



Optimierung der individualisierten Therapie des CRCs mit Sekundärresistenz unter anti- EGFR Therapie (Colon-Resist-Net)

Ursachen des krebsassoziierten Todes. Durch die Hinzunahme der zielgerichteten Therapie mittels monoklonaler, gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichteten Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) konnten erhebliche Fortschritte im progressionsfreien und im Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem KRK erzielt werden. Leider entwickeln alle Patienten, die initial auf eine anti-EGFR Therapie ansprechen, im Laufe der Therapie eine sogenannte Sekundärresistenzen, d.h. der Tumor, der anfänglich auf die Therapie angesprochen hat, spricht im Verlauf der Therapie nicht mehr an.

Ziel des Colon-Resist-Net Verbundprojekts, das im Rahmen des Translationalen Onkologieprogramms der Deutschen Krebshilfe gefördert wird, ist es daher, die zielgerichtete Therapie des KRK in der Sekundärresistenz unter anti-EGFR Therapie zu optimieren. Hierfür soll von Patienten mit Dickdarmkrebs ein individuelles, d.h. für jeden Patienten spezifisches Tiermodell etabliert werden, indem der jeweilige Tumor des Patienten auf immundefekte Mäuse übertragen wird. In diesem patienten-abgeleiteten Xenograft (PDX) oder Avatarmodell sollen anschließend durch chronische Therapie der Tiere mit einem anti-EGFR Antikörper, die PDX-Tumore der jeweiligen Patienten in die Sekundärresistenz getrieben werden. Durch eingehende molekulargenetische Untersuchungen sollen im nächsten Schritt die Ursachen der Sekundärresistenz der individuellen PDX-Tumore aufgedeckt werden. Basierend auf diesen Daten sollen mögliche Therapien, die die Sekundärresistenz adressieren identifiziert und im PDX Modell der Patienten auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Entwickelt ein Patient, für den „parallel“ ein Sekundärresistenz-Tiermodell etabliert werden konnte, im Verlauf unter anti-EGFR Therapie eine Sekundärresistenz, so werden zunächst die im entsprechenden PDX-Tumor des Patienten identifizierten molekularen Resistenzmechanismen, mit den Resistenzmechanismen, die der Tumor des Patienten entwickelte, verglichen und in der Folge für übereinstimmende Resistenzmechanismen aus den Therapiedaten des PDX-Modells ein individueller Therapievorschlag für den Patienten mit anti-EGFR Sekundärresistenz entwickelt. Ziel des Projekts ist es somit zu klären, in wieweit PDX-Modelle in der Lage sind, die anti-EGFR Sekundärresistenz, wie sie sich im Patienten entwickeln wird, abzubilden, und ob PDX-Tumore ein effektiver Ansatz darstellen, die individualisierte Therapie für Patienten zu optimieren. Schließlich soll geklärt werden, ob der molekulare Datensatz, der in diesen Versuchen erhoben wird, dafür eingesetzt werden kann, ein bioinformatisches Modell zur Vorhersage der Sekundärresistenzursachen und der daraus resultierenden Therapiemöglichkeiten zu etablieren, so dass idealerweise zukünftig auf Tierversuche verzichtet werden kann.

Ablauf:

Im Rahmen der Studie soll von CRC Patienten frisches Tumormaterial gewonnen werden, mit Hilfe dessen *in vivo* im patientenabgeleiteten Tumormodell (hier Xenograft-System) eine Resistenz gegen Cetuximab induziert und die Resistenzmechanismen werden sollen. Aus diesen Daten soll Patienten im Falle des Versagens einer Cetuximabtherapie individuelle Heilkonzepte angeboten werden.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit einem kolorektalen Tumor vor Operation
- Patienten ohne vorherige Chemotherapie
- UICC II/III und IV