hemmt, sowohl in Labor- als auch in Tiermodellen von hochgradigen Gliomen wirkt und die Blut-Hirn-Schranke bei Mäusen und Menschen effektiv durchdringt. „Die PDGFRA Veränderungen in hochgradigen Gliomen führen zu einer erhöhten Aggressivität und gesteigertem Wachstum, schaffen aber gleichzeitig einen Angriffspunkt für effektive Therapiestrategien“, so Studienleiter Johannes Gojo. Weiters ergaben erste klinische Erfahrungen der Therapie mit Avapritinib bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patient:innen mit überwiegend rezidierten/refraktären PDGFRA-veränderten HGG, dass Avapritinib gut vertragen wird und in 3 von 7 Fällen ein radiologisches Ansprechen erzielt hat. „Tumore mit speziellen PDGFRA Veränderungen, die zuvor resistent gegenüber der Standardtherapie Bestrahlung waren, haben auf diesen neuen

Therapieansatz angesprochen. Unsere Erkenntnisse lieferten die Grundlage für eine internationale klinische Phase 1/2 Studie und die Grundlage für weitere Kombinationsstudien zu Avapritinib bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen mit PDGFRA Veränderungen“, ergänzt Erstautorin Lisa Mayr.

Diese Ergebnisse mit hoher klinischer Relevanz entstanden in Zusammenarbeit mehrerer unterschiedlicher Disziplinen am Comprehensive Cancer Center von MedUni Wien und AKH Wien sowie nationalen und internationalen Kollaborationspartnern.

Publikation: Cancer Cell

Effective targeting of PDGFRA-altered high-grade glioma with avapritinib

Lisa Mayr, Sina Neyazi, Kallen Schwark, Maria Trissal, Alexander Beck, Jenna Labelle, Sebastian K Eder, Liesa Weiler-Wichtl, Joana G Marques, Carlos AO de Biagi-Junior, Costanza Lo Cascio, Owen Chapman, Sunita Sridhar, Rishaan Kenkre, Aditi Dutta, Shanjing Wang, Jessica Wang, Olivia Hack, Andrezza Nascimento, Cuong M Nguyen, Sophia Castellani, Jacob S Rozowsky, Andrew Groves, Eshini Panditharatna, Gustavo Alencastro Veiga Cruzeiro, Rebecca D Haase, Kuscha Tabatabai, Sibylle Madlener Jack Wadden, Tiffany Adam, Seongbae Kong, Madeline Miclea, Tirth Patel, Katharina Bruckner, Daniel Senfter, Anna Lämmerer, Jeffrey Supko, Armin S Guntner, Hana Palova, Jakub Neradil, Natalia Stepien, Daniela Lötsch-Gojo, Walter Berger, Ulrike Leiss, Verena Rosenmayr, Christian Dorfer, Karin Dieckmann, Andreas Peyrl, Amedeo A Azizi, Alicia Baumgartner, Ondrej Slaby, Petra Pokorna, Louise M Clark, Amy Cameron, Quang-De Nguyen, Hiroaki Wakimoto, Frank Dubois, Noah F Greenwald, Pratiti Bandopadhyay, Rameen Beroukhim, Keith Ligon, Christof Kramm, Annika Bronsema, Simon Bailey, Ana Guerreiro Stucklin, Sabine Mueller, Mary Skrypek, Nina Martinez, Daniel C Bowers, David TW Jones, Chris Jones, Natalie Jäger, Jaroslav Sterba, Leonhard Mullaer, Christine Haberler, Chandan Kumar-Sinha, Arul Chinnaiyan, Rajen Mody, Lukas Chavez, Julia Furtner, Carl Koschmann, Johannes Gojo and Mariella G Filbin

DOI: 10.1016/j.ccell.2025.02.018

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160 11 501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Karin Fehring, MBA, MSc
Leiterin Informationszentrum und PR
Universitätsklinikum AKH Wien
Wiener Gesundheitsverbund
Tel.: +43 1 404 00-12160
E-Mail: presse@akhwien.at
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
www.akhwien.at

Mag.^a Silke Horcicka

Kommunikation

Comprehensive Cancer Center Vienna

Tel.: +43 1 404 00-19400

E-Mail: pr@meduniwien.ac.at

Spitalgasse 23, 1090 Wien

www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.600 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.500 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.

Universitätsklinikum AKH Wien – Kurzprofil

Im Universitätsklinikum AKH Wien des Wiener Gesundheitsverbundes werden jährlich rund 60.000 Patient:innen stationär betreut. Die Ambulanzen und Spezialambulanzen des AKH Wien werden zusätzlich etwa 1,1 Mio. Mal frequentiert. Gemeinsam mit den Ärzt:innen der MedUni Wien stehen für die Betreuung unserer Patient:innen rund 3.000 Krankenpflegepersonen, über 1.000 Angehörige der medizinischen, therapeutischen und diagnostischen Gesundheitsberufe und viele weitere Mitarbeiter:innen der verschiedensten Berufsgruppen zur Verfügung.

Comprehensive Cancer Center Vienna

Das Comprehensive Cancer Center (CCC) Wien der MedUni Wien und des AKH Wien vernetzt alle Berufsgruppen dieser beiden Institutionen, die Krebspatient:innen behandeln, Krebserkrankungen erforschen und in der Lehre bzw. der Ausbildung in diesem Bereich aktiv sind. (ccc.meduniwien.ac.at)