OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2019

Institut für Neuropathologie

INSTITUT FÜR NEUROPATHOLOGIE

Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg
Tel. 49 (0)391 67 15825, Fax 49 (0)391 67 13300
christian.mawrin@med.ovgu.de

1. LEITUNG

Professor Dr. med. Christian Mawrin

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Professor Dr. med. Christian Mawrin
Prof. Dr. rer. nat. habil. Elmar Kirches

3. FORSCHUNGSPROFIL

- Rolle mitochondrialer Eisenproteine im Gehirn
- Rolle von mTORC1 und seine pharmakologische und gentechnische Manipulierbarkeit in Meningeomen
- Differentielle Expression und Bedeutung einzelner miRNAs in Meningeomen unterschiedlicher WHO-Grade
- Einfluss von Stoffwechselparametern und mTOR-Komplexen für die Migration von Tumorzellen
- Kleine GTPasen bei Meningeomen
- Neue onkogene Mutationen bei Meningeomen (AKT1, KLF4, SMO)
- Integrine bei Meningeomen

4. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. Christian Mawrin
Förderer: Deutsche Krebshilfe e. V. - 01.04.2016 - 31.03.2019

Integrine als therapeutische Zielstrukturen zur Hemmung von Migration, Invasion und Vaskularisierung in Meningeomen

Ziel dieses seit April 2016 laufenden Projekts der Deutschen Krebshilfe ist die Analyse der Bedeutung von Integrinen beim Meningeom.

Meningeome sind häufige intrakranielle Tumoren, die in einem Teil der betroffenen Patienten auf Grund der Rezidivneigung oder biologisch aggressiver Subtypen eine begleitende medikamentöse Therapie erfordern würden, welche jedoch bisher nicht etabliert ist. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich zeigen, dass der Integrin-Antagonist *Cilengitide in vitro* und *in vivo* (intrakranielles Mausmodell) besonders Migration- und Invasion von Meningeomzellen hemmt. Integrine könnten daher ein vielversprechendes Target für eine zielgerichtete Behandlung von Meningeomen darstellen. Zwei av-Integrine, avb3 und avb5, sind für Tumor-induzierte Angiogenese, Migration und Invasion relevant.
In dem hier vorgeschlagenen Projekt möchten wir a) *in vivo* die Beteiligung der Integrin-Untereinheiten av und b3 bei Meningeomentstehung, -wachstum, -invasion und -vaskularisierung untersuchen, b) *in vitro* die Wirkung der Integrin-Untereinheiten av, b3 und b5 auf Invasions- und Migrationsverhalten unter Berücksichtigung des in Meningeomen häufig mutierten Tumorsuppressors *NF2* analysieren und c) *in vitro* bestimmen, welche Integrin-Untereinheiten den FAK-Signalweg modulieren.
Wir erwarten einen essentiellen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Frage, ob Integrine für invasive Eigenschaften

aggressiver Meningeome und für das von der Vaskularisierung abhängige Tumorwachstum eine signifikante Rolle spielen. Wir erhoffen uns darüber hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen Nutzen einer Integrin-Hemmung in Meningeomen.

Projektleitung: Prof. Dr. Christian Mawrin
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2017 - 30.06.2020

