



Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	High Throughput Personalized Treatment Screening for Pancreatic Cancer Patients
Main applicant	Dr. med. Dr. sc. med. Christian Hirt, ETH Zurich
Consortium	ETH Zurich, University Hospital Zurich, Nexus Personalized Health Technologies Zurich, Charles River Oncotest Freiburg (D)
Short Summary	This study explores the potential of screening a large panel of FDA-approved drugs for effective new treatment combinations in pancreatic cancer. We expect that we will be able to validate hits from our screen in our patient derived organoid biobank, and to use this FDA-approved drug in a clinical trial for pancreatic cancer upon the end of the project. Additionally, the mutational and/or gene expression profile of responders in organoids would help to identify suitable patients in the clinics.
Background	In the past, the lack of suitable <i>in vitro</i> pancreatic cancer models for drug testing hindered the identification of effective therapies. In recent years, patient derived organoids from tumor tissues have been developed. Compared to 2D cancer cells lines, these models better incorporate the cellular dynamics and phenotypes of pancreatic cancer. Together with our clinical partners we built a biobank over 30 patient-derived organoid lines and established a robust automated high-throughput screening protocol testing over 1'000 compounds simultaneously.
Goal	The goals of this project are: a) Identification of FDA approved drugs for off label pancreatic cancer treatment; b) Identification of biomarkers to predict efficacy of the novel off label pancreatic cancer drugs.
Significance	Pancreatic cancer is a highly aggressive malignancy with a mortality rate above 98%. Currently the only curative therapy for pancreatic cancer is surgical resection. Due to late disease detection, this is only suitable for about 20% of all patients. Therapeutic options for locally advanced or metastatic pancreatic cancer are therefore needed. Importantly, for pancreatic cancer there is no good standard of care after a first chemotherapy (in average 11 month after diagnosis), and thus the hurdle to test experimental compounds is very low.

**Deutsch**

Projekttitle	Personalisiertes Hochdurchsatz-Screening für Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs
Hauptgesuchsteller	Dr. med. Dr. sc. med. Christian Hirt, ETH Zurich
Konsortium	ETH Zurich, University Hospital Zurich, Nexus Personalized Health Technologies Zurich, Charles River Oncotest Freiburg (D)
Kurzzusammenfassung	Diese Studie untersucht das Potenzial des Screenings mit einer grossen Anzahl von FDA-zugelassenen Arzneimitteln auf wirksame neue Behandlungskombinationen gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs. Wir gehen davon aus, dass wir in der Lage sein werden, Kandidaten aus unserem Screen einerseits in unserer aus Patientengewebe bestehenden Organoid-Biobank zu validieren und andererseits eines von der FDA bereits zugelassenes Medikament am Ende des Projekts in einer klinischen Studie bei Bauchspeicheldrüsenkrebs-Patienten zu verwenden. Zusätzlich würde das Mutations- und/oder Genexpressionsprofil einzelner Organoiden uns helfen, geeignete Patienten vorab in der Klinik zu identifizieren.
Hintergrund	In der Vergangenheit erschwerte das Fehlen geeigneter Labormodelle für Bauchspeicheldrüsenkrebs die Identifizierung geeigneter Wirkstoffe für klinische Therapien. Seit wenigen Jahren ist es möglich, Organoiden aus Tumorgewebe von Patienten zu entwickeln. Im Vergleich zu klassischen 2D-Krebszelllinien berücksichtigen diese Modelle besser die Zelldynamik und unterschiedlichen Untergruppen von Bauchspeicheldrüsenkrebs. Zusammen mit unseren klinischen Partnern haben wir eine Biobank mit über 30 von Patienten stammenden Organoidlinien aufgebaut und ein zuverlässiges, automatisiertes Hochdurchsatz-Screening-Protokoll erstellt, bei dem über 1'000 Wirkstoffe gleichzeitig getestet werden können.
Ziel	Die Ziele des Projekts sind: a) Identifizierung von der FDA zugelassenen Arzneimitteln zur Off-Label-Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs.; b) Identifizierung von Biomarkern zur Vorhersage der Wirksamkeit von Off-Label-Medikamenten gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs
Bedeutung	Bauchspeicheldrüsenkrebs ist eine sehr aggressive Krebsart mit einer Sterblichkeitsrate von über 98%. Derzeit ist die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapie bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Aufgrund der meist späten Diagnose ist dies nur bei etwa 20% aller Patienten möglich. Daher sind zusätzliche therapeutische Optionen bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs notwendig. Des Weiteren ist zu betonen, dass bei Bauchspeicheldrüsenkrebs nach dem Auftritt von ersten Resistenzen (durchschnittlich 11 Monate nach der initialen Diagnose) wenige Behandlungsalternativen bestehen und daher die Hürde zum Testen experimenteller neuer Therapien sehr gering ist.

**Français**

Titre du projet	Screening de traitements personnalisés à hauts-débits pour les patients avec cancer du pancréas
Requérant principal	Dr. med. Dr. sc. med. Christian Hirt, EPF Zurich
Consortium	EPF Zurich, Hôpital Universitaire de Zurich, Nexus Personalized Health Technologies Zurich, Charles River Oncotest Fribourg-en-Brisgau (D)
Résumé	Cette étude explore le potentiel de screener un large éventail de médicaments approuvés par la FDA comme nouveaux traitements efficaces pour le cancer du pancréas. Nous espérons valider les hits de notre screening sur notre biobanque d'organoides dérivés de patients et de tester un médicament approuvé par la FDA dans un essai clinique sur le cancer du pancréas d'ici la fin du projet. En plus, les profils de mutations et d'expression géniques des répondeurs dans les organoides permettra d'identifier les patients appropriés pour le traitement.
Contexte	Dans le passé, le manque de modèle in vitro approprié pour les thérapies du cancer du pancréas a empêché l'identification de traitements efficaces. Récemment, des organoides de tissus tumoraux de patients ont été développés. Comparés aux lignées cellulaires en 2D, ces modèles incorporent la dynamique cellulaire et les phénotypes du cancer du pancréas. Avec nos partenaires cliniques, nous avons construit une biobanque de plus de 30 lignées d'organoides et établi un screening automatisé robuste à haut débit testant jusqu'à 1000 composés simultanément.
But	Les buts du projet sont: a) l'identification de médicaments approuvés par la FDA pour un traitement off-label du cancer du pancréas; b) l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des médicaments off-label contre le cancer du pancréas
Importance	Le cancer du pancréas est un cancer très agressif avec un taux de mortalité au-dessus de 98%. Actuellement, le seul traitement curatif est la résection chirurgicale. A cause de la détection tardive, ce n'est possible que pour environ 20% des patients. Des options thérapeutiques sont nécessaires pour des tumeurs localement avancées ou métastatiques. En particulier, il n'existe pas de bon standard thérapeutique pour le cancer du pancréas après la première chimiothérapie (en moyenne 11 mois après le diagnostic) et donc la barrière pour tester des composés expérimentaux est basse.