



INSTITUT FÜR KREBSFORSCHUNG
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Tumor-Organoid

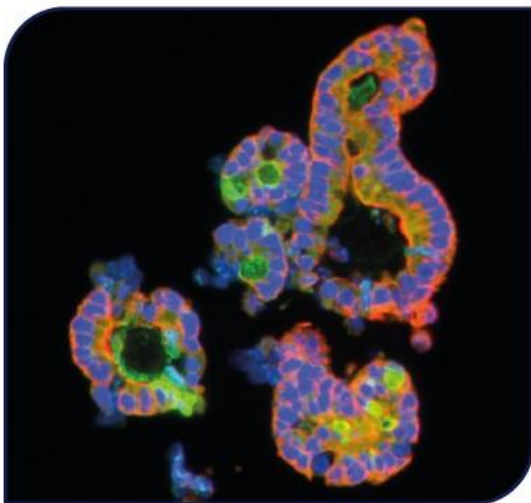
Neue Technologien im Kampf
gegen Darmkrebs

www.meduniwien.ac.at/krebsforschung

In Österreich wird jährlich bei ~ 5.000 Personen die Diagnose Darmkrebs gestellt.

Darmkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten bei Frauen und Männern. Die besten Heilungsaussichten bestehen für Tumoren die frühzeitig erkannt (Vorsorge-Darmspiegelung) und rechtzeitig therapiert werden. Gerade bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien von Darmkrebs sind in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung von neuen Therapiemodalitäten wie zielgerichtete Therapien (Angiogeneseblocker, EGF-R Inhibitoren) verbesserte Ergebnisse erreicht worden. Aber dennoch lassen diese Fortschritte viele ungelöste Probleme und Fragen offen.

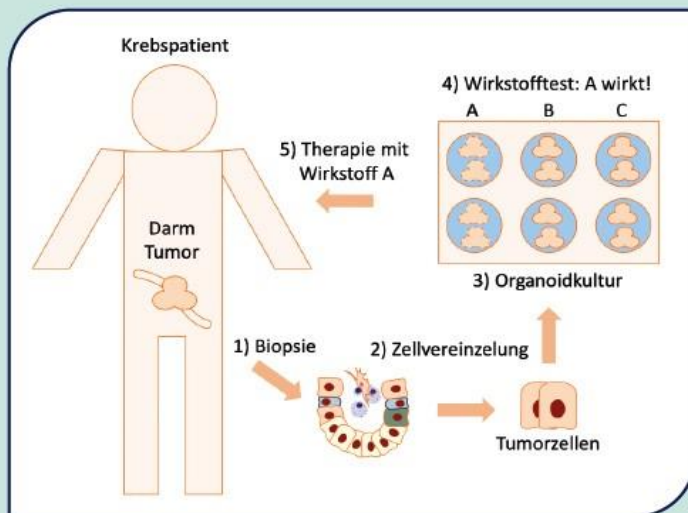
Eine der spannendsten Fragen ist: **Warum nur ein gewisser Prozentsatz von PatientInnen auf bestimmte Therapieformen anspricht während andere keine Wirkung zeigen.** Die Krebsforschung ist heute aufgerufen, individuelle und personalisierte Krebstherapien zu entwickeln, um unnötige (unwirksame) Therapien und deren Nebenwirkungen zu vermeiden. Behandelnde ÄrztInnen sollten bereits zum Zeitpunkt der Therapieplanung vorhersagen können auf welche Therapieformen ein Krebspatient ansprechen wird. Diese Vorhersage ist nicht trivial sondern komplex und erfordert oft komplizierte/aufwendige molekulare Analysen der individuellen Tumorproben. Man versucht hier vor allem **Biomarker** zu identifizieren, die ein Ansprechen auf eine Therapie vorhersagen (beispielsweise reagieren Darmtumore mit eine Mutation im Ras Gen nicht auf EGF-R Inhibitoren).



Darm Organoid in einer 3D Kultur. Mit Hilfe eines Immunfluoreszenzverfahrens wurden spezielle Darmepithelzellen, die Paneth Zellen, grün eingefärbt.

Tumor-Organoid – Entwicklung und Anwendung

KrebsforscherInnen ist mit der Entwicklung einer speziellen Methode zur Kultivierung und Vermehrung von Krebszellen im Reagenzglas in Form von sogenannten **Tumor-Organoiden** ein wichtiger Fortschritt im Sinne der personalisierten Medizin gelungen. Aus Tumorproben des individuellen Patienten ist es möglich eine Art "Minitumore" (Organoid), die nur wenige Millimeter messen, zu züchten und zu vermehren. Die Kulturen spiegeln die morphologischen und genetischen Eigenschaften des Originaltumors wider. Inzwischen wurden zahlreiche solcher Krebs-Organoiden aus Gewebeproben von PatientInnen gewonnen und in flüssigem Stickstoff archiviert. Diese Biobanken bieten den Vorteil gegenüber dem Biopsiematerial, dass bei Bedarf viele Proben zur Verfügung stehen. **Weiters kann die Wirksamkeit von Medikamenten in Tumor-Organoid-Kulturen des individuellen Patienten bzw. der Patientin untersucht werden um wichtige Rückschlüsse auf Effektivität und Resistenz zu ziehen.** Organoiden eignen sich aber auch als Testsysteme für neue Arzneistoffe.



Schema wie Darmkrebs Organoiden hergestellt werden.

Eine Tumorbiose wird in Einzelzellen zerlegt (Schritte 1, 2) die in einer 6-Well Kulturschale zu Organoiden herangezüchtet werden (Schritt 3). Man kann die Organoiden mit verschiedenen Wirkstoffen behandeln (Schritt 4). Wirkstoffe, die das Wachstum der Organoiden hemmen oder die Organoidzellen töten, funktionieren meist bei PatientInnen aus denen die Organoiden stammen (Schritt 5).