Biologische und therapeutische Bedeutung der AKTE17K-Mutation in Meningeomen

Meningeome sind häufige intrakranielle Tumore, deren Behandlung in einem signifikanten Anteil der Patienten ggf. von einer pharmakologischen Intervention zusätzlich zu Chirurgie und Bestrahlung profitieren könnte. Dies gilt besonders für die aggressiven Subtypen. Bislang wurde jedoch kein effektives Behandlungsschema gefunden. Unsere Gruppe zeigte vor kurzem *in vitro* und *in vivo*, dass mTORC1-Inhibitoren eine Therapieoption sein könnten.
Die Rolle genetischer Faktoren bei der biologischen Aggressivität und Chemosensitivität von Meningeomen ist nicht gut definiert. Das gilt selbst für den Tumorsuppressor *NF2* (Merlin), trotz der großen Häufigkeit funktioneller Verluste gerade dieses Gens. Kürzlich wurde die Mutation E17K im Gen *AKT1* ($AKT1^{E17K}$), die zu einer konstitutiven Aktivierung dieser Kinase führt, als eine somatische Mutation in einer Teilmenge von Meningeomen ohne *NF2*-Verlust entdeckt, was einen unabhängigen AKT1-getriebenen Tumor-fördernden Signalweg vermuten ließ.
Diese konstitutive Aktivierung von AKT1 ist von hohem Interesse, weil AKT1 bidirektional mit mTOR-Komplexen interagiert und somit wahrscheinlich die mTOR-abhängige Regulation von Wachstum und Chemosensitivität beeinflussen kann.
In diesem Projekt möchten wir analysieren a) die Rolle von $AKT1^{E17K}$ für mTOR-Komplexe und mTOR-abhhängige Eigenschaften von Meningeomzellen, d.h. Proliferation, Adhäsion, Migration, Invasion, Koloniebildung und Chemosensitivität *in vitro* b) in Mausmodellen den Einfluss von $AKT1^{E17K}$ auf Tumorigenität und Wachstumskinetik malignaer Meningeome in Tumor-tragenden Mäusen und c) die Antwort der letztgenannten Parameter *in vivo* auf Inhibitoren von mTOR-Komplex1, dualen mTORC1/2-Inhibitoren oder AKT-Inhibitoren, die auch gegen die mutierte AKT wirksam sind. Die *in vitro* Studien beruhen auf syngenen Zelllinien, die die mutierte oder wt-Form von AKT1 exprimieren. Die *in vivo* Experimente werden intrakranielle Xenotransplantate humaner Tumorzellen einschließen sowie genetisch induzierte Maus-Modelle. Das transgene Mausmodell für die meningeale Expression von $AKT1^{E17K}$ benötigt die Kreuzung meningealer Cre-Treibermäuase (PGTDS-Cre oder PTGDS-Cre-ERT2) mit Rosa26-Akt^{E17K}-Mäusen. Letztgenannte enthalten ein AKT^{E17K}-Transgen, das durch ein gefloxtes STOP-Signal (LSL) von seinem Promotor separiert ist und somit eine Cre-abhängige meningeale Expression des mutierten Akt-Enzyms erlaubt.

Projektleitung: Prof. Dr. Christian Mawrin
Förderer: Deutsche Krebshilfe e. V. - 01.04.2019 - 31.03.2022

Definition der Rolle von SMO, KLF4 und TERT Mutationen für die Aggressivität von Meningeomen in vitro und in vivo

The recently detected oncogenic mutations of *SMO*, *KLF4*, and in the *TERT* promoter in a subset of meningiomas, mainly without *NF2*-loss, suggest the existence of *NF2*-independent pathways of meningioma genesis. While mutations of *SMO* and *KLF4* occur more frequently in low-grade meningiomas of special locations (median skull base) or of a single subtype (secretory meningiomas), activating mutations of the *TERT* promoter dominate in tumors of higher WHO grade, which possess a generally higher aggressiveness, including a tendency for brain invasion and early tumor recurrence.
Until now the available data, which link the new oncogenic mutations with relevant biologic features of meningiomas have mainly been derived from the frequency of these mutations in meningioma subtypes. Relevant data for their role in meningioma aggressiveness can only partially be deduced from these studies, i.e. evidences for a relation of *TERT* to higher grades and a significant effect on time to tumor recurrence, without a closer definition of the functional role of *TERT* promoter mutations in meningioma cells. For the other two genes (*SMO*, *KLF4*) only limited information can be drawn from the descriptive studies available so far. Interestingly

recent data provided clues that the presence of *SMO* mutations in low-grade meningiomas promotes early tumor recurrence, while *KLF4* mutations in skull base meningiomas might prevent tumor recurrence.
However, in cooperation with another subproject of a larger scientific cooperation - dedicated to the comparison of these mutations in recurrences vs. primary tumors and in invasive vs non-invasive regions - our subproject will analyze the role of all three mutations for meningioma aggressiveness by direct comparison of mutant vs. wild type genes in genetically engineered cells and xenografts. For this purpose, pairs of syngeneic meningioma cell lines will be constructed with a controlled low-level expression of the genes. These lines will be assayed *in vitro* and *in vivo* for their proliferation rate, cell motility, invasive potential, tumorigenic potency, impact on mouse survival, and susceptibility for targeted therapies including combined irradiation/drug treatment.

