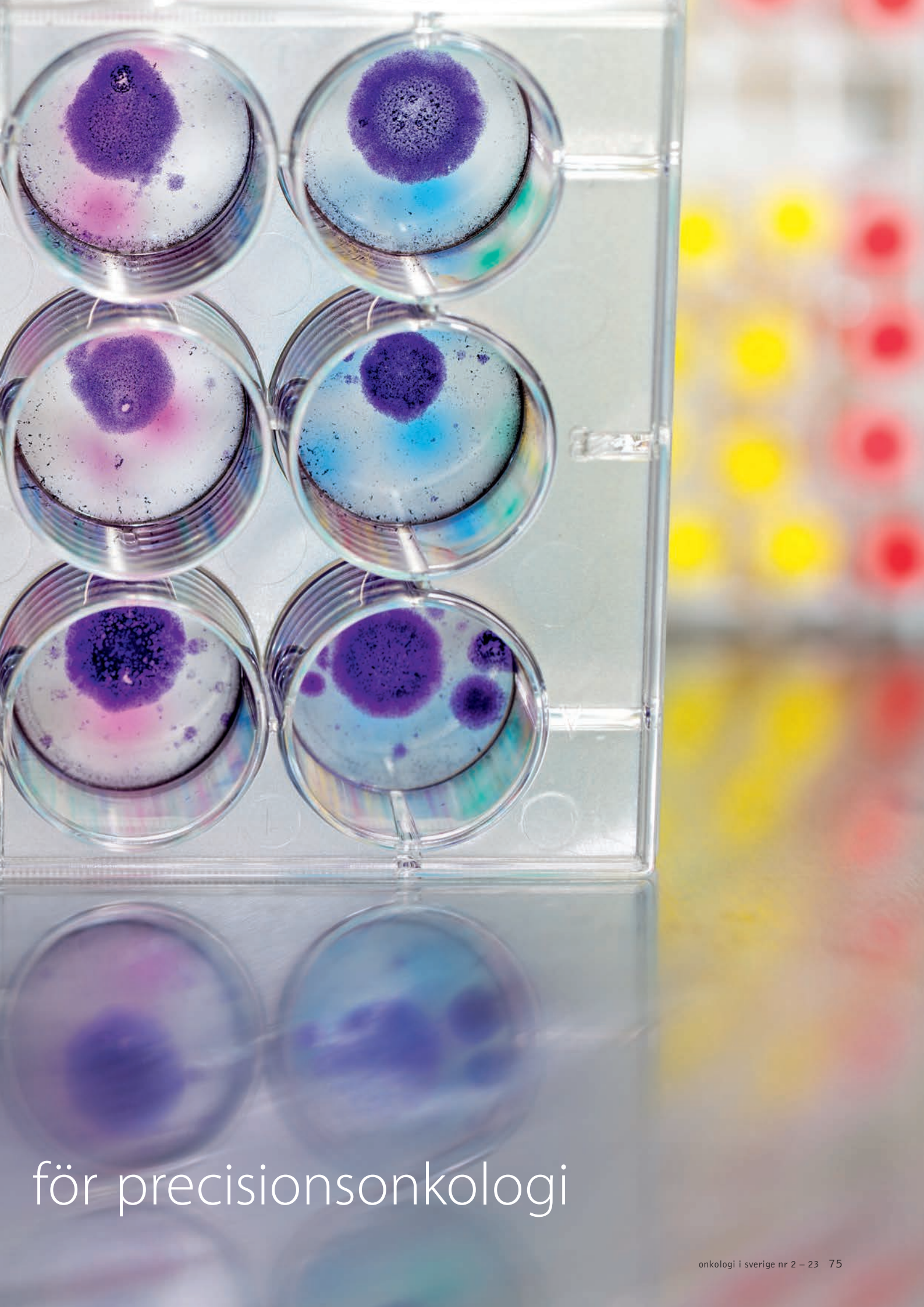


*Ny metod hittar rätt behandling vid*

# **bröstcancer**

– patient-deriverade organoider



för precisionsonkologi

Forskare vid Karolinska Institutet har utvecklat en metod som ska kunna förutsäga om en patient med bröstcancer kommer att ha nytta av en viss behandling eller inte. Den cellbaserade metoden har testats på patienter med lovande resultat, enligt en studie som publicerats i PNAS.

