

Mini-Tumore zeigen neue Wirkstoffkombinationen gegen Leberkrebs

Leberkrebs ist schwierig zu behandeln, weil sich die Tumore verschiedener Patientinnen und Patienten stark unterscheiden. Forschende der Universität Basel bilden diese Vielfalt in einer Sammlung aus Mini-Tumoren ab, um systematisch nach neuen Behandlungsmöglichkeiten zu suchen. Mithilfe dieser sogenannten Organoide testeten sie mehr als 1600 Wirkstoffe und entwickelten daraus vielversprechende Wirkstoffkombinationen. | *Martina Konantz*

Immuntherapien gegen Leberkrebs haben die Behandlung zwar stark verbessert, sie schlagen jedoch nicht bei allen Patientinnen und Patienten an. Das Problem: Lebertumore können biologisch sehr unterschiedlich sein, etwa abhängig von der Ursache der Erkrankung und den genetischen Veränderungen der Krebszellen. Entsprechend unterschiedlich können sie auf Medikamente reagieren.

Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Markus Heim und Dr. Sandro Nuciforo von der Universität Basel berichtet nun in «Cell Reports» von neuen Anwendungsmöglichkeiten für bereits zugelassene Medikamente sowie von neuen Wirkstoffkombinationen. Eine davon erwies sich auch im Tiermodell als vielversprechend.

Für ihre Untersuchung etablierten die Forschenden eine Sammlung aus 35 unterschiedlichen Organoidlinien der häufigsten Form von Leberkrebs, dem hepatozellulären Karzinom. Dabei handelt es sich um dreidimensionale Gebilde aus lebenden Krebszellen, die wichtige Eigenschaften des ursprünglichen Tumors bewahren. Zwar werden solche Organoid-Sammlungen bei der Suche nach neuen Wirkstoffen bereits genutzt. Das Besondere an der Basler Sammlung ist jedoch, dass viele dieser Mini-Tumoren aus kleinen Gewebeproben stammen, die bei diagnostischen Nadelbiopsien entnommen wurden. Dadurch sind auch fortgeschrittene Tumore vertreten, die in bisherigen Organoid-Sammlungen unterrepräsentiert sind.

«Unsere Sammlung bildet damit unterschiedliche Krankheitsstadien ab, aber auch Lebertumore mit verschiedenen Ursachen», erklärt Sandro Nuciforo, Erstautor der Studie. So lasse sich prüfen, welche Wirkstoffe trotz der grossen biologischen Unterschiede zwischen den Tumoren wirksam sind.

Über 1600 Wirkstoffe durchforstet

In einem ersten automatisierten Screening testete das Team 1642 Substanzen an vier gezielt ausgewählten Leberkrebs-Organoiden. Darunter waren Krebsmedikamente, experimentelle Wirkstoffe und bereits für andere Krankheiten zugelassene Medikamente. Vielversprechende Treffer überprüften die Forschenden anschliessend an einer grösseren Auswahl von Organoiden. Mehrere Therapeutika zeigten eine starke Wirkung gegen die Tumorzellen und könnten deshalb für eine neue Anwendung bei Leberkrebs interessant sein.

Anschliessend suchten die Forschenden gezielt nach Kombinationen von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. «Statt auf eine einzelne Schwachstelle des Tumors zu setzen, kombinieren wir Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen», so Markus Heim. «Dadurch

könnte die Therapie auch dann wirksam bleiben, wenn sich die Schwachstellen von Tumor zu Tumor unterscheiden.»

Einige Zwei- und Dreifachkombinationen wirkten dabei über verschiedene Tumororganoide hinweg stärker als einzelne Medikamente. Bei den Dreifachkombinationen zeigte sich zudem, dass einige deutlich schwächer auf nicht-tumoröse Leberorganoide wirkten als auf die Krebsmodelle, ein Hinweis darauf, dass sich Tumorzellen möglicherweise selektiver angreifen lassen.

Tests im Tiermodell

Eine besonders vielversprechende Kombination aus den Wirkstoffen Regorafenib, Selinexor und Ixazomib untersuchten die Forschenden anschliessend genauer. In Mäusen mit Tumoren, die aus Patientenorganoiden hervorgegangen waren, bremste die Dreifachtherapie das Tumorwachstum stärker als Regorafenib allein und zeigte im untersuchten Modell keine ausgeprägte zusätzliche Toxizität.

Bis zu einer möglichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten sind weitere Untersuchungen notwendig. Organoide bilden beispielsweise Blutgefässe, Immunzellen und andere Bestandteile der Umgebung eines Tumors nur unvollständig ab. Die Studie zeigt, wie sich eine vielfältige Sammlung an Organoiden aus Patientenproben nutzen lässt, um systematisch Wirkstoffe zu testen und daraus Kombinationstherapien zu entwickeln, die trotz der grossen Unterschiede zwischen einzelnen Tumoren wirksam sind.

Originalpublikation

Sandro Nuciforo et al.

[Hepatocellular carcinoma organoids enable drug discovery and combination therapy across heterogeneous tumors](#)

Cell Reports (2026), doi: 10.1016/j.celrep.2026.117895

Weitere Informationen

[Forschungsgruppe Prof. Dr. Markus Heim](#)