

## Poster 28 Personalisierte Therapien für seltene Tumoren- Drug-Testing an Patient-derived Organoids (PDOs) von SCCOHT

---

Juliana Schmid<sup>1</sup>, Juliane Reichenbach<sup>1</sup>, Doris Mayr<sup>2</sup>, Sven Mahner<sup>1</sup>, Fabian Trillsch<sup>1</sup>, Mirjana Kessler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum München, Deutschland

<sup>2</sup>Pathologisches Institut, LMU München, Deutschland

### Einleitung

Die Mechanismen, welche dem kleinzelligen Karzinom des Ovars vom hyperkalzämischer Typ (SCCOHT) zugrunde liegen, sind bisher weitgehend unerforscht. Obwohl SCCOHT eine sehr aggressive Form des Ovarialkarzinoms darstellt und vor allem junge Frauen und Kinder betrifft, gibt es auf Grund der Seltenheit der Entität bisher kaum verlässliche Modelle zur Untersuchung verschiedener Therapien und deren Wirkmechanismen in SCCOHT. Ein an Bedeutung gewinnender Ansatz in der personalisierten Medizin ist die Verwendung von Patient-derived Organoids (PDOs) für die in vitro Testung. Diese erhalten nicht nur die genomischen Merkmale des parentalen Tumors in vitro - sondern können auch ein geeignetes Modell zur Bestimmung maßgeschneiderter Therapien darstellen.

### Methoden

Die SCCOHT PDOs wurden entsprechend dem bereits etablierten Protokoll generiert und anschließend expandiert. Zunächst erfolgte eine phänotypische Charakterisierung der SCCOHT-Organoiden durch Immunfluoreszenzfärbungen, um die wesentlichen zellulären Merkmale zu untersuchen und mit anderen Entitäten zu vergleichen. Mit Hilfe eines systematischen und standardisierten Screenings wurde anschließend das Ansprechen der PDOs auf systemische und zielgerichtete Therapien mit Hilfe von ATP-basierten Lumineszenz-Assays quantifiziert.

### Ergebnis

Die vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass der Effekt aller getesteten Therapien in SCCOHT-Organoiden eine hohe Reproduzierbarkeit aufwies, was die Stabilität des Modells unterstreicht. Neben Carboplatin, der Standardtherapie beim Ovarialkarzinom, wurde auch Tazemetostat untersucht, ein EZH2-Inhibitor. Dieser nutzt die spezifische Defizienz des SMARCA4-Proteins in SCCOHT, welche zuvor durch konfokale Bildgebung bestätigt wurde. Tazemetostat zeigte eine deutlich überlegene in-vitro Wirksamkeit in SCCOHT Organoiden im Vergleich zu PDOs vom hochgradigen serösen Ovarialkarzinom (HGSOC), dessen SMARCA4-Protein im Wildtyp vorliegt. Darüber hinaus wurde auch Palbociclib, ein CDK4/6-Inhibitor, getestet, dessen Wirkung ebenfalls vielversprechende Ergebnisse lieferte.

### Diskussion

Unsere Ergebnisse implizieren, dass die Verwendung von PDOs für die Analyse der genetischen Grundlagen und dem Ansprechen auf Therapien bei SCCOHT ein vielversprechender Ansatz ist, um personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln. Vor allem bei seltenen Entitäten können personalisiert angepasste Therapien einen wirklichen Unterschied in der Prognose der Patientin machen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und neue potenzielle Therapieziele sowie deren Wirkmechanismen für die Behandlung dieses herausfordernden Karzinoms zu identifizieren.