

Von der Klinik zur Forschung: neue Pipelines für Patient:innen mit kolorektalem Karzinom

M. Jechlinger¹, D. Vladimirova², S. Sigle¹, Y. Kulu³, U. M. Martens^{1,2}.

Das Ziel der translationalen Medizin besteht darin, auf der Basis von Fortschritten in der Grundlagenforschung Anwendungen für die klinische Praxis zu entwickeln. Umgekehrt können klinische Erkenntnisse und Fragestellungen dazu genutzt werden, neue wissenschaftliche Hypothesen zu entwickeln, die im Labor untersucht werden können. Eine optimale Interaktion zwischen Klinik:innen, Forscher:innen und Datenwissenschaftler:innen ist daher die erste Säule der translationalen Forschung. Hier beschreiben wir einen skalierbaren Ansatz für die translationale Forschung, der darauf abzielt, die Geschwindigkeit und Effektivität dieser Interaktionen zu erhöhen, indem verschiedene Akteure in einem „Ökosystem“ der translationalen Forschung miteinander verbunden werden. Auf diese Weise ist es möglich, eine Reihe von Biomaterialien wie Blut, Stuhl und Gewebe für die translationale Krebsforschung zu sammeln und aufzubewahren, so z.B. für Studien an „patientenspezifischen Organoiden“. In engem Austausch zwischen Forschung, Klinik und Datenwissenschaften können nicht nur innovative Therapiekonzepte etabliert werden, sondern es besteht auch die Möglichkeit, durch den direkten Kontakt am Krankenbett neue medizinisch-wissenschaftliche Fragestellungen zu formulieren.

Tumorzentrum Heilbronn-Franken und das MOLIT Institut für personalisierte Medizin

Das Tumorzentrum Heilbronn-Franken mit Hauptsitz im SLK-Klinikum am Gesundbrunnen zählt bundesweit zu den größten und modernsten fachübergreifenden onkologischen Einrichtungen in kommunaler Trägerschaft. Mit seinen 12 angegliederten Organkrebszentren erfolgt eine umfassende und hochwertige Versorgung von Patient:innen mit Krebserkrankungen. In engem interdisziplinärem Austausch findet neben der onkologischen Versorgung auch ein breites Spektrum an klinischer und translationaler Forschungsaktivität statt. Neben den wissenschaftlichen Aktivitäten im Bereich der minimal-invasiven interventionellen Radiologie nimmt die Entwicklung der Präzisionsmedizin einen wichtigen Stellenwert ein.

Die Krebsmedizin erlebt momentan einen tiefgreifenden Paradigmenwechsel. Durch die zunehmende Verfügbarkeit molekularer Diagnostiken lassen sich viele Tumorentitäten inzwischen in genetisch definierte Subgruppen unterteilen, wodurch die medikamentöse Systemtherapie immer öfters an das individuelle Mutationsprofil eines Tumors angepasst werden kann, was



Abb. 1: Die unmittelbare Nähe des VISION Labor zum Klinikbetrieb ermöglicht stabile Abläufe in der Aufbereitung von Biomaterialproben, welche insbesondere für die Qualität der Organoid-Biobank entscheidend sind.

die Grundlage der personalisierten Tumorthherapie bzw. Präzisionsonkologie darstellt.

Der enorme Zuwachs an Wissen und verfügbaren Therapien führt aber zwangsläufig zu einer steigenden Komplexität onkologischer Therapieentscheidungen und stellt Onkolog:innen in ihrem Arbeitsalltag personell und zeitlich vor eine Reihe neuer Herausforderungen. Denn die Behandlungsmöglichkeiten sind dadurch nicht nur vielschichtiger und individueller geworden, sondern die Steuerung der Therapie auch deutlich dynamischer. Um den größtmöglichen Nutzen aus vorhandenem Wissen und erhobenen Daten zu ziehen und um die langfristigen Heilungschancen für Patient:innen mit

Tumorerkrankungen zu verbessern, werden deshalb dringend innovative IT-Lösungen benötigt. Diese müssen einerseits Wissen schnell und fallspezifisch zur Verfügung stellen und andererseits auf der Basis vorhandener Daten eine valide klinische Entscheidungsunterstützung (clinical decision support, CDS) anbieten.