Den metod KI-forskarna har utvecklat bygger på att isolera och odla inte bara tumörceller utan även så kallade stödjeceller från patienter med bröstcancer. Därefter testas cancerbehandlingar i olika koncentrationer på de odlade cellerna för att se hur känsliga de är mot läkemedlen.

”Det behövs större bekräftande studier, men vi ser att konceptet fungerar”, skriver här **Johan Hartman**, professor vid Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, och studiens sisteförfattare.

**P**recisionsmedicin förknippas ofta med genomik, en metod som med hjälp av DNA-sekvensering kan identifiera tumörspecifika genförändringar. Resultaten kan vidare fungera som mål för riktade terapier genom att användas som behandlingsprediktiva biomarkörer.

När sekvensering används i rutinsjukvården handlar det i princip uteslutande om begränsade genpaneler och inte helgenomsekvensering eller hela det proteinkodande genomet. Dessutom är databearbetning fortfarande en flaskhals vilket kräver ett manuellt arbete i flera steg.

För vissa cancerformer, som exempelvis lungcancer, utgör en begränsad panelsekvensering en viktig del i den diagnostiska beslutsprocessen med flera tillgängliga DNA-inriktade terapier för patienterna som resultat. Men för andra vanliga cancerformer som bröstcancer och kolorektalcancer finns mycket få behandlingsbara genförändringar. Istället ligger proteiner som biomarkörer till grund för flertalet av dessa terapier<sup>1</sup>.

För en bättre behandling av dessa cancerformer finns därmed ett behov av att utveckla fler målinriktade terapier som framför allt slår mot avgörande signalvägar i cancercellen, vilket belyser vikten av fortsatt forskning inom området. Idag vet vi att tumörcellerna har ett invecklat samband med stödjeceller (fibroblaster, immunceller och endotelceller) i den friska vävnaden. Stödjecellerna har förmågan att både hämma och stimulera tumörutveckling och metastasering. För att förstå hur tumörcellerna kommer att reagera på olika terapier måste vi studera dem så nära sin kliniska miljö som möjligt. Det är anledningen till att olika modellsystem, däribland musmodeller, ofta används för att undersöka tumörbiologin. Musmodeller är däremot inte praktiskt möjliga att använda för att förutsäga den enskilda patientens respons för specifika cancerterapier.

För att studera tumörcellerna och deras respons till olika cancerterapier på ett effektivt och verklighetstroget sätt har vi utvecklat ett system baserat på tumörcellsorganoider<sup>2</sup>. Systemet kallas för heltumörkulturer (WTC) och innebär att tumörceller från en patient tillåts växa i nära anslutning till

stödjeceller i en laboratoriemiljö. Med hjälp av mikroskopibedomning och olika typer av sekvenseringar har vi bekräftat att cellerna i heltumörkulturer upprätthåller samma fenotyp och genotyp som hos patienten.

I studien isolerades tumörcellsorganoider från över 100 bröstcancerpatienter och fördelades maskinellt i mikrobrunnspeltor där varje brunn preparerades med olika läkemedelsmolekyler i olika koncentrationer. Vi har utvecklat en ny typ av algoritm, kallad drug sensitivity score (DSS), för att beräkna tumörcellernas känslighet för en viss läkemedelskoncentration baserat på cellernas metabolism.

Med metoden har vi kunnat visa att vissa grupper av bröstcancertumörer uppvisar både likartade behandlingssvar och likvärdiga läkemedelseffekter på tumörernas signalvägar. Intressant nog har vi även kunnat demonstrera att det inom större tumörer finns geografiska skillnader i terapirespons. Det tyder på att det inom tumörer finns en heterogenitet på både genotypisk och fenotypisk nivå.

Nästa steg i studien var att applicera konceptet på patienter. Tumörcellsorganoider/WTC isolerades från färsk preoperativa biopsier hos patienter som genomgår preoperativ (neoadjuvant) cancerbehandling. Samma behandling som patienten erhöll tillfördes även organoiderna. Därefter jämfördes röntgenbilder under behandling och tumörens histopatologiska respons efter operation mot organoidernas respons (DSS). Resultaten visade på att respons för både Epirubicin och HER2-riktade terapier gick att förutsäga genom ex vivo-modellen.