5. EIGENE KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE TAGUNGEN UND EXPONATE AUF MESSEN

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie im September 2019 in Magdeburg

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Baldauf, Lisa; Endres, Thomas; Scholz, Johannes; Kirches, Elmar; Ward, Diane M.; Leßmann, Volkmar; Borucki, Katrin; Mawrin, Christian
Mitoferrin-1 is required for brain energy metabolism and hippocampus-dependent memory
Neuroscience letters - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd.713.2019, Art.-Nr. 134521;
[Imp.fact.: 2.173]

Brastianos, Priscilla K.; Galanis, Evanthia; Butowski, Nicholas; Chan, Jason W.; Dunn, Ian F.; Goldbrunner, Roland; Herold-Mende, Christel; Ippen, Franziska M.; Mawrin, Christian; McDermott, Michael W.; Sloan, Andrew; Snyder, James; Tabatabai, Ghazaleh; Tatagiba, Marcos; Tonn, Jörg-Christian; Wen, Patrick Y.; Aldape, Kenneth; Nassiri, Farshad; Zadeh, Gelareh; Jenkinson, Michael D.; Raleigh, David R.
Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas
Neuro-Oncology - Oxford: Oxford Univ. Press, 21.2019, Supplement 1, Seite i18-i31, 14 Seiten;
[Gesehen am 11.07.2019]

Heß, Katharina; Spille, Dorothee; Adeli, Alborz; Sporns, Peter B.; Brokinkel, Caroline; Grauer, Oliver; Mawrin, Christian; Stummer, Walter; Paulus, Werner; Brokinkel, Benjamin Legolas
Brain invasion and the risk of seizures in patients with meningioma
Journal of neurosurgery - Charlottesville, Va.: American Assoc. of Neurological Surgeons, Bd. 130.2019, 3, S. 789-796;

Mawrin, Christian
Molekulare Biologie, Diagnostik und Therapie von Meningeomen
Der Pathologe - Berlin: Springer, Bd. 40.2019, 5, S. 514-518;

Müller, Ulf Joachim; Mawrin, Christian; Frodl, Thomas; Dobrowolny, Henrik; Busse, Stefan Gregor; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Truebner, Kurt; Steiner, Johann
Reduced volumes of the external and internal globus pallidus in male heroin addicts - a postmortem study
European archives of psychiatry and clinical neuroscience- Darmstadt: Steinkopff, 1868, Bd. 269.2019, 3, S. 317-324
[Imp.fact.: 3.617]

Suppiah, Suganth; Nassiri, Farshad; Bi, Wenya Linda; Dunn, Ian F.; Hanemann, Clemens Oliver; Horbinski, Craig M.; Hashizume, Rintaro; James, Charles David; Mawrin, Christian; Noushmehr, Houtan; Perry, Arie; Sahm, Felix; Sloan, Andrew; Deimling, Andreas; Wen, Patrick Y.; Aldape, Kenneth; Zadeh, Gelareh
Molecular and translational advances in meningiomas
Neuro-Oncology - Oxford: Oxford Univ. Press, 21.2019, Supplement 1, Seite i4-i17, 14 Seiten;
[Gesehen am 12.07.2019]

Venkataramani, Varun; Tanev, Dimitar Ivanov; Strahle, Christopher; Studier-Fischer, Alexander; Fankhauser, Laura; Keßler, Tobias; Körber, Christoph; Kardorff, Markus; Ratliff, Miriam; Xie, Ruifan; Horstmann, Heinz; Messer, Mirko; Paik, Sang; Knabbe, Johannes; Sahm, Felix; Kurz, Felix Tobias; Acikgöz, Azer Aylin; Herrmannsdörfer, Frank; Agarwal, Amit; Bergles, Dwight E.; Chalmers, Anthony; Miletic, Hrvoje; Turcan, Sevin; Mawrin, Christian; Hänggi, Daniel; Liu, Hai-Kun; Wick, Wolfgang; Winkler, Frank; Kuner, Thomas
Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression
Nature <London>- London [u.a.]: Nature Publ. Group, Bd. 573.2019, 7775, S. 532-538, insges. 29 S.;
[Gesehen am 30.09.2019]

ABSTRACTS

Hanke, Benjamin; Haybäck, Johannes; Mawrin, Christian
Molekularpathologie von ZNS-Metastasen des Lungenkarzinoms
Der Pathologe - Berlin: Springer, Bd. 40.2019, Suppl. 2, DGP.P2.17, Seite S160-S161;