Das MOLIT Institut für Personalisierte Medizin ist eine 2017 gegründete Forschungseinrichtung am

¹ MOLIT Institut für personalisierte Medizin gGmbH

² SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Innere Medizin III

³ SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

Wissenschaftsstandort Heilbronn. Gemeinsam mit seinen Kooperationspartnern, dem Tumorzentrum Heilbronn-Franken, dem SLK-Verbund und dem GECKO Institut für Medizin, Informatik und Ökonomie der Hochschule Heilbronn, verfolgt das MOLIT Institut das Ziel, Konzepte für eine anwendungsorientierte personalisierte Medizin zu entwickeln. Der Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung innovativer, maßgeschneiderter Therapien für Krebserkrankungen und deren rasche Translation in die medizinische Regelversorgung.

MOLIT wirkt aktiv daran mit, dass diese neuen medizinischen Ansätze Patient:innen in der Onkologie zur Verfügung stehen. Dabei behandelt MOLIT nicht selbst, sondern ist lediglich forschend tätig. Durch den Aufbau einer eigenen molekularbiologischen Laborkompetenz durch das 07/2021 etablierte VISION Lab mit zukünftiger Bio-Bank kommt der In-vitro-Bereich hinzu, der eine gezielte experimentelle Bearbeitung von aus den beiden anderen Bereichen abgeleiteten Forschungsfragestellungen ermöglicht. Um den Bezug zur Praxis herzustellen, kooperiert das Institut u.a. mit Kliniken und Bildungseinrichtungen. Die Förderung der Dieter Schwarz Stiftung ermöglicht MOLIT eine unabhängige Forschung und damit den Fokus auf Wissenschaft und weltweite Verbreitung des Wissens.

Die individuelle Untersuchung eines Tumors erhöht erheblich die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung. Ausgehend von dem Ziel, individuelle Therapiekonzepte rasch zu identifizieren und frühzeitig für Patient:innen zugänglich zu machen, werden verschiedene personalisierte Strategien erprobt oder standardisiert eingesetzt. Neben der Chemotherapie, die weiterhin integraler Bestandteil der Behandlung von onkologischen Patient:innen darstellt, werden „zielgerichtete“ Medikamente

und Immuntherapien im Rahmen von klinischen Prüfungen oder individuellen Heilversuchen eingesetzt. Mit einem molekularen Tumorboard wird der Ansatz der personalisierten Medizin in der Patientenversorgung und der Data Science in der klinischen Forschung abgebildet und in einem größeren Netzwerk, dem Zweckverband für personalisierte Medizin (ZvPM) angewendet.

Durch die Zusammenarbeit mit dem MOLIT Institut für personalisierte Medizin werden darüber hinaus Projekte ermöglicht, die von der medizinischen Grundversorgung oder der pharmazeutischen Industrie nicht abgedeckt werden können. Eine derartige Weiterentwicklung stellt ein in Zusammenarbeit mit dem MOLIT Institut für personalisierte Medizin entwickelter Workflow dar, welcher die klinischen Fachbereiche mit dem VISION-Forschungslabor verbindet (Abb. 1). Mit dem Ziel

einer schnelleren und zuverlässigeren Identifizierung von effektiveren, personalisierten therapeutischen Strategien soll dabei eine Plattform entstehen, welche die Integration von Daten aus wissenschaftlichen Analysen in den klinischen Alltag ermöglicht. Als zahlenmäßig relevante „Modellentität“ wurde das Kolorektalkarzinom (CRC) gewählt, welches mit über 60.000 Neudagnosen [1] jährlich zu den häufigsten Tumorentitäten in Deutschland gehört.

Interdisziplinär zum Erfolg: der Weg von der Klinik ins Labor...

Das enge räumliche Zusammenwirken von Forscher:innen, Kliniker:innen, Operationsteam und Studienzentrum schafft ein ideales Umfeld für den wissenschaftlichen Austausch in Heilbronn. In enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie und der Klinik für Innere Medizin III der SLK-Kliniken wurde am MOLIT Institut ein Workflow für Zellkultur-Kultivierung und zukünftiges Bio-banking etabliert.

Der hier beschriebene Workflow beginnt mit der Identifizierung geeigneter Patient:innen im Rahmen der Darmkonferenz oder der Sprechstunden innerhalb des Darmzentrums. Entscheidend ist, dass die beteiligten Einrichtungen in einem engen kontinuierlichen Austausch miteinander stehen. Ein speziell ins Leben gerufenes „Tissue-Team“ sorgt für einen reibungslosen Ablauf, sodass alle projektbezogenen Prozesse koordiniert und planmäßig ablaufen.

