

Mit 3D-Zellkulturen gegen Krebsresistenzen

Ein internationales Forschungsteam unter der Co-Leitung der Universität Bern und des Niederländischen Krebsforschungszentrums (NKI) hat 3D-Zellkulturen entwickelt, deren Gene sie gezielt verändern können. So kann untersucht werden, welche Bedeutung einzelne Gene für die Entstehung von Resistenzmechanismen bei Brustkrebs haben. Dieses Wissen könnte die Wirksamkeit neuer gezielter Therapien erhöhen.

Die Resistenz gegen Krebsmedikamente ist die häufigste Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen. Für alle Krebsarten gilt: Es gibt keine ideale Therapie, die bei allen Betroffenen gleich wirksam ist. Idealerweise wird gleich zu Beginn die bestmögliche Therapie angewandt, um die grösste Chance auf Heilung zu erzielen und das Risiko der Resistenzentstehung zu minimieren. Ein wichtiges Ziel der modernen Krebsforschung ist daher die Entwicklung von individuellen Therapien für Krebspatientinnen und -patienten, die sogenannte Präzisionsmedizin. In enger Zusammenarbeit mit dem Netherlands Cancer Institute (NKI) in Amsterdam und dem Hubrecht Institut in Utrecht hat ein Forschungsteam der Universität Bern nun 3D-Zellkulturen (sogenannte Organoide) entwickelt, um Resistenzmechanismen bei Brustkrebs genauer zu untersuchen und so individuelle Therapien zu finden. Die Studie dazu wurde nun in der Fachzeitschrift «Nature Methods» publiziert.

Gezielte Untersuchungen mit der Genschere

Wie kann man herausfinden, welche Therapie am besten geeignet ist für die einzelnen Patientinnen und Patienten? «Uns interessiert, ob wir mit Hilfe von sogenannten Organoiden die Mechanismen der Therapieresistenz besser untersuchen und vorhersagen können», sagt Sven Rottenberg von der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern. Hierzu kultivierten die Forschenden die Tumorzellen in einer dreidimensionalen Matrix mit speziellen Wachstumsfaktoren. Mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas9 können Gene in diesen 3D-Zellkulturen gezielt verändert werden, was eine Untersuchung der Bedeutung dieser Gene für die Resistenzentstehung ermöglicht. Diese Methode bietet einen nützlichen Ansatz, um ein Abbild von Tumoren von einzelnen Patientinnen und Patienten zu generieren, und für dieses dann die optimale Therapie zu finden. Die Hoffnung ist, mit den Organoidkulturen möglichst schnell die beste Therapie in vitro zu finden.

Mögliche Alternative zu Tierversuchen

Im Gegensatz zu herkömmlichen Zellkulturen haben Organoide deutliche Vorteile, erklärt Sven Rottenberg: «Die Methode eröffnet neue Möglichkeiten, da die 3D-Organoide in der Petrischale viel effizienter wachsen und spezielle Merkmale sowie die für Tumore typische Heterogenität der Zellen erhalten bleiben.» Im Gegensatz dazu repräsentieren die wenigen Tumorzellen, die in konventionellen Kulturen gut wachsen, häufig nicht die ursprünglichen Tumorzellen. Mit der neuen Methode könnte in Zukunft auch auf die direkte Transplantation von Tumorfragmenten in Mäuse verzichtet werden. «Dies würde die Anzahl an komplexen Tierversuchen deutlich verringern», ist Rottenberg überzeugt. Er sieht aber auch noch Arbeit vor sich: «In Bezug auf die Therapieantwort sehen wir in unserem Modell, dass nicht alle Organoidkulturen die tatsächliche Therapieantwort in vitro richtig vorhersagen. Bei einigen Tumoren gibt es noch unbekannte Faktoren, welche die Resistenz beeinflussen und die wir mit den jetzigen Organoiden noch nicht ausreichend modellieren können.» Die Forschungsgruppe von Sven Rottenberg arbeitet daran, die bestehenden

Zellkulturbedingungen weiter zu optimieren, um das Puzzle der verschiedenen Resistenzmechanismen zusammenzusetzen.

Unterstützung durch das Europäische Rahmenprogramm Horizon 2020

Sven Rottenberg ist seit August 2014 an der Universität Bern und arbeitet eng mit dem niederländischen Krebsforschungsinstitut in Amsterdam zusammen. Seine Forschung wird unterstützt vom Schweizer Nationalfonds (SNF) und der Niederländischen Krebsliga (KWF). Ausserdem erhielt Rottenberg im letzten Jahr für die Erforschung der Krebstherapieresistenz Unterstützung vom European Research Council (ERC), der exzellente Forschung im Rahmen von Horizon 2020 fördert. Die Schweiz ist seit Anfang 2017 vollständig an Horizon 2020 assoziiert.

Publikationsangaben

Duarte AA, Gogola E, Sachs N, Barazas M, Annunziato S, de Ruiter JR, Velds A, Blatter S, Houthuijzen JM, van de Ven M, Clevers H, Borst P, Jonkers J, Rottenberg S (2017). BRCA-deficient mouse mammary tumor organoids to study cancer-drug resistance. *Nature Methods*, in press. Doi: 10.1038/nmeth.4535

Sachs N, de Ligt J, Kopper O, Gogola E, Bounova G, Weeber F, Balgobind AV, Wind K, Gracanin A, Begthel H, Korving J, van Boxtel R, Duarte AA, Lelieveld D, van Hoeck A, Ernst RF, Blokzijl F, Nijman IJ, Hoogstraat M, van de Ven M, Egan DA, Zinzalla V, Moll J, Boj SF, Voest EE, Wessels L, van Diest PJ, Rottenberg S, Vries RGJ, Cuppen E, Clevers H. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell*, in press. Doi: 10.1016/j.cell.2017.11.010

Kontakt

Prof. Dr. Sven Rottenberg
Institut für Tierpathologie, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern
Telefon +41 31 631 23 95
E-Mail-Adresse sven.rottenberg@vetsuisse.unibe.ch