Kai Kretzschmar

3.4 Organoidtechnologie in der Krebsforschung[20]

Zusammengefasst und aus dem Englischen übersetzt von Anja Pichl

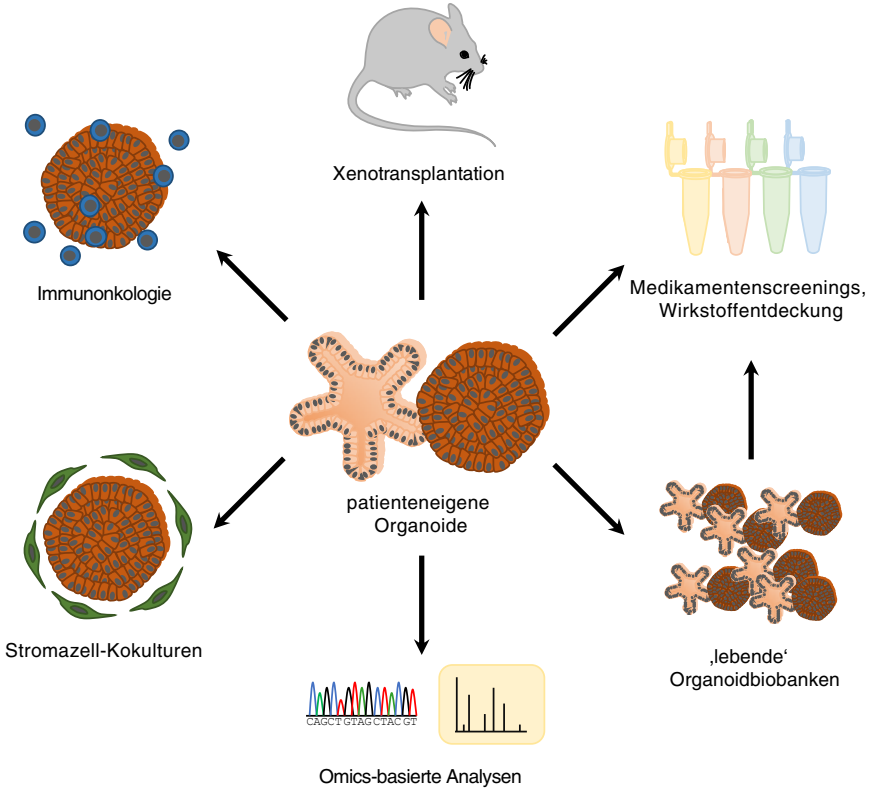
Krebs stellt weiterhin eine der größten Gefährdungen der Lebensqualität mit signifikantem Erkrankungs- und Sterberisiko weltweit dar, trotz außerordentlichen Fortschritts in der Krebsforschung, -prävention, -erkennung und -therapie in den letzten Jahrzehnten. Bei Krebs handelt es sich um eine heterogene Krankheit mit einer breiten Palette an Arten und Subtypen, welche auf Basis ihrer anatomischen Position, ihrer histologischen Erscheinung und ihrer genetischen Ausstattung definiert werden können. Um verbesserte zielgerichtete Therapien zu entwickeln, sind präklinische Modellsysteme essenziell, die die Heterogenität innerhalb und zwischen Tumoren besser erfassen können. Mit der Anwendung von Protokollen zur Erzeugung von Organoiden aus Krebsgewebe hat die Organoidtechnologie neue Möglichkeiten für die Krebsforschung und -therapie eröffnet. Mithilfe von Organoidkulturen auf Basis adulter Stammzellen können verschiedene Aspekte der Tumorentstehung und Metastasenbildung umfassend untersucht werden, darunter die Rolle von Krankheitserregern oder spezifischen Krebsgenen und der zellulären Mikroumgebung. Krebsorganoidkulturen werden zur Erstellung von Biobanken, zur Durchführung von Arzneimittelscreenings sowie in der personalisierten Krebstherapie verwendet (siehe Abbildung 1). Durch den Einbau zellulärer Komponenten der Mikroumgebung des Tumors, wie z. B. Immunzellen, in die Organoidkulturen wird die Technologie jetzt sogar im sich rasch entwickelnden Bereich der Immunonkologie genutzt. Diese Zusammenfassung bietet einen Überblick darüber, wie die Organoidtechnologie derzeit in der Krebsforschung genutzt wird und welche Hindernisse noch zu überwinden sind, damit sie in der Klinik und der Grundlagenforschung zu Krebserkrankungen breiter eingesetzt werden kann.

