

## **Abstract Book der Poster**

zum Leibniz-Forum

# **Möglichkeiten, Grenzen und Perspektiven der individualisierten Medizin am Beispiel der Onkologie**

**Berlin – Buch am 10. März 2016**

---

### **Patient derived tumor models - can they help to personalize cancer treatment?**

Diana Behrens, Annika Wulf-Goldenberg, Maxine Silvestrov, Alesandra Silvestri, Christian Regenbrecht, Jens Hoffmann

EPO – Experimental Oncology & Pharmacology Berlin-Buch GmbH,  
CPO – Cellular Phenomics & Oncology Berlin-Buch GmbH,  
Robert-Roessle-Str. 10, 13125 Berlin, Germany

Patient derived xenografts (PDX or Avatars) are preclinical models for which clinical relevance has been described in many preclinical experiments. Several drug sensitivity screenings revealed an individual response to standard of care treatments comparable to historical data from clinical trials. Recently, preclinical phase II studies with up to 1000 PDX models have demonstrated a strong correlation between tumor biology and treatment response.

In the past years several new targeted therapies with a corresponding biomarker have been successfully introduced in oncology. Nevertheless, frequently observed treatment resistance caused by inherent genetic and cellular heterogeneity of advanced cancer calls for more intensified efforts to individualize treatment and to identify clinically useful drug-specific predictors for treatment response.

As it is now generally accepted that tailored treatment approaches, including specific schedules or combinations, can improve the therapeutic outcome for target-specific compounds and chemotherapy, cancer care needs, next to “established treatment guidelines”, support from integrative translational research. The implementation of such approaches, starting already during diagnosis and surgery can help to establish a rationale for an individual treatment out from the numerous possible options.

Drug response in clinical trials with advanced cancer patients can frequently not be correlated with mutations, gene expression or other molecular markers as tissue samples are hardly repeatedly available. The development of personalized response predictors therefore still depend on the availability of surrogate models like PDX. Comprehensive studies that correlate pharmacodynamic data from PDX with systematic molecular tumor tissue characterization have improved our understanding of the disease and helped to design diagnostic procedures allowing optimal therapy

for individual patients. These wet lab data together with molecular signatures are used for in silico modeling to identify new predictors for tailored therapies.

While PDX have demonstrated their value for identification and validation of predictive signatures, a benefit for individual treatment prediction is currently under evaluation. A larger implementation of PDX studies in personal therapy planning is still restricted by several factors – the time for development of such models, high costs, and the limited take rates which are especially for breast cancer still challenging. However humanization of the mouse models is currently under evaluation to improve take rates and help to overcome some of the limitations. As we found that engraftment rates of PDX tumors were strongly correlated with advanced stage of the patient tumor, these models could especially be of value for improving and personalizing treatment of advanced disease. Furthermore PDX provide an exceptionally broad basis for translational research and the development of targeted therapies in the future.

## **Inhibitoren der Ena/VASP EVH1 Domänen hemmen Motilität und Chemotaxis invasiver Krebszellen**

Matthias Mueller<sup>1</sup>, Matthias Barone<sup>1</sup>, Robert Opitz<sup>1</sup>, H.-G. Schmalz<sup>2</sup>, R. Kühne<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie

<sup>2</sup>Universität zu Köln, Inst. für Organische Synthese

Die Metastasierung ist die hauptsächliche Todesursache bei Krebserkrankungen. Um Metastasen bilden zu können, müssen Tumorzellen erfolgreich eine Reihe diskreter Prozesse beginnend der Ablösung aus dem Zellverband des Primärtumors über die Zellmigration und Invasion, die Intravasion, Extravasion und das Wachstum des sekundären Tumors bewältigen. Dieser hoch komplexe Prozess ist in entscheidender Weise an die Fähigkeit invasiver Krebszellen zur Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts gebunden, die Voraussetzung der gerichteten Zellmotilität ist. Die Synthese des filamentösen Aktins (F-Aktin) erfolgt durch Arp2/3 (Nukleation, F-Aktin-Verzweigung), die Formine (Nukleation und Elongation) sowie die Ena/VASP-Proteine (Elongation). Alle Ena/VASP-Proteine verfügen über eine N-terminale EVH1-Domäne, die spezifisch an FPxxP-Motive anderer Proteine bindet und auf diese Weise für die zelluläre Lokalisation von Ena/VASP-Proteinen an fokale Adhäsionen, die Leitfront der Lamellipodien und in die Spitzen der Filopodien verantwortlich ist. Basierend auf einer Kombination von uns entwickelter Sekundärstruktur-mimetischer Bausteine ist es uns erstmalig gelungen, hoch-selektive, zell-permeable und nicht-peptidische Inhibitoren der Ena/VASP-EVH1 Domänen zu synthetisieren. Wir fanden, dass diese Verbindungen die Wechselwirkungen von Ena/VASP-Proteinen mit bereits bekannten Partnern wie z.B. Zyxin oder Lamellipodin konzentrationsabhängig inhibieren konnten. Immunofluoreszenzstudien ergaben, dass die Inhibitoren bei colorektalen Krebszellen HCT 116 zur signifikanten Reduktion von Stressfasern und zur Delokalisation von VASP aus den fokalen Adhäsionen führte. Bei invasiven Brustkrebszellen MDA MB 231 konnte durch die Inhibitoren die Verdrängung von VASP aus der Leitfront beobachtet werden. Im Boyden-Chamber Invasionsassay bewirkten die Inhibitoren eine signifikante Reduktion der Zellmigration. Die Bewegungsanalyse Inhibitor-behandelter MDA MB 231 Zellen unter Benutzung eines FBS-Gradienten zeigte die konzentrationsabhängige Hemmung der Chemotaxis und der Zellmotilität.

## **Personalisierte Medizin: Keine Therapie ohne Nutzen**

*Die Initiative für personalisierte Diagnostik und Medizin (PARMENIDes) setzt Vision um*

D. Roggenbuck\*, C. Fritz\*, A. Kopacek\*\*, F. Adams\*\*

\*Medipan GmbH, \*\*DiagnostikNet-BB e.V.

Die personalisierte Medizin ist zu einem unaufhaltsamen Trend geworden mit dem Ziel, die Effektivität der medizinischen Behandlung zu steigern, Nebenwirkungen zu vermindern oder ganz zu vermeiden und damit die Therapie-Effizienz zu erhöhen und Kosten zu reduzieren. In-Vitro-Diagnostika sind dabei der Schlüssel zur erfolgreichen Umsetzung. Die personalisierte Medizin wirft allerdings ganz neue Fragen auf und bringt Bedarfe hervor, die eine Branche allein nicht mehr beantworten und befriedigen kann. Auch die Ansprüche an die Leistungsfähigkeit diagnostischer Testsysteme zur individualisierten Medizin steigen stetig an. Angemessen begegnen lässt sich dem nur durch hohe Individualkompetenzen in einem Netzwerk verschiedener, branchenübergreifender Partner: Der Biomarkerforschung in den Hochschulen und Kliniken mit verschiedenen Fachgebieten, der technologischen Plattformen zur Detektion von Biomarkern in den Unternehmen und F&E-Einrichtungen, der Validierung der Biomarker in klinischen Studien gemeinsam mit allen Entwicklungspartnern und Kliniken. Neue Strategien für marktfähige und nutzbringende diagnostische Innovationen zu entwickeln, um so das Konzept der personalisierten Medizin voranzutreiben und umzusetzen, ist das erklärte Ziel der Initiative für personalisierte Diagnostik und Medizin (PARMENIDes). In dem vom BMBF mit einer Million Euro geförderten Verbund haben sich kleine und mittelständische Diagnostik-Unternehmen mit Forschungsinstituten, medizinischen Laboren und Ärzten aus verschiedenen Fachgebieten zusammengeschlossen, um die Vision „Keine Therapie ohne Nutzen“ in die Praxis umzusetzen. Auch Kostenträger sind eingebunden. Die Initiative wird vom Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V. (DiagnostikNet-BB) koordiniert, involviert aber Partner aus der gesamten Bundesrepublik. Am Beispiel eines im Rahmen eines PARMENIDes-Verbundprojektes neu entwickelten automatischen Screeningsystems für den erstmaligen Einsatz in der standardisierten Bestimmung von Resistenzen gegen Zytostatika bei onkologischen Patienten soll erläutert werden, wie erfolgreiche Vernetzung die Umsetzung der personalisierten Medizin vorantreibt.

## **Novel MRI approaches for personalized diagnostic imaging**

Leif Schröder

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ein etabliertes Verfahren in der onkologischen Diagnostik. Gleichwohl hat sie derzeit noch erhebliche Limitationen bei der Früherkennung und detaillierten Charakterisierung von Tumoren. Die wohl größte Herausforderung für die MRT ist die geringe Sensitivität sowie die Nichtverfügbarkeit von Kontrastmitteln, die über ein spezifisches Signal die Unterscheidung von gesundem und krankhaftem Gewebe aufgrund molekularer Marker erlauben. Die signifikante Verbesserung und Entwicklung von neuartigen MRT-Diagnoseverfahren wird zweifellos enorme Fortschritte im wachsenden Bereich der "Präzisionsmedizin" nach sich ziehen, um so die therapeutische Wirkungen zu maximieren und gleichzeitig das Risiko eines Nicht-Ansprechens oder negativer Nebenwirkungen zu minimieren.

Am FMP wird daher ein neuartiger, auf modernen chemischen und physikalischen Methoden beruhender Ansatz verfolgt. Dabei wurde ein MRT-Biosensor entwickelt, der mittels einer hochselektiven chemische Reaktion auf Sialinsäure auf Zelloberflächen abzielt. Sialinsäure-Reste können als Marker für Tumorgewebe herangezogen werden und erlauben es, die onkologische Diagnostik in Zukunft zu optimieren. Die gemeinsamen Anstrengungen zweier Arbeitsgruppen aus der chemischen Biologie und der Biophysik haben kürzlich den Nachweis kleiner Konzentrationsunterschiede der Ziel-Moleküle mit etwa 1000-fach höherer Empfindlichkeit als bei konventionellen Kontrastmitteln ermöglicht. Dieser neue Ansatz der Präzisions-Diagnostik ist minimal-invasiv und macht kleinere Änderungen im Stoffwechsel zugänglich, um nun eine ganze Reihe von anspruchsvollen Biomarkern zu adressieren, die zuvor für die MRT nicht zugänglich waren.

## **Tub-tag<sup>®</sup> labeling: Effiziente Synthese von Antibody-Drug-Conjugates der nächsten Generation**

Dominik Schumacher<sup>a,b</sup>, Jonas Helma<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Leibniz Institut für Molekulare Pharmakologie, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin, Germany; <sup>b</sup>Humboldt-Universität zu Berlin, Brook Taylor Str. 2, 12489 Berlin, Germany; <sup>c</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Biozentrum, Großhadernerstraße 2, 82152 Planegg-Martinsried, Germany

Chemotherapie ist bis heute die dominante Behandlungsmethode bei vielen Krebserkrankungen. Der Nachteil besteht darin, dass die eingesetzten Zellgifte ihre Wirkung unspezifisch im gesamten Organismus entfalten und somit großen Schaden anrichten. Abhilfe könnten sogenannte Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) verschaffen: Hier wird der toxische Wirkstoff an einen tumorspezifischen Antikörper gekoppelt und somit exklusiv am Ort des Geschehens – dem Tumor – abgeliefert. Um die Wirksamkeit dieses neuen Ansatzes entscheidend zu verbessern, ist es notwendig, die Wirkstoffmoleküle an definierten Stellen des Antikörpermoleküls zu verankern. Die neu entwickelte Tub-tag<sup>®</sup> Technologie erlaubt genau diesen Schritt bei der ADC-Herstellung in bisher unerreichter Genauigkeit und Effizienz. Diese Technik könnte somit einen wichtigen Beitrag leisten, um Krebserkrankungen zukünftig mit noch größerer Präzision, Wirksamkeit und Sicherheit zum Wohle des Patienten behandeln zu können.