Geeignete Patient:innen werden präoperativ unter Einhaltung der ethischen Standards entweder für die Teilnahme an der GASTRY-Studie (DRKS00018788) aufgeklärt oder um eine Einwilligung gebeten, Daten und Biomaterialien im Sinne eines Broad Consents zu spenden. Entscheidende Faktoren für Organoid-Generierung sind die

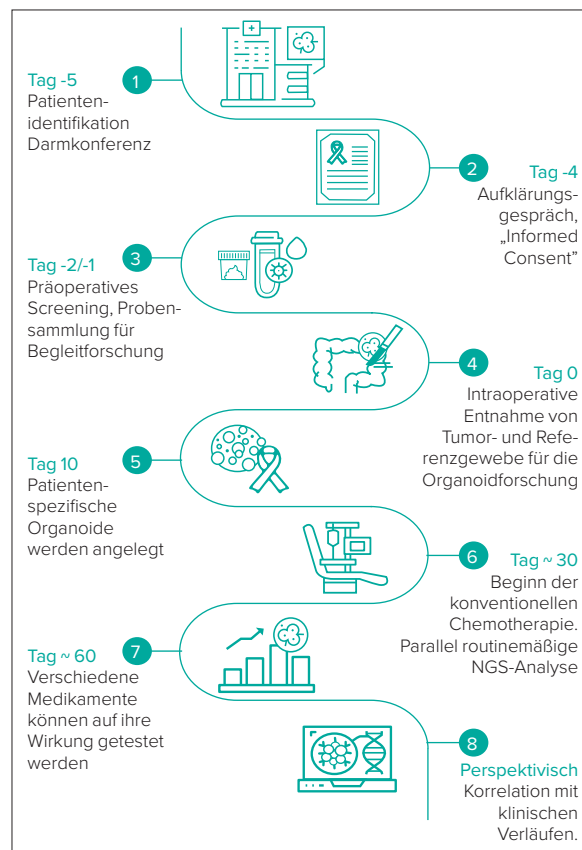


Abb. 2: Ein Workflow für Zellkultur-Kultivierung und zukünftiges Bio-banking wurde am MOLIT Institut in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie und der Klinik für Innere Medizin III der SLK Kliniken etabliert. NGS=next generation sequencing

Verfügbarkeit und Qualität des Tumormaterials, aus dem die Organoid-Kulturen angelegt werden sollen. Zur Gewinnung von Tumorproben eignen sich therapienaive CRC-Patient:innen in allen UICC-Stadien. Grundvoraussetzung ist die Indikation zum chirurgischen Eingriff. Die gewonnenen Proben/Resektate werden primär für die pathologische Untersuchung und Sicherung der Diagnose verwendet und bei ausreichender Menge für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt. Hier stellt die Zeit, die von der Gewebeentnahme bis zum Transfer ins Labor vergeht, einen besonders kritischen Faktor für die Zellviabilität der Samples dar. Die Proben werden unmittelbar nach der Entnahme schnell in das benachbarte VISION Labor (Abb. 1) transportiert. Der Zeitrahmen von der Entnahme der Gewebeprobe bis zur Verarbeitung unter der Sterilbank umfasst maximal 30 Minuten. Sofern die Größe des Gewebes (mind. 0,25 g) ausreicht und keine ausgedehnte Nekrose vorliegt, werden 3D-Zellkulturen, sog. Krebs-Organoiden, aus dem vor Therapiebeginn entnommenem primären CRC-Gewebe generiert. Zusätzlich werden, sofern möglich, patientenspezifische Referenz-Organoiden aus dem benachbarten, gesunden Gewebe angelegt, welches bei der Krebsresektion mit entfernt wird.

Organoiden sind Organ-ähnliche, dreidimensionale, wenige Millimeter große Zellstrukturen, welche die Heterogenität des ursprünglich gewonnenen Patienten-Gewebes bewahren [2-5] und daher essenziell für die moderne translationale Forschung sind. Wir besprechen die Implikationen im nächsten Abschnitt „Wissenschaftliche Modellsysteme für die translationale Onkologie“.

Bei geeigneten Patient:innen werden zudem in einem weiteren Schritt Blut für die molekulare Charakterisierung – eine Flüssigbiopsie (liquid biopsy) – sowie Stuhlproben zur Untersuchung des Mikrobioms abgenommen. Diese Proben stehen für zusätzliche Forschungsvorhaben zur Verfügung und können auch stabil gelagert werden.

In der Zukunft, nach Implementierung der neuen experimentellen

Verfahren in die klinische Routine, werden die experimentellen Forschungsdaten ebenfalls in der molekularen Tumorkonferenz vorgestellt und interdisziplinär diskutiert.