---

20 Dieser Beitrag ist eine deutsche Zusammenfassung des Review-Artikels „Cancer research using organoid technology“ von Kai Kretzschmar, der 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist und eine umfangreiche Darstellung des wissenschaftlichen Sachstands sowie der aktuellen Literatur zum Thema (Stand Sommer 2020) bietet.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Abbildung 1: Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden in der Krebsforschung



Verwendung von aus Patientenmaterial gewonnenen Organoiden in der Krebsforschung: Aus Patientenmaterial gewonnene (Krebs-)Organoide werden bereits eingesetzt, um „lebende" Organoidbiobanken zu erstellen. Diese werden schon für Screenings und die Wirkstoffentwicklung verwendet. Des Weiteren wurden Organoide schon für die Untersuchung der Heterogenität innerhalb eines Tumors und zwischen verschiedenen Tumoren mittels Analyse von Mutationssignaturen, Genexpressionsprofilen oder Proteomics verwendet. Um Tumorzellinvasivität oder das Metastasierungspotenzial zu testen, können Krebsorganoide in Mäuse transplantiert werden. Schließlich wurden Methoden entwickelt, Zellen der Tumormikroumgebung wie Stromazellen und Immunzellen (für immunonkologische Untersuchungen) mit Krebsorganoiden in Kokulturen zu untersuchen.

3.4.1 Krebsmodelle

Bisherige Modellsysteme wie tierische Krebsmodelle, z. B. gentechnisch veränderte Mausmodelle, haben bedeutende Einsichten in die zellulären und genetischen Grundlagen von Krebs ermöglicht. Ihre Anwendung ist jedoch recht teuer, zeitintensiv

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

und führt aufgrund der wesentlichen Unterschiede zur menschlichen Pathologie und Krebsentstehung häufig nicht zu Therapien. Die Verwendung menschlicher Krebsmodelle wie Krebszelllinien und von Patientinnen und Patienten gewonnene Xenotransplantate (s. u.) ermöglichte es, einige dieser Einschränkungen zu überwinden: Prinzipiell können diese Modelle von einer größeren Patientenkohorte generiert werden und bilden die Verschiedenheit zwischen Tumoren besser ab. Doch auch diese Modelle haben erhebliche Nachteile: So weisen Krebszelllinien in vitro häufig nicht die zelluläre und genetische Heterogenität innerhalb des Tumors in vivo auf. Des Weiteren fehlt den Krebszelllinien die zelluläre Mikroumgebung des Tumors in vivo und in den meisten Fällen gibt es keine passende Zelllinie von normalem Gewebe als Kontrollreferenz. Xenotransplantate werden hergestellt, indem primäres Tumormaterial des Patienten in immunsupprimierte Mäuse (bei denen das körpereigene Immunsystem unterdrückt wurde) transplantiert wird. Sie ermöglichen die spontane Entwicklung von Tumorstroma (unterstützendes Gewebe, das die Nährstoffversorgung des Tumors sicherstellt) muriner Herkunft und die Untersuchung der Metastasenbildung. Während Xenotransplantat-Modelle einige wesentliche Aspekte der Tumoren und ihrer Mikroumgebung wiedergeben, fehlen ihnen jedoch oft Bestandteile des Immunsystems, zudem erfordern sie die Verwendung von Tieren (wodurch sie potenziell mäusespezifische Artefakte[21] generieren können) und sind somit ebenfalls teuer und zeitintensiv.

Eine vielversprechende Alternative zu diesen herkömmlichen Krebsmodellen basiert auf der Entdeckung, dass sich adulte Stammzellen in Zellkultur vermehren und sich spontan selbst zu dreidimensionalen (3-D) organtypischen zellulären Strukturen – sogenannten Organoiden – organisieren, wenn sie in eine hydrogelhaltige extrazelluläre Matrix wie z. B. Matrigel versetzt werden. Eine Schlüsselrolle in der Organoidtechnologie nimmt der Cocktail an Wachstumsfaktoren ein, der zur Zellkultur hinzugegeben wird, je nach Stammzellart, Gewebe und Spezies spezifisch zusammengesetzt ist und so die Entstehung verschiedenster Organoide ermöglicht. Organoide ermöglichen die langfristige Expansion von Stammzellen und ihre spontane Differenzierung in spezialisierte Gewebezellen. Langzeitanalysen legen zudem nahe, dass Organoide auf Basis adulter Stammzellen phänotypisch und genetisch weitgehend stabil bleiben und ihr Herkunftsgewebe widerspiegeln. Vergleichende Mutationsanalysen von Organoid-

