

Clara Dingert  
Dr. med.

## **Drug interactions and response in patient-derived colorectal cancer organoids**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Michael Boutros

Darmkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Auch wenn die Überlebenschancen in frühen Stadien gut sind, ist eine Heilung von metastasiertem Darmkrebs oft nicht möglich. Die Standardtherapie umfasst eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil, Oxaliplatin, Irinotecan und als Drittlinientherapie TAS-102. Zusätzlich können der VEGFR-Antikörper Bevacizumab und bei KRAS-Wildtyp-Tumoren auf der linken Seite des Kolons EGFR-Antikörper wie Cetuximab und Panitumumab wirksam sein. Allerdings sind die Behandlungsmöglichkeiten in späten Stadien begrenzt, weshalb neue Therapieoptionen benötigt werden. Zudem sind die gängigen Behandlungen darauf ausgelegt, der Mehrheit einer Patientengruppe zu helfen. Sogenannte Organoide könnten ein nützliches Werkzeug sein, um bessere individuelle Behandlungsmöglichkeiten zu etablieren. Dabei handelt es sich um 3D-Zellkulturen, welche Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen besser repräsentieren können als 2D-Zellkulturen. Sie werden aus Patientenbiopsien gewonnen und behalten die molekularen Eigenschaften ihres Spendertumors. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass Organoide für die Modellierung von Behandlungen, die Entwicklung von lebenden Biobanken und für Medikamentenscreens verwendet werden können.

In dieser Arbeit wurden mehrere Wirkstoff-Screens mit Kombinationen von Wirkstoffen durchgeführt, um synergistisch wirkende Kombinationen zu finden. Die Organoide wurden von Patienten mit kolorektalem Karzinom an der Universitätsklinik Mannheim gewonnen. In einem ersten Screening wurden drei Organoidlinien mit ähnlichen molekularen Eigenschaften mit einer Kombination aus TAS-102 und insgesamt 68 Krebsmedikamenten gescreent. Für die Analyse wurden vier Synergiemodelle einbezogen, Bliss, HSA, Loewe und ZIP. Die Kombination mit dem höchsten Synergie-Score über alle Modelle hinweg war TAS-102 in Kombination mit MK-8776, einem CHK1-Inhibitor, von dem zuvor schon gezeigt wurde, dass er Zellen für Chemotherapeutika sensibilisiert. Bemerkenswert ist, dass bei allen fünf Konzentrationen von TAS-102 in Kombination mit der höchsten Konzentration von MK-8776

Synergieeffekte gezeigt werden konnte. Dies unterstreicht das Potenzial von Kombinations-Screens: Erstens, neue synergistische Kombinationen zu finden und zweitens, Möglichkeiten der Dosisreduktion aufzuzeigen, um Nebenwirkungen zu minimieren. In einem zweiten Screen wurden der mTOR-Inhibitor Everolimus, der STAT3-Inhibitor Napabucasin und der MEK-Inhibitor Trametinib jeweils mit den gleichen 68 Substanzen kombiniert. Dieser Screen wies 12 synergistische Kombinationen auf, mit denen ein Validierungsexperiment mit 12 Organoidlinien durchgeführt wurde. Die einzige Kombination, die über alle Linien hinweg Synergie zeigte, war die Kombination von Trametinib mit dem PI3K-Inhibitor Taselisib. Der Grund, warum keine weiteren Synergien detektiert werden konnten, könnte darauf beruhen, dass einige Kombinationen nur in Organoiden mit bestimmten molekularen Eigenschaften synergistisch wirken. Die Kombination von MEK-Inhibitoren und PI3K-Inhibitoren hat bereits in vorangegangenen Studien synergistische Effekte gezeigt und sollte weiter evaluiert werden.

Ein weiteres Experiment war die Induktion einer Resistenz gegen EGFR-Inhibitoren in zuvor sensitiven Organoidlinien. Trotz sichtbarer Unterschiede in der Morphologie, zeigte ein Vergleich mit einer KRAS-mutierten Organoidlinie keine Resistenz der vorbehandelten Linie. Vergleichbare Experimente mit dem EGFR-Antikörper Panitumumab scheiterten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Synergie-Screens helfen können, neue Kombinationsmöglichkeiten von Medikamenten zu identifizieren, insbesondere im Hinblick auf eine individuelle Behandlung.