Wissenschaftliche Modellsysteme für die translationale Onkologie

Über die letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Modelle in der Tumorforschung etabliert. Zweidimensionale Zelllinien und genetisch veränderte Mausmodelle [6] legten den ersten Grundstein zur erfolgreichen Modellierung gastrointestinaler Erkrankungen. Während grundlegende Erkenntnisse aus diesen Modellen gewonnen werden konnten, haben sie auch ihre Einschränkungen. Forschungsergebnisse an Tiermodellen sind durch die Diskrepanz zwischen Mensch und Maus teilweise nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar: eine Hürde, die durch Generierung von aus Patientenmaterial abgeleiteten Xenograftmodellen umgangen werden kann. Eine Transplantation humaner Zellen in Wirtstieren bleibt aber sehr zeit- und arbeitsintensiv, was die Verfügbarkeit solcher Tiermodelle für ein zeitnahes präklinisches Screening einschränkt. Zudem werden bei einem Xenograft menschliche Tumorzellen in

immunkomprimierte Mäuse transplantiert. Dadurch werden die kritischen Auswirkungen des Immunsystems auf die Tumoren eliminiert und können nicht beurteilt werden [7]. Neuartige auf der Organoid-Technologie basierende humane Zellkultursysteme können diese Palette an Forschungssystemen komplettieren. Sie stellen ein vergleichsweise kostengünstiges, vielversprechendes Tool dar und erlauben eine relativ schnelle Erfassung der komplexen zellulären Interaktionen, wobei auch hier die Interaktionen mit dem Immunsystem nur mit extremem Aufwand dargestellt werden können.

Organoiden sind dreidimensional organisierte Zellverbände, die die Organisation und Funktion natürlicher Organe oder Gewebe Stücke nachahmen [8]. Sie werden in einer Matrix gezogen, die eine 3D-Zellkultur ermöglicht und so die Wechselbeziehungen zwischen den Zellen und deren Polarität (z.B. in Bezug auf die apikale/basale Orientierung der epithelialen Zellen) abbilden kann. Ein weiterer entscheidender Vorteil von Organoiden gegenüber zweidimensionalen Zellkulturen liegt darin, dass sie die Heterogenität des ursprünglichen Gewebes reflektieren, da die Zellen in einem Nährmedium wachsen, welches die Stammzellen

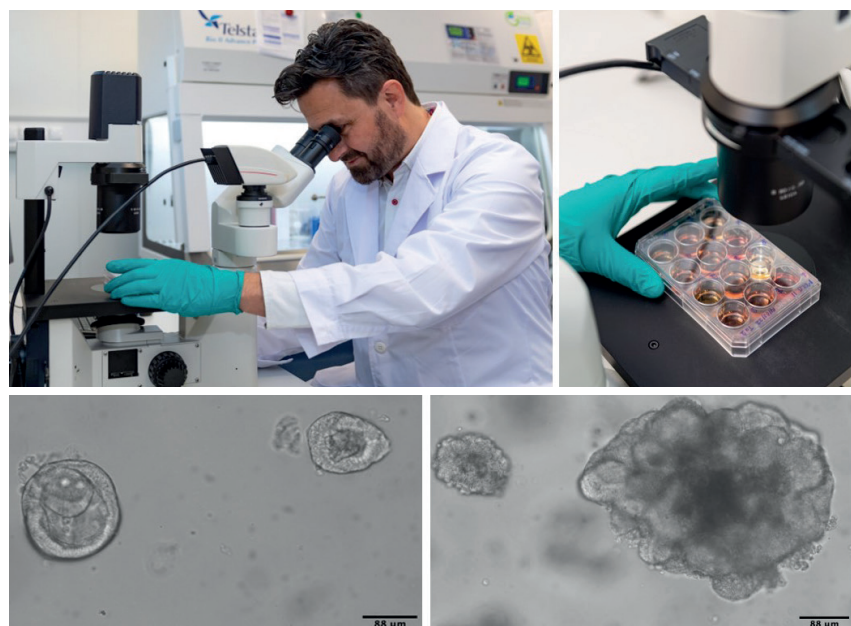


Abb. 3: Etablierung von Organoid-Kulturen im VISION Labor. Oben: Dr. Martin Jechlinger untersucht die Kulturen im Mikroskop. Bildquelle: Heilbronner Stimme. Unten: in der Petrischale gezüchtete Organoiden aus gesundem (links) und Tumorgewebe (rechts).