21 Ein Artefakt bedeutet im medizinischen Zusammenhang, dass es sich um einen künstlich hergestellten und vom natürlichen Zustand in einer Form abweichenden Gegenstand handelt, die zu Fehleinschätzungen führt, sodass der Untersuchungsgegenstand wissenschaftlich und diagnostisch wertlos ist.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

kulturen, die aus unterschiedlichen murinen und menschlichen Geweben erzeugt wurden, zeigen, dass sich gewebespezifische Mutationssignaturen anhand von Organoiden bestimmen lassen. Darüber hinaus sind Organoidkulturen für eine große Bandbreite an experimentellen Methoden verfügbar, einschließlich der Einzelzelltranskriptomik,[22] der Genomeditierung, Mikroskopieverfahren, Xenotransplantation und Kokultivierung mit anderen Zellarten wie z. B. Immunzellen. Auch auf Basis pluripotenter Stammzellen (embryonaler oder induzierter pluripotenter Stammzellen) können Organoide hergestellt werden, beispielsweise des Gehirns (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5), der Nieren (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6) und der Retina. Da Organoide auf Basis pluripotenter Stammzellen typischerweise phänotypisch und transkriptionell unreif bzw. unterentwickelt bleiben und dementsprechend embryo-artigem Gewebe ähneln, kommen sie nur begrenzt in der Krebsforschung zum Einsatz. Verbesserte Methoden könnten jedoch künftig eine breitere Verwendung von Organoidmodellen auf Basis pluripotenter Stammzellen ermöglichen.

3.4.2 Genotoxische Faktoren und Krebsauslösung

Krebs entsteht in einem mehrstufigen Prozess, bei dem normales Gewebe Mutationen in sogenannten Krebstreibergenen (d. h. Onkogenen und Tumorsuppressorgenen) erwirbt. Die Zellen in unserem Körper werden ständig herausgefordert durch endogene (im Körper selbst enstehende) oder exogene (von außen kommende) genotoxische Faktoren, d. h. Einwirkungen, die die zelluläre DNA beschädigen können. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IACR) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt u. a. physikalische Einwirkungen wie ionisierende Strahlung, karzinogene Chemikalien und bestimmte Arten von Infektionen mit Krankheitserregern zu den exogenen Krebsauslösern. Da epitheliale Organoidkulturen[23] langfristig phänotypisch und genetisch nahezu stabil bleiben, sind sie ein hervorragendes Modellsystem, um das genotoxische Potenzial verschiedener Wirkstoffe zu untersuchen. Im Mausmodell konnte die Eignung von Organoiden zur Testung der Karzinogenität verschiedener Chemikalien bereits gezeigt werden. Weitere Verbesserungen sollten auf die Bewert-

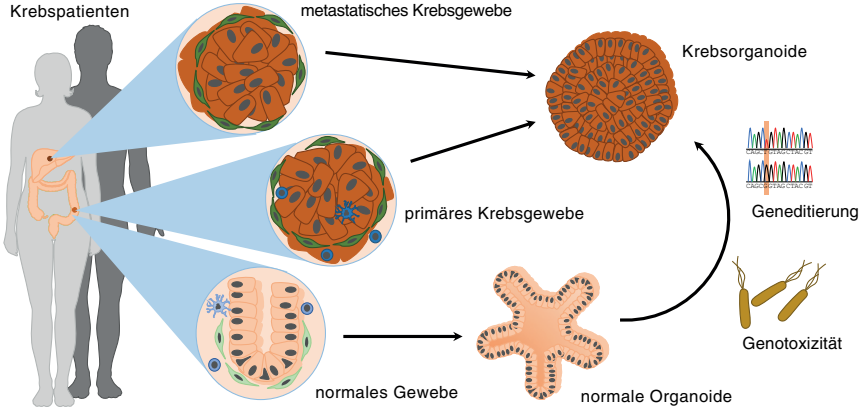
22 Siehe hierzu Walter/Schickl (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Kostenlos abrufbar unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/BBAW_Einzelzellanalyse_A5_PDF-A1-b.pdf [19.05.2020].

