

# Individuelle Behandlungen für Krebspatienten und Aufspüren von Krebswachstumsstellen

## Projekt

*Prof. Dr. med. Chantal Pauli*

RAS-Proteine gehören zu den wichtigsten Mitgliedern des MAPK-Signalweges, einer Signalkaskade, die bei Zellwachstum und -überleben eine wichtige Rolle spielt. Veränderte RAS-Gene (*HRAS*, *KRAS* und *NRAS*) sind die am häufigsten mutierte Genfamilie bei menschlichen Krebserkrankungen, wobei *KRAS* für die Entwicklung von etwa 35% der Lungenadenokarzinome, bis zu 50% der Darmkrebse und sogar bis zu 95% der Pankreaskarzinome verantwortlich ist. Trotz intensiver Forschung bleibt die wirksame Hemmung von mutiertem *KRAS* eine bedeutende Hürde in der Krebsbekämpfung. Die kürzliche Entwicklung von *KRAS*<sup>G12C</sup>-spezifischen Medikamenten hat zu wichtigen Erkenntnissen über diese spezifische Variante geführt. Der klinische Erfolg dieser Wirkstoffe ist aber sehr begrenzt und es wurde bereits über erste Resistenzmutationen berichtet. Da die Bemühungen zur Hemmung von *KRAS* erfolglos blieben, konzentriert sich die Forschung nun auf die Hemmung von MEK1/2, einem Regulator, der dem MAPK-Signalweg nachgeschaltet ist. Da aber bereits die ersten Resistenzmechanismen auftauchen, bleibt die Vorstellung bestehen, dass Tumoren mit einer *KRAS*-Mutation unbezwingbar sind. Neue Strategien zur Identifizierung von Krebsvulnerabilitäten sind deshalb dringend erforderlich.

Im Zeitalter der Präzisionsmedizin sind sowohl für Kliniker als auch für Patienten Strategien zur Bestätigung der therapeutischen Wirksamkeit und zur Identifizierung zusätzlicher Behandlungsoptionen unabdingbar geworden. Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. med. Chantal Pauli befasst sich am Institut für Pathologie und Molekularpathologie des Universitätsspitals Zürich mit funktionaler Tumorpathologie. Sie hat eine Plattform entwickelt, die die genetischen Merkmale individueller Patiententumoren mit der funktionellen Prüfung von aus Patienten stammenden Tumororganoiden verbindet. Das übergeordnete Ziel ist die Benutzung eines Screenings krebsrelevanter Medikamente zur Identifizierung wirksamer therapeutischer Strategien für jeden einzelnen Patienten. Mit Hilfe dieses Ansatzes konnte eine neue synergetische Wirkstoffkombination, bestehend aus einem MEK-Inhibitor und einem Purinanalogue, identifiziert werden. Interessanterweise wurde diese Synergie nicht in sämtlichen Tumororganoiden beobachtet, sondern nur in denjenigen, die eine Mutation im MAPK-Signalweg aufwiesen.

In diesem Projekt wird ebenfalls das therapeutische Potential der identifizierten Medikamentenkombination in einer grösseren Kohorte von aus Patienten stammenden Tumororganoiden untersucht. Dies soll zum Verständnis der genetischen Eigenschaften, die für die Vulnerabilität gewisser Tumoren verantwortlich sind, beitragen. Da inzwischen Resistenzmechanismen gegen *KRAS*<sup>G12C</sup> auf dem Vormarsch sind, beabsichtigen wir zu untersuchen, ob unsere Kombination in der Lage ist, die Resistenzmechanismen zu umgehen und die Überlebensfähigkeit des Tumors zu beeinflussen. In einem letzten Schritt möchten wir Patienten identifizieren, die womöglich von dieser synergetischen Wirkstoffkombination profitieren könnten, und die Mechanismen der Empfindlichkeit oder Resistenz der Patienten in Bezug auf das Medikament aufklären.