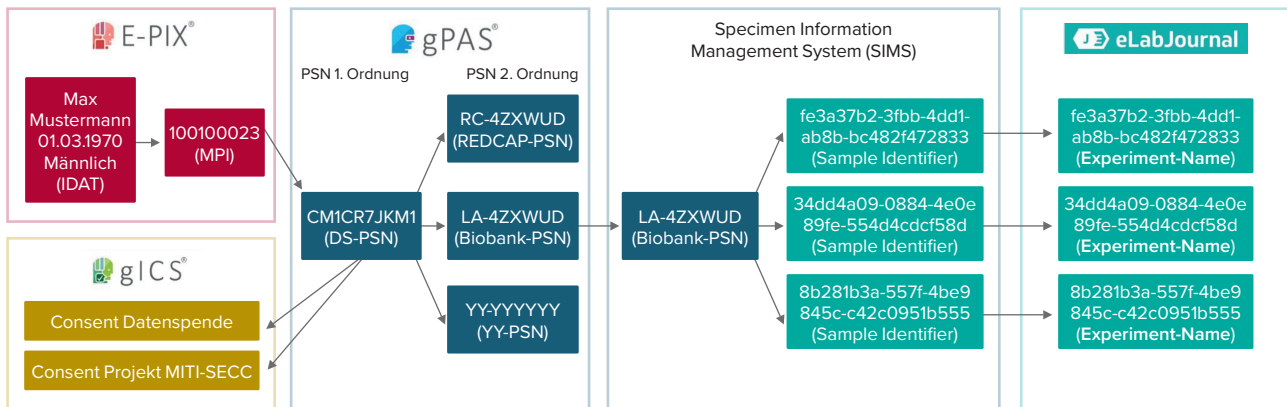


Abb. 4: Die Greifswald Tools (<https://www.ths-greifswald.de/software-dokumentation/>) E-PIX, gPAS und gICS unterstützen den Workflow der mehrstufigen Pseudonymisierung, was durch das Paradigma der „Separation of Concerns“ eine größtmögliche Sicherheit vor reverse engineering Attacken bietet. Über Schnittstellen werden weitere Systeme, beispielsweise Biobank- oder Fragebogen-Tools eingebunden. Bei Bedarf können über die Schnittstellen der Tools benötigte Daten aus mehreren Quellsystemen zusammengeführt werden.

zur Ausbildung der verschiedenen differenzierten Zelltypen anregt (aus denen das Organ in vivo besteht). Diese Medien sind über die letzten Jahre von verschiedenen Forschungsgruppen so optimiert worden, dass sie auch einen Tumor in der ursprünglichen Variabilität abbilden können.

Dadurch stellen Organoide eine physiologisch relevantere Annäherung an die In-vivo-Umgebung dar und haben den entscheidenden Vorteil, dass Erkrankungen in ihrer physiologischen Umgebung betrachtet und charakterisiert werden können. Dementsprechend können Organoide krankheitsspezifische Merkmale besser als zweidimensionale Zellkulturen abbilden und die dort erzielten grundlegenden Erkenntnisse vertiefen. Im Zusammenspiel mit In-vivo-Modellen (z.B. PDX models) und auch als Vorstufe zu klinischen Tests beginnen diese Systeme, eine wichtige Rolle zu übernehmen. Zusammengefasst sind Organoid-Systeme von großem Interesse für die Krebsforschung, denn sie bleiben idealerweise genomisch und phänotypisch in Kultur über eine Anzahl von mindestens 10 Passagen stabil und können auch zu späteren, weiterführenden Untersuchungen eingefroren werden. So entsteht innerhalb des VISION Lab des MOLIT Instituts für personalisierte Medizin ein Katalog für aus klinischen Proben etablierte Darmkrebs-Organoide (Abb. 3), welcher für die weiteren

translationalen Forschungsvorhaben essenziell ist.

Datenverarbeitung unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften

Neben der Probenverwaltung spielt auch die Erfassung von Daten zu Spendern und Biomaterialien eine essenzielle Rolle im translationalen Ökosystem. Die vom MOLIT Institut gesammelten klinischen Daten werden entsprechend dem Aspekt des Datenschutzes nur in verschlüsselter Form gespeichert und in unterschiedlichen Systemen mehrfach pseudonymisiert abgelegt. Datenschutz steht dabei im Vordergrund: alle Daten der o.g. Kategorien finden ihren Weg in die Datenspende über unterschiedliche Primärsysteme. Um sicherzustellen, dass ein Patient/eine Patientin longitudinal verfolgt werden kann und seine/ihre klinischen Daten verwechslungsfrei zuordenbar sind, kommen etablierte, Software-unterstützte Prinzipien der „separation of concerns“ sowie die „trusted third party“ zum Einsatz. Die Greifswald Tools (<https://www.ths-greifswald.de/software-dokumentation/>) unterstützen diesen Workflow (Abb. 4) [9].