23 Epithelzellen bauen das Epithel auf, also die ein- oder mehrzellige Zellschicht, die bei Vielzellern alle inneren und äußeren Körperoberflächen auskleidet und die aus Deckgewebe und Drüsengewebe besteht.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

barkeit des genotoxischen Potenzials von Chemikalien in menschlichen Organoiden gänzlich in vitro abzielen. Organoide ermöglichen zudem die Untersuchung pathogener Infektionen und ihres Beitrags zur Krebsentwicklung. Verschiedene Protokolle der Kokultivierung von Organoiden und Krankheitserregern sind beschrieben worden. So wurden beispielsweise Magenorganoide mit *Helicobacter pylori* kultiviert, einem bekannten, im Magen vorkommenden Erreger, der seit Langem mit der Entstehung von Magenkrebs in Verbindung gebracht wird. Desweiteren untersuchte eine kürzlich erschienene Studie mithilfe der Organoidtechnologie, ob das Mikrobiom direkt zur Tumorentstehung beiträgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit genotoxischen *Escherichia coli (pks E. coli)* kokultivierte Darmorganoide ein höheres Level an DNA-Schäden aufweisen. Die spezifische Mutationssignatur dieser Organoide fand sich auch in einem Teil menschlicher Krebsgenome, hauptsächlich bei Darmkrebs, was darauf hindeutet, dass pathogene Bakterien direkt zur malignen Transformation beitragen könnten. Künftige Fortschritte dürften es möglich machen, die Untersuchung von Organoid-Pathogen-Interaktionen auf weitere Bereiche der Krebsforschung auszudehnen.

Abbildung 2: Gewinnung von Krebsorganoiden



Generierung von Organoiden aus gesundem Gewebe und Krebsgewebe von Patientinnen und Patienten. Krebsorganoide können aus primären oder metastatischem Tumorgewebe gewonnen werden. Patientenspezifische normale Organoide können aus gesundem Gewebe gewonnen werden, welche bei der Krebsresektion mit entfernt wird. Mittels Geneditierens können normale Organoide in karzinogene Krebsorganoide umgewandelt werden. Genotoxische Faktoren, wie pathogene Bakterien, Chemikalien oder ionisierende Strahlung, könnten auch zur malignen Transformation von normalen Organoiden in Kultur beitragen.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

3.4.3 Krebsorganoide und „lebende“ Krebsbiobanken

Die Anpassung der Protokolle zur Herstellung von Organoiden aus adulten Stammzellen ermöglichte es, Krebsorganoide direkt aus Patientenmaterial zu züchten, üblicherweise aus operativ entferntem Gewebe oder aus mit der Biopsienadel entnommenen Gewebeproben (siehe Abbildung 2). Die Herstellung von Krebsorganoidkulturen ist bereits für primäres oder metastatisches Tumorgewebe von Bauchspeicheldrüse, Blase, Brust, Darm, Eierstöcken, Gebärmutter, Leber, Lunge, Magen, Nieren, Prostata und Speiseröhre sowie vom Kopf-Hals-Bereich beschrieben worden. Ein Haupthindernis für die Herstellung reiner Krebsorganoidkulturen ist das Überwachsen bzw. die Kontaminierung mit normalen Epithelzellen. Bei der Herstellung von Krebsorganoidkulturen sollte daher zweierlei berücksichtigt werden: Zum einen wachsen Krebsorganoide häufig langsamer als normale (d. h. gesunde) Organoide aufgrund höherer Raten an Zelltod durch Fehler bei der Zellteilung und andere Auffälligkeiten. Zum anderen gedeihen viele normale Organoidkulturen unter erstaunlich einfachen Wachstumsbedingungen oder erfordern ähnliche Bedingungen wie ihre krebsartigen Gegenstücke. Um reine Krebsorganoidkulturen zu erhalten, sind unterschiedliche Strategien entwickelt worden: So können sie aus Metastasengewebe hergestellt werden, das idealerweise an Stellen entnommen wurde, an denen keine normalen Epithelzellen vorkommen, wie z. B. in den Lymphknoten oder Knochen. Zudem kann durch die Zugabe eines minimalen oder selektiven Mediums das Wachstum normaler Epithelzellen verhindert werden. In Übereinstimmung mit Beobachtungen über Organoide, welche aus normalem Primärmaterial hergestellt wurden, behalten Krebsorganoide histologisch, transkriptionell und genetisch weitgehend die Hauptmerkmale des Ursprungs-Tumorepithels bei. Basierend auf Herstellungsmethoden für Krebsorganoide wurden große Anstrengungen unternommen, um „lebende“ Biobanken von Krebsorganoiden zu erstellen, die von Patientinnen und Patienten stammen, oft mit ihren entsprechenden normalen Pendants (gesunden Proben derselben Gewebeart). Da die Komplexität von Krebs dazu führt, dass die Krebsarten weiter in Subtypen unterteilt werden, ist es wichtig zu beachten, dass die Mehrheit dieser Biobanken Krebsorganoidkulturen enthält, die verschiedene Krebs-Subtypen repräsentieren. Insgesamt werden immer mehr Krebsbiobanken beschrieben. Da jedoch die meisten der bestehenden Gewinnungsmethoden von Krebsorganoiden für epitheliale Karzinome entwickelt wurden, sollte die zukünftige Forschung darauf abzielen, diese Ansätze auf nicht-epitheliale Krebsarten zu erweitern. Erste Gewinnungsmethoden für nicht-epitheliale Krebsorganoide wurden beispielsweise vor Kurzem für das Glioblastom, den häufigsten bösartigen Hirntu-

