

Projektzusammenfassung Eva Neumann

Patienten-abgeleitete Mikrotumore zur Untersuchung des Therapieansprechens beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PC) ist der häufigste solide Tumor des Mannes und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland. Trotz bestehender Maßnahmen zur Früherkennung des PC befindet sich ein signifikanter Teil der Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem metastasierten Stadium oder entwickelt dieses im Krankheitsverlauf. Sowohl für das metastasierte, hormonsensible als auch für das metastasierte, kastrationsresistente PC stehen mittlerweile verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Es stellt sich jedoch die Frage, wie Patienten für mögliche Therapieoptionen selektioniert werden können und welche Therapie und Therapiesequenz beim individuellen Patienten ein Ansprechen zeigt. Es fehlen prädiktive klinische und molekulare Marker zur individuellen Therapieselektion. Weiterhin gibt es einen großen Bedarf an präklinischen Modellen, die eine Voraussage der Therapieeffizienz ermöglichen.

Das Forschungsprojekt wird in der Arbeitsgruppe Tumorbologie des Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts der Universität Tübingen (NMI) in Reutlingen unter Leitung von Dr. Christian Schmees durchgeführt. Die Arbeitsgruppe verfügt über langjährige Erfahrung in der Entwicklung klinisch relevanter zellulärer Modellsysteme zum Einsatz in der Wirkstoffentwicklung sowie der Validierung neuer Zielmoleküle für die Behandlung verschiedener Tumorarten. In enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen wurde ein Verfahren zur Herstellung von patientenabgeleiteten Mikrotumoren in Co-Kultur mit autologen Immunzellen für verschiedene Tumorerkrankungen entwickelt und bereits erfolgreich zur Effizienztestung von Standardtherapeutika und Entwicklungssubstanzen eingesetzt. Auf Basis dieser am NMI etablierten Methodik konnten in Vorversuchen erfolgreich und reproduzierbar vitale Mikrotumore auch aus PC-Frischgewebe isoliert werden.

Im Forschungsprojekt soll zunächst die zelluläre Heterogenität sowie der Differenzierungsgrad patientenabgeleiteter PC-Mikrotumore unter Verwendung immunhistochemischer Methoden im Vergleich zum Gewebe des Ausgangstumors charakterisiert werden. Ziel unseres Forschungsvorhabens ist es im weiteren Verlauf zu untersuchen, inwieweit sich Mikrotumore aus PC-Gewebe verschiedener Patienten in ihrer Sensitivität gegenüber Standardtherapeutika unterscheiden und somit ein präklinisches Modellsystem zur Bestimmung der individuellen Therapieeffizienz und Identifizierung

individualisierter Therapieoptionen beim PC darstellen können. Es werden die zelluläre Heterogenität sowie der Aktivierungszustand autologer, tumorinfiltrierender Lymphozyten charakterisiert. Mit Hilfe von Lebendzellmikroskopie und fluoreszenzbasierten Zytotoxizitätsassays wird in Co-Kulturen aus Immunzellen und patientenabgeleiteten Mikrotumoren untersucht, inwieweit Interaktionen von Immun- und Tumorzellen Auswirkungen auf das Therapieansprechen beim PC haben und Ansatzpunkte für alleinige Immun- oder Kombinationstherapien (Immun- und Chemotherapie) bestehen.