Patient:innen werden über einen Master Patient Index (MPI), welcher kryptografische Algorithmen einsetzt, eindeutig identifiziert. Ein MPI besteht aus einer Zahlenfolge. Daraufhin wird für jeden Patienten/jede Patientin ein Pseudonym 1. Ordnung erstellt. Für

jedes Primärsystem wird zusätzlich ein Pseudonym 2. Ordnung erstellt, welches mit dem Pseudonym 1. Ordnung verknüpft ist. Das GPAS-System hält somit die Verbindung des MPI, sowie den Pseudonymen vor und ist als trusted party durch technisch organisatorische Maßnahmen von den restlichen Systemen abgetrennt und beinhaltet keine klinischen Daten. Zusätzlich wird die Zustimmung des Patienten/der Patientin (kongruent zum Broad Consent der Medizininformatik-Initiative) im GICS-System vorgehalten. Im weiteren Verlauf kommen Pseudonyme für u.a. die Biobankverwaltung hinzu, welche es ermöglichen, dass Vorgänge in der Biobank ohne Rückschlüsse auf Patient:innen durchgeführt werden können. Der von den Greifswald Tools verfolgte Ansatz „privacy by design“ verhindert dabei ein reverse engineering der Datensätze. Der Ansatz ist skalierbar und sieht die Anbindung weiterer Datenquellen in der Zukunft vor. Eine Datenherausgabe ist dabei ebenfalls vorgesehen und bedient sich den von den Greifswald Tools bereitgestellten Schnittstellen, um die entsprechenden Daten den Forscher:innen bereitzustellen.

Der Weg zurück in die Klinik, (k)eine ZukunftsVISION

In der präklinischen Forschung sind Organoide bereits gut etabliert und werden systematisch als Forschungsmodell für eine Vielzahl der

Körperorgane eingesetzt [10, 11]. Die Translation von präklinischen Daten in die klinische Behandlungsrealität von Tumorpatient:innen bleibt jedoch aktuell beschränkt und stellt einen Engpass in der Forschung dar. Obwohl bereits gezeigt werden konnte, dass Therapieansprechen von Patient:innen mit der jeweiligen Wirkstoff-Sensitivität von Organoiden korreliert [12, 13], gibt es aktuell nur wenige öffentlich zugängliche Studien, die darauf abzielen, das Ansprechen der Organoid-Kultur systematisch mit der realen Situation und dem Behandlungserfolg bei CRC-Patient:innen zu vergleichen und daraus einen prädiktiven Wert zu entwickeln. In der Regel laufen experimentelle Grundlagenforschungen und die klinische Praxis nahezu getrennt voneinander ab, sodass es selten zu einer Überprüfung experimenteller Forschungsergebnisse im klinischen Kontext kommt.

Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoid-Kulturen als individuelle Krankheitsmodelle leistet die Organoid-Technologie einen wertvollen Beitrag zu einer personalisierten Medizin. Innerhalb von MOLIT, sowie im Verbund mit kooperierenden wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, wird ein breites Spektrum von Expertisen

und verschiedenster Techniken abgedeckt, um Erkenntnisse zu generieren (Abb. 5). So kann an Tumororganoiden beispielsweise die Genexpression sowie auch DNA-Sequenzierung mit next generation sequencing (NGS) durchgeführt werden und mit den Ergebnissen aus den Routine-Analysen verglichen werden. Dies dient nicht nur zur Qualitätskontrolle der initialen Organoiden, sondern bietet auch die Möglichkeit, Veränderungen der Organoiden (die als Tumorkorrelate fungieren) nach Behandlung mit therapeutisch relevanten Substanzen zu erkennen. Man kann also durch den Einsatz von breit angelegten Sensitivitätstestungen eine direkte korrelative Aussage über den Zusammenhang zwischen der Chemosensitivität des Tumors und Aberrationen im Tumorgenom ermöglichen.

Eine weitere Ebene bildet die Einbeziehung der anderen Biomaterialien und Metadaten, die von den Patient:innen aufbereitet werden. Hier können systemische Toxizität untersucht werden, sowie Zusammenhänge und Wechselwirkungen, wie z.B. zwischen dem Darmmikrobiom und den Entwicklungsstadien von CRC. Eine Vielzahl an molekularbiologischen Methoden, die auch Multiomics und

mikroskopische Verfahren einschließen, werden hier Anwendung finden.

IT-Konzepte für bessere Diagnosen und Therapien

Das MOLIT Institut für personalisierte Medizin bringt die Bereiche klinischer, labor- und datengetriebener Forschungsmethoden unter einem Dach zusammen und leistet an der Schnittstelle zwischen Medizin, Biologie und künstlicher Intelligenz Pionierarbeit bei der Verknüpfung von Ergebnissen der Grundlagenforschung mit Erfahrungen am Krankenbett. In einem Austausch zwischen Forschung, Klinik und Informatik können nicht nur innovative Therapiekonzepte kreiert und erprobt werden, sondern es besteht auch die Möglichkeit, durch den direkten Kontakt am Krankenbett auch neue medizinisch-/wissenschaftliche Fragestellungen zu formulieren.

Die von MOLIT entwickelten und eingesetzten Methoden setzen auf dem aktuellen state-of-the-art auf und bedienen sich in der Tool- und Methodenentwicklung für den CDS aktueller Methoden wie z.B. dem maschinellen Lernen („Machine Learning“). Dabei sollen neu gewonnene Informationen aus der Wissenschaft oder dem klinischen Alltag (klinische Daten, Lebensstil, molekulare Diagnostik), in ein CDS-System integriert werden können, welche durch kontinuierliche Evidenzgenerierung immer den neuesten Stand der Wissenschaft auf den aktuellen Patienten/die aktuelle Patientin abbilden. So sollen Hinweise auf mögliche Zusammenhänge aufgezeigt werden, zukünftig eigenständig Hypothesen generiert werden (Stichwort: Artificial Intelligence). Es werden dabei stetig verbessernde und aktualisierte Konzepte integriert, um aufgrund der Fallcharakteristik und der jeweiligen Fragestellung möglichst präzise computergenerierte Antworten bereitzustellen und ggf. auch Therapiewege vorzuschlagen. Neben der Integration von Wissen ergeben sich dabei auch neue Fragestellungen an die Grundlagenforschung, womit sich dann der Kreis schließt und das MOLIT Ökosystem abrundet. Durch die Orientierung an internationalen Entwicklungen informationstechnischer Standards (HL7 FHIR) sowie

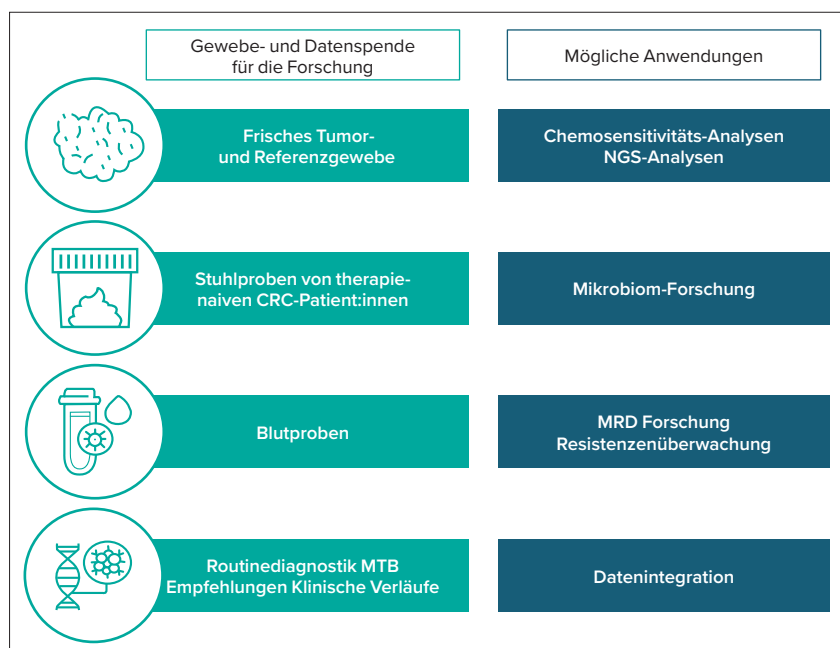


Abb. 5: Eingelagerte Gewebe-, Blut- und Stuhlproben zusammen mit gespendeten Daten dienen aus Ausgangsmaterial für verschiedene Forschungsansätze.

die enge Ausrichtung an nationalen Initiativen (siehe MII-Datenspende) wird so langfristig eine Plattform für Krebsforscher:innen, aber auch für die onkologischen Behandler:innen von morgen geschaffen. Diese multimodalen Datenquellen können standardisiert vereint werden und damit die Ableitung von Wissen sowie die Entwicklung von CDS-Systemen mit interoperablen Schnittstellen aktiv vorantreiben.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/...

AUTOR

Dr. rer. nat. Martin Jechlinger
*Senior Scientist and
Head of VISION Laboratory*

MOLIT Institut gGmbH
Im Zukunftspark 10
74076 Heilbronn

Visiting Scientist, Cell Biology and Biophysics
Unit, European Molecular Biology Laboratory
(EMBL), Meyerhofstr. 1, 69117 Heidelberg

Tel.: 07131/1334500
E-Mail: martin.jechlinger@molit.eu

**AUTOR**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Uwe M. Martens**
*Klinikdirektor und Co-Gründer
MOLIT Institut gGmbH*

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Klinik für Innere Medizin III
Schwerpunkt Hämatologie/
Onkologie/Palliativmedizin
Am Gesundbrunnen 20-26
74078 Heilbronn

Tel.: 07131-4928001
E-Mail: Uwe.Martens@slk-kliniken.de

**AUTOR**

Dr. rer. medic. Stefan Sigle
*Bereichsleitung
Wissensmanagement*

MOLIT Institut für
personalisierte Medizin gGmbH
Im Zukunftspark 10
74076 Heilbronn

Tel.: 07131/1334500
E-Mail: stefan.sigle@molit.eu

**AUTORIN**

Dr. rer. nat. Dilyana Vladimirova
*Bereichsleitung Translationale
Onkologie*

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Klinik für Innere Medizin III
Am Gesundbrunnen 20-26
74078 Heilbronn

Tel.: 07131/4928212
E-Mail: Dilyana.Vladimirova@slk-kliniken.de

**AUTOR**

Prof. Dr. med. Yakup Kulu
Klinikdirektor

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Klinik für Allgemein-, Viszeral-
und Kinderchirurgie
Am Gesundbrunnen 20-26
74078 Heilbronn

Tel.: 07131/4933001
E-Mail: yakup.kulu@slk-kliniken.de

**ABSTRACT**

M. Jechlinger¹, D. Vladimirova², S. Sigle¹, Y. Kulu³, U. M. Martens^{1,2}.

The goal of translational medicine is to develop clinical practice applications based on advances in basic science. In turn clinical insights and questions can be used to generate new scientific hypotheses that can be addressed in the laboratory. Thus, optimal interaction between clinicians, researchers and IT specialists is the first pillar of translational research. Here we describe a scalable translational research approach aiming at increasing the speed and effectiveness of these interactions by connecting different stakeholders in a translational research “ecosystem”. In this way it is possible to collect and store a range of biomaterial including blood, stool and tissue for translational cancer research such as studies on „patient-specific organoids“. In an exchange between research, clinic and data science, not only innovative therapy concepts can be established, but there is also the opportunity to formulate new medical/scientific questions through direct contact at the bedside.

¹ MOLIT Institut für personalisierte Medizin gGmbH, ² SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Innere Medizin III, ³ SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

Keywords: Translational oncology, colorectal cancer, tissue sampling, big data, precision medicine, translational research workflow

1. Hüneburg R, Aretz S, Büttner R et al. Empfehlungen zur Früherkennung, Risikoreduktion, Überwachung und Therapie bei Patienten mit Lynch-Syndrom. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2019;57(11):1309-1320.
2. Jeong N, Kim SC, Park JW et al. Multifocal organoids reveal clonal associations between synchronous intestinal tumors with pervasive heterogeneous drug responses. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):42.
3. Romero-Calvo I, Weber CR, Ray M et al. Human Organoids Share Structural and Genetic Features with Primary Pancreatic Adenocarcinoma Tumors. *Mol Cancer Res* 2019;17(1):70-83.
4. Sachs N, de Ligt J, Kopper O et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell* 2018;172(1-2):373-386.e10.
5. Barbáchano A, Fernández-Barral A, Bustamante-Madrid P et al. Organoids and Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(11).
6. Alladin A, Jechlinger M. Towards a holistic and mechanistic understanding of tumorigenesis via genetically engineered mouse models. *Current Opinion in Systems Biology* 2017/12/01/ 2017;6:74-79.
7. Johnson RL, Fleet JC. Animal models of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(1-2):39-61.
8. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2018;18(7):407-418.
9. Bialke M, Penndorf P, Wegner T et al. A workflow-driven approach to integrate generic software modules in a Trusted Third Party. *J Transl Med* 2015;13:176.
10. Verduin M, Hoeben A, De Ruyscher D et al. Patient-Derived Cancer Organoids as Predictors of Treatment Response. *Front Oncol* 2021;11:641980.
11. Zhao Z, Chen X, Dowbaj AM et al. Organoids. *Nature Reviews Methods Primers* 2022/12/01 2022;2(1):94.
12. Ooft SN, Weeber F, Dijkstra KK et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Sci Transl Med* 2019;11(513).
13. Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 2018;359(6378):920-926.