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

mor und den Rhadoid-Tumor der Nieren, eine seltene Krebsform, die vorwiegend bei Kleinkindern auftritt, beschrieben.

3.4.4 Molekulare Genetik trifft auf Krebsorganoidtechnologie

Für ein besseres Verständnis der Molekulargenetik von Krebs sind Organoidkulturen für zwei einander ergänzende Forschungsansätze verwendet worden: Die erste Strategie ist die Mutationsanalyse von aus Patientenmaterial gewonnenen Krebsorganoiden durch Gesamtgenomsequenzierung, Gesamtexomsequenzierung[24] oder auf Krebs-Genmutationen abzielende Sequenzierung. Die zweite Strategie untersucht die Auswirkungen spezifischer Genmutationen auf die Tumorbildung, indem durch Geneditierung vermutete oder bekannte Krebsgenmutationen entweder in normale Organoide oder Krebsorganoide eingebracht werden.

Krebsorganoide in Biobanken wurden zunächst sequenziert, um zu bestätigen, dass Krebsorganoide die Genetik des Tumorepithels im Großen und Ganzen robust erhalten. Die Mutationsanalyse von Krebsorganoiden aus Biobanken ergab dann, dass sich die einzelnen Krebsorganoidlinien verschiedenen molekularen Subtypen von Krebs zuordnen ließen, was zeigt, dass Krebsorganoide Unterschiede zwischen Tumoren in vitro repräsentieren können. Da normale Organoidkulturen weitgehend genetisch stabil bleiben und Krebsorganoide den genetischen Aufbau des Ursprungskrebses widerspiegeln, erlauben Krebsorganoidkulturen die Untersuchung der klonalen Dynamik[25] innerhalb des Krebses – ein entscheidendes Merkmal der Heterogenität innerhalb eines Tumors und des Ansprechens von Krebs auf die Therapie.

Epitheliale Organoide lassen sich mithilfe verschiedener gentechnischer Methoden wie CRISPR/Cas9 verändern (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Diese Wandlungsfähigkeit („versatility"; siehe Fagan, Kap. 4) ermöglicht die Untersuchung spezifischer Genfunktionen in der Krebsentstehung oder die Modellierung der fortschreitenden Krebsentwicklung anhand von Organoiden. Beispielsweise wurden verschiedene Studien veröffentlicht über die Einführung klassischer Darmkrebs-Treibergenmutationen; ausgehend von normalen, aus gesundem Patientengewebe gewonne-

24 Als Gesamtexom bezeichnet man die Gesamtheit aller Exons einer Zelle. Die Exons sind die Teile der Gene, die die Information für die Herstellung von Proteinen enthalten.

25 Unter klonaler Dynamik versteht man dabei, dass sich innerhalb des Tumors einzelne Zellen mit neuen Mutationen verstärkt vermehren (also Zellklone bilden), wodurch es zu einer Art Mikroevolution im Tumor kommt. Das führt dazu, dass jeder Tumor genetisch einzigartig sein kann, auch wenn Metastasen von demselben Ausgangstumor stammen. Dies hat wiederum Auswirkungen auf den Therapieerfolg, da sich so Resistenzen bilden können.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

nen Darmorganoidkulturen bildeten die Forschungsgruppen zentrale Merkmale des Darmkrebsverlaufs nach.