Am Institut für Krebsforschung der MedUni Wien möchten mehrere Forschungsteams an der Entwicklung von human-relevanten Tumormodellen für die Krebsforschung und der Etablierung von Tumor-Organoid-Kulturen arbeiten. Die folgenden Untersuchungen sind am Institut für Krebsforschung in Durchführung bzw. in Planung:

A) Methodische Studien und experimentelle Untersuchungen

- 1) Verbesserung der Methode zur Kultivierung von Organoiden aus Normal- und Tumorgewebe.
- 2) Erforschung der Ursachen von unkontrolliertem Wachstum und Entstehung von Metastasen in Zusammenhang mit der Interaktion von Immunzellen.
- 3) Etablierung von organoid-basierten Tumormodellen, die für präklinische Therapiestudien verwendet werden können.

B) Einsatz von Tumor-Organoiden für die personalisierte Therapie

Jedes individuelle Darmkrebs Organoid kann als ein **persönliches, dynamisches Krankheitsmodell** angesehen werden, das einen völlig neuen Zugang für Untersuchungen auf Patientenebene ermöglicht.

- 1) Charakterisierung spezifischer molekularer Merkmale (Biomarker) die Krankheitsverlauf und Therapieansprechen anzeigen.
- 2) In-vitro-Austestung der Empfindlichkeit von Tumor-Organoiden auf verschiedene Krebsmedikamente - Korrelation mit dem Ansprechverhalten jener KrebspatientInnen von denen die Organoiden abstammen.
- 3) Untersuchung von **Therapieresistenzen**, also Mechanismen die am Versagen/Nichtansprechen auf medikamentöse Therapieformen beteiligt sind.



Maria
Sibilia



Gergely
Szakacs



Robert
Eferl

Translation dieser Technologie in die klinische Anwendung

Um Organoid-Modelle für die individuelle Therapie-Vorhersage bei Darmkrebs einsetzen zu können, muss man noch viele offene Fragen klären.

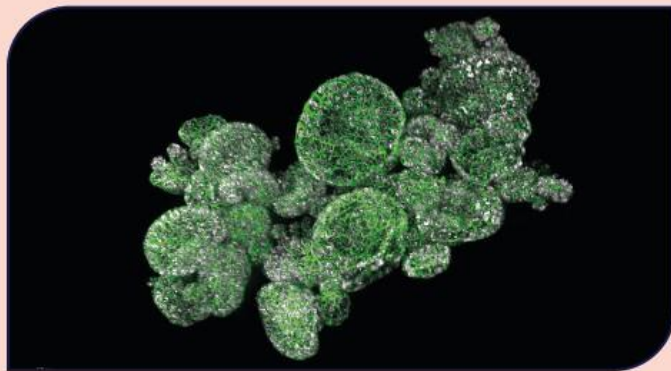
Die Forschungsgruppen von Robert Eferl, Maria Sibia und Gergely Szakacs am Institut für Krebsforschung wollen die Forschungsarbeit an den Organoiden intensivieren und sowohl präklinische in vitro als auch in vivo-Testmodelle entwickeln, um bessere Therapiemöglichkeiten für die PatientInnen zu erproben.

Diese Forschungsarbeiten gelingen aber nur mit hoch-technisierten Geräten, wie den neu entwickelten Plattformen für "organoidbasierte High Throughput Assays", die eine präzise und empfindliche Analyse ermöglichen. Diese innovativen Geräte entsprechen dem modernsten Stand der Technik.

Unser "Wunschgerät" soll sich durch höchste Empfindlichkeit, Auflösung und Geschwindigkeit im Probendurchsatz auszeichnen.

Anforderungen an das Organoid-Analysesystem sollten unter anderem sein:

- die präzise Darstellung von dreidimensionalen Tumormodellen
- hohe Sensitivität und Schnelligkeit bei 3D Assays
- Kombinationsmöglichkeit von Weitfeld- und konfokaler Mikroskopie
- die empfindliche und präzise Analyse von PatientInnenproben



Beispiel für ein Darmkrebsorganoid aus der Forschungsgruppe von Prof. Maria Sibia. Rezeptoren auf der Zelloberfläche sind grün dargestellt.

Neue Technologie – neues Gerät

Hochdurchsatz Organoid-Analysegerät



Welches Gerät für uns das beste sein wird, wird noch geprüft. Daher können wir Ihnen zum jetzigen Zeitpunkt nur eine Skizze präsentieren.

€ 350.000,- wird die Neuanschaffung circa kosten.

Unterstützung kommt von vielen Seiten, doch die Mittel werden für eine schnelle Beschaffung nicht reichen. Bitte helfen Sie heute mit, damit wir rasch mit der neuen Technologie starten können.

JEDER EURO ZÄHLT!

Danke für Ihre Unterstützung.

Kontakt

Institut für Krebsforschung
Medizinische Universität Wien; Borschkegasse 8a, 1090 Wien

www.meduniwien.ac.at/krebsforschung

Spendenkonto: IBAN AT30 2011 1404 1007 0711

Der Schutz Ihrer Daten ist uns ein wichtiges Anliegen. Alle Informationen dazu finden

Sie unter: www.meduniwien.ac.at/datenschutz

Impressum: Ausgabennummer 3/20. Für den Inhalt verantwortlich:

Medizinische Universität Wien; Institut für Krebsforschung

Fotos: © Institut für Krebsforschung, adobestock.com

**IHRE SPENDE IST
STEUERLICH
ABSETZBAR**