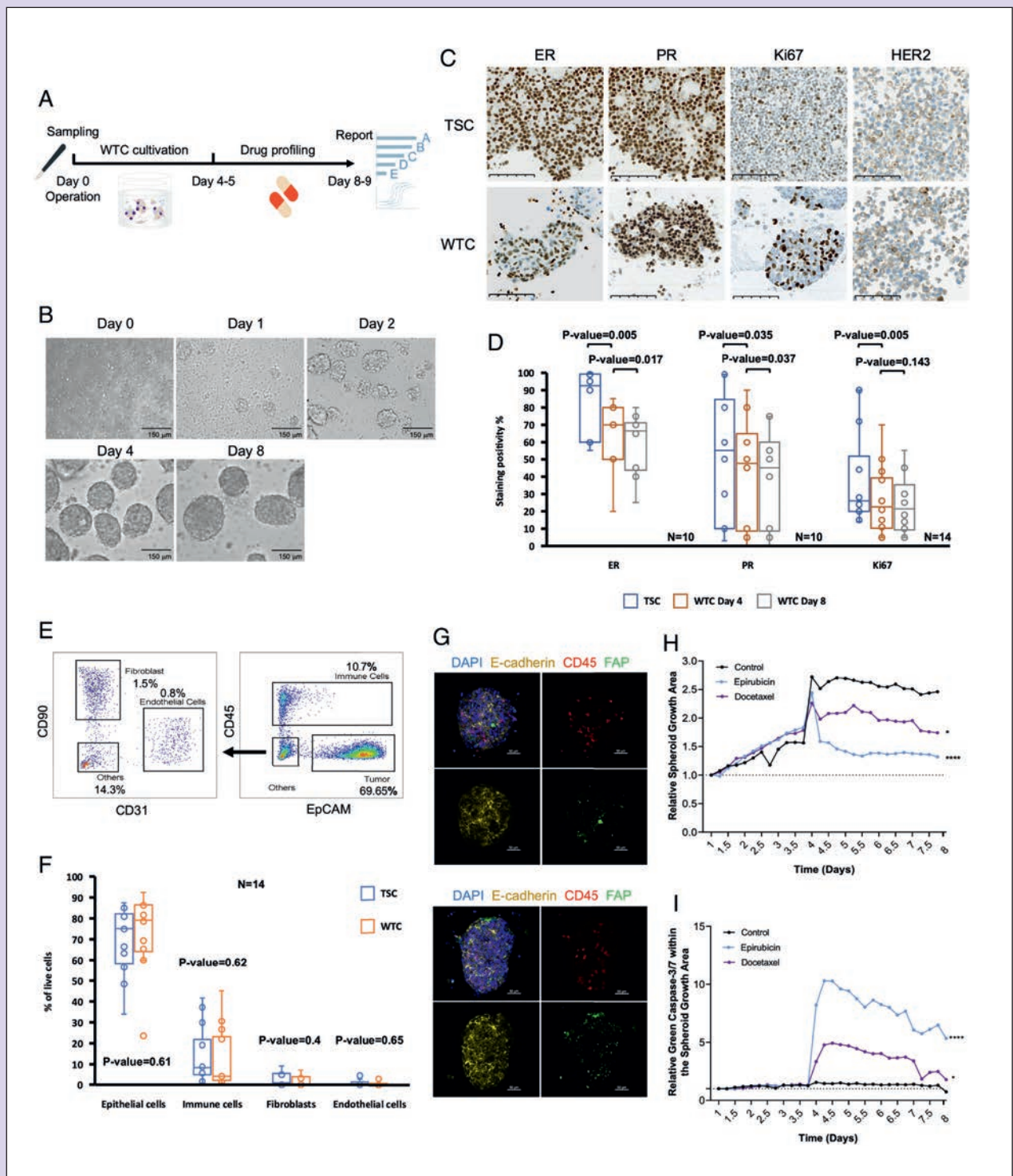
Sammanfattningsvis utgör heltumörkulturer ett lovande patientspecifikt modellsystem som relativt snabbt och enkelt kan användas för att studera experimentella terapier och predicera behandlingsrespons. Nästa steg är nu att validera fynden i större patientmaterial och kombinera dessa med andra tekniker.

#### REFERENSER:

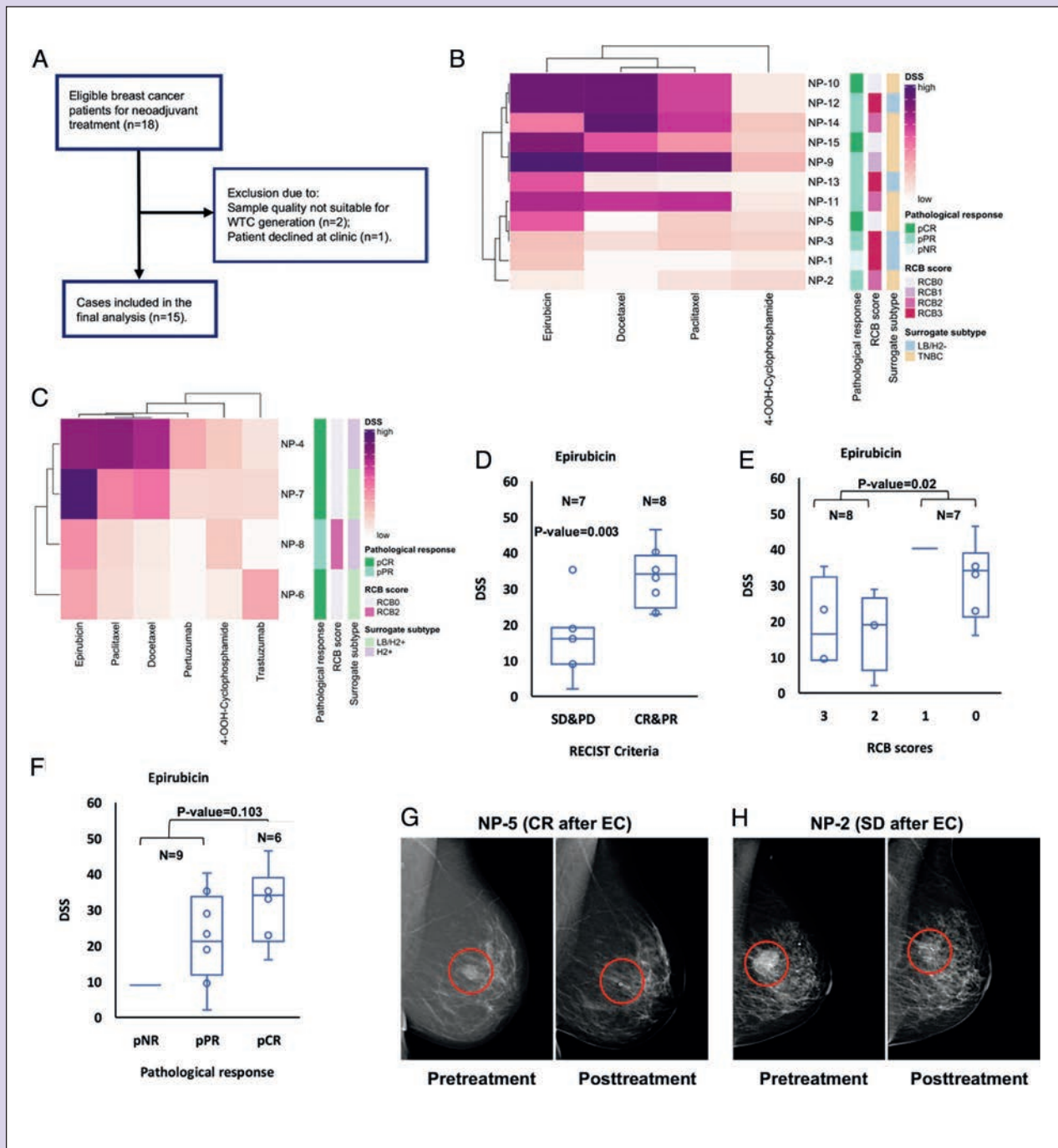
- (1.) Marquart J et al., JAMA Oncology 2018
- (2.) Chen X et al., PNAS Jan 2023

JOHAN HARTMAN, PROFESSOR I TUMÖRPATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET,  
JOHAN.HARTMAN@KI.SE





Figur 1. Tumörcellsorganoiderna bibehåller biomarköruttryck och egenskaper från patientens brösttumör. A. Översiktsbild över labprocessen B. Mikroskopibild av organoid-formationen C-D. Biomarköruttryck baserat på immunhistokemi i primärtumör och motsvarande organoier E-F. Flödescytometrisk analys av celltyper G. Immunfluorescence-mikroskopisk analys av cell-innehåll inom organoier H-I. Organoiddiameter respektive celldöd ex vivo.



Figur 2. Organoidkulturer ex vivo kan förutsäga terapirespons i patienten. A. Översikt patientinklusion B-C. Heatmap med läkemedels-respons ex vivo D-F. Terapierespons i relation till klinisk/patologisk/radiologisk data G-H. representativa mamografbilder.