3.4.5 Personalisierte Krebstherapie

Die Organoidtechnologie findet bereits in der personalisierten Therapie von Mukoviszidose (zystische Fibrose) Anwendung (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2). An Krebsorganoiden aus Biobanken wurden in begrenztem Umfang Wirkstoffscreenings durchgeführt, um die Hemmung des Krebszellwachstums oder die Induktion von Zytotoxizität (Entstehung von Zellschäden bis hin zum Tod der Zellen) zu zeigen. Die Robustheit, Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit der Prüfung auf verschiedene Krebsarten muss jedoch noch weiter untersucht werden, bevor auf Krebsorganoiden basierende Wirkstoffscreenings für Ansätze der personalisierten Medizin eingesetzt werden können. Eine weitere kritische Frage ist, ob alle von Patientinnen und Patienten gewonnenen Krebsorganoide das Potenzial haben, das Ansprechen auf eine Krebstherapie anzuzeigen. Mehrere Studien zielten darauf ab, diese Frage zu klären, indem sie die Auswirkungen von Chemo- oder Chemoradiotherapie auf Krebsorganoide mit klinischen Ergebnissen verglichen. Insgesamt sprechen deren Ergebnisse dafür, dass Krebsorganoide einen signifikanten prädiktiven Wert für das Ansprechen von Patientinnen und Patienten auf Krebsbehandlungen haben könnten. Viele Variablen, einschließlich der Mikroumgebung des Tumors, des Arzneimittelstoffwechsels durch periphere Organe sowie der Toxizität für diese Organe, müssen jedoch noch geklärt werden.

3.4.6 Immunonkologie und die Mikroumgebung des Tumors in vitro

Die Mikroumgebung des Tumors spielt eine entscheidende Rolle bei seiner Entstehung und Entwicklung. Daher ist die Interaktion des Tumors mit seiner Mikroumgebung, z. B. mit Fibroblasten, dem Gefäßsystem und Immunzellen (weißen Blutzellen), ein intensiv beforschtes Kennzeichen von Krebs. So können Krebszellen beispielsweise die umliegenden Endothelzellen zur Bildung von Blutgefäßen stimulieren; zudem können chronische Entzündungen, die durch gewebeinfiltrierende Immunzellen vermittelt werden, Überlebensfaktoren oder Mitogene (Proteine, die die Zellteilung anregen) liefern, die das Tumorwachstum fördern. Andererseits kann eine aktive Immunantwort das Tumorwachstum unterdrücken, sodass die Krebszellen Mittel entwickeln müssen, um eine Zerstörung durch das Immunsystem zu vermeiden. Ein besseres Verständnis des Einflusses der Mikroumgebung des Tumors auf die Dynamik des Tumorwachstums

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ist unerlässlich, um die Krebstherapie weiterzuentwickeln und Behandlungsresistenzen zu minimieren. Die Mikroumgebung des Tumors besteht jedoch aus einem heterogenen Pool von Zellen mit einer Vielzahl von Merkmalen, die das Tumorwachstum fördern oder verhindern können, sodass es sich bei diesem Untersuchungsgegenstand um ein hochkomplexes biologisches System handelt.

Obgleich Krebsorganoidkulturen zelluläre Komponenten der Tumormikroumgebung fehlen, können sie als sehr gutes reduktionistisches In-vitro-Modellsystem dienen, um den Einfluss der Tumormikroumgebung auf das Krebswachstum zu untersuchen. Kürzlich wurden mehrere immun-onkologische Herstellungsverfahren unter Verwendung der Organoidtechnologie entwickelt. So wurden beispielsweise tumorinfiltrierende T-Zellen[26] und Darmorganoide separat expandiert und dann kombiniert, um die T-Zell-vermittelte Organoidabtötung zu untersuchen. Interessanterweise korrelierte das Ausmaß des Zelltods im In-vitro-Kokulturversuch gut mit der Reaktion der Patientinnen und Patienten auf Chemotherapie und die Blockade von sogenannten Immuncheckpoints (eine Form der Krebsimmuntherapie). Abgesehen von Immunzellinfiltraten befassen sich weitere Studien mit der Rolle von Fibroblasten bei der Tumorbildung und -entwicklung. Dazu wurden entsprechend weitere Kokulturmethoden zur Untersuchung der Interaktionen zwischen Krebszellen und ihren mesenchymalen Nischen (also ihrer Mikroumgebung) entwickelt.

3.4.7 Herausforderungen und Ausblick

Für den Einsatz von Organoiden in der Krebstherapie müssen noch einige Herausforderungen bewältigt werden: Auf adulten Stammzellen basierende Organoidmodelle wurden meist aus epithelialen Geweben hergestellt, dementsprechend stehen Organoidkulturen in der Regel nur für epitheliale Krebsarten wie verschiedene Karzinomtypen zur Verfügung. Die bisher einzigen Ausnahmen davon sind die vor Kurzem erstmals beschriebenen erfolgreichen Organoidkulturen des Glioblastoms und des Rhabdoid-Tumors der Nieren. Ein weiterer kritischer Punkt ist die Effizienz, mit der Krebsorganoidkulturen etabliert werden können, sowie die Reinheit der Kulturen, da die Kontamination mit normalen Epithelzellen nach wie vor ein Problem darstellt, das die Herstellung von Organoidkulturen von einigen Primärkarzinomen wie z. B. Prostatakrebs sehr schwierig macht. Um Hochdurchsatzanalysen zu ermöglichen, sind darüber hinaus verbesserte Methoden erforderlich, um den Zeit-, Kosten- und Materi-

26 T-Zellen gehören zu den Lymphozyten und spielen eine wichtige Rolle im menschlichen Immunsystem.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

alaufwand für die Erzeugung von Organoiden zu verringern. Zu den Voraussetzungen für eine personalisierte (Präzisions-)Medizin unter Verwendung von Krebsorganoiden gehören ein besseres Verständnis der klonalen Dynamik von Krebserkrankungen sowie der Rolle zellulärer Komponenten der Tumormikroumgebung. Zwar wurden einige In-vitro-Ansätze entwickelt, um Zellen der Tumormikroumgebung wie Immunzellen und Fibroblasten in die Krebsorganoidkultur einzubinden, doch müssen die bestehenden Methoden weiter verbessert werden. Darüber hinaus müssen Fortschritte bei der Kokultur von Organoiden mit Bakterien noch breiter eingesetzt und weiter erforscht werden. Eine große Herausforderung bleibt die Verwendung (nicht-menschlicher) tierischer Produkte für Organoidkulturen. Neue Ansätze im „Bioengineering" (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3) wie die Entwicklung von Hydrogelen unter Verwendung künstlicher Matrizes (d. h. nicht-tierischen Ursprungs) oder die Verwendung von Alternativen zu konditionierten Medien können helfen, einige dieser Einschränkungen in Zukunft zu überwinden. Robuste Alternativen zur Testung der Invasivität oder des Metastasierungspotenzials von Krebsorganoiden mithilfe von Xenotransplantat-Modellen an der Maus fehlen weiterhin. Die Suche nach geeigneten Ersatzstoffen für solche Modelle sollte in Zukunft gefördert werden. Da zudem beispielsweise „lebende" Krebsbiobanken Gewebe von Patientinnen und Patienten langfristig in Kultur erhalten, müssen in Zukunft ggf. auch ethische Fragen stärker diskutiert werden (siehe Schicktanz, Kap. 6, zu ethischen und Molnár-Gábor, Kap. 8, zu rechtlichen Aspekten).

Die Organoidtechnologie wurde vor etwas mehr als zehn Jahren entwickelt. Ihr rascher Einsatz durch zahlreiche Forschungsgruppen weltweit führte zu vielen Durchbrüchen auf dem Gebiet der Zell- und Entwicklungsbiologie, aber auch in der präklinischen Forschung. Die Anwendung der Organoidtechnologie in der Krebsgrundlagenforschung hat viele neue experimentelle Modelle geliefert und zu einer Vielzahl neuer Entdeckungen geführt. Mit der Einrichtung lebender Biobanken von Krebsorganoiden ergeben sich neue Möglichkeiten für die breitere Erprobung und Entwicklung von Krebsmedikamenten sowie für die bessere Stratifizierung von Krebspatientenkohorten. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit, der robusten Fähigkeit, In-vivo-Situationen zu modellieren, und den sich schnell entwickelnden Anwendungsmöglichkeiten wird erwartet, dass die Organoidtechnologie auch in Zukunft eine bedeutende Rolle in der Krebsforschung und der klinischen Krebstherapie spielen wird.

https://doi.org/10.5771/9783748908326-106, am 12.10.2024, 10:23:48
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb