

ELEVATE

Bioelectronic platform for personalized cancer therapy based on 3D printed spheroids and patient-derived microtumors

| | | | |
|---------------------------------|---|------------------------|------------|
| Programm / Ausschreibung | COIN, Kooperation und Netzwerke, IraSME 29. Ausschreibung | Status | laufend |
| Projektstart | 01.11.2022 | Projektende | 31.10.2025 |
| Zeitraum | 2022 - 2025 | Projektlaufzeit | 36 Monate |
| Keywords | Bioelectronic label-free measurements, cancer therapy, microtumors, personalized medicine | | |

Projektbeschreibung

Im Jahr 2020 verzeichnete die globale Krebsstatistik 19,3 Millionen neuer Fälle und fast 10 Millionen auf Krebs zurückzuführende Todesfälle. Es wird erwartet, dass die weltweite Zahl der jährlichen Krebserkrankungen 2040 auf 28,4 Millionen ansteigen wird. Die Entwicklung effizienter therapeutischer Ansätze für die Krebsbehandlung ist daher unerlässlich. Das Fehlen geeigneter Tumormodelle, die die Komplexität des Tumors berücksichtigen, sowie nichtinvasiver Untersuchungen ist ein Hinderungsgrund bei der Entwicklung wirksamer Krebstherapien.

Daraus ergibt sich der Bedarf an einer neuartigen nicht-invasiven bioelektronischen Plattform als präklinisches Testsystem für personalisierte Krebstherapien. Das Hauptziel des Projekts ist die Entwicklung und Validierung eines Prototyps eines Elektro-Tumor-Mikrochip-Impedanz-Parallel-Auslesesystems (ETIR), das unter Standard-Inkubatorbedingungen betrieben wird. Der relevante Anwendungsfall ist die Bewertung der Wirksamkeit von zellbasierten immun-onkologischen Behandlungsansätzen. Die Ergebnisse werden schon während der Projektlaufzeit mit konkreten Schritten zur Markteinführung begleitet.

Die Entwicklung und Bewertung der bioelektronischen Plattform wird von einem Konsortium aus fünf Industriepartnern aus drei europäischen Ländern und zwei europäischen Forschungsorganisationen durchgeführt.

Um einen zuverlässigen nicht-invasiven elektronischen Nachweis von Krebszellen zu etablieren, werden dreidimensionale, von Zelllinien abgeleitete Tumor-Sphäroide gedruckt und auf maßgeschneiderten elektronischen Mikrochips kultiviert. Der Druck erfolgt in Biotinten, die Biomaterialien menschlichen Ursprungs enthalten. Die ideale Zusammensetzung der Biotinte und die erfolgreiche Kopplung der gedruckten Sphäroide an elektronische Mikrochips sind ein wichtiges Verwertungsergebnis. Die Schnittstelle zwischen Tumorsphäroiden und dem bioelektronischen Mikrochip wird dreidimensionale Strukturen aufweisen. Das Monitoring der Sphäroide beruht auf rauscharmen elektrischen Aufzeichnungen in einer inkubatorähnlichen Umgebung. Die Auslesung der Impedanz von Tumor-Sphäroiden an mehreren Stellen, in Anwesenheit und Abwesenheit handelsüblicher Krebsmedikamente (einschließlich Chemotherapeutika, kleiner Moleküle und Antikörper) ermöglicht eine präzise, langfristige und markierungsfreie Überwachung des Zustands der Sphäroide. Die erfolgreiche Langzeitüberwachung (2 Wochen) von Krebszelllinien-Sphäroiden ist ein zweites Ergebnis, welches direkte Verwertungsmöglichkeiten eröffnet.

Basierend auf der ETIR Entwicklung, die mit konventionellen Tumorzelllinien-Sphäroiden etabliert wurde, wird die

Technologie an von Patienten stammende Mikrotumore (PDMs) angepasst, d. h. an 3D-Aggregate von Krebszellen und Komponenten der Tumormikroumgebung, die durch einen begrenzten enzymatischen Verdau aus nativem Tumorgewebe von Patienten gewonnen werden. Die PDMs werden aufgezeichnet und analysiert, wie für die gedruckten Zelllinien-Sphäroide entwickelt. Parallel zu den bioelektronischen Entwicklungen wird im Projekt eine adoptive, zellbasierte T-Zell-Immuntherapie entwickelt und auf PDMs und Tumorsphäroide angewandt, bei der gentechnisch veränderte T-Zell-Rezeptoren (TCR-T-Zelltherapie) verwendet werden. Die nichtinvasive bioelektronische Überwachung dieses immuntherapeutischen Ansatzes stellt eine wesentliche Verwertung des Projekts dar.

Abstract

In 2020, global cancer statistics recorded 19.3 million new cases and nearly 10 million cancer-related deaths. The global cancer burden is expected to increase to 28.4 million cases by 2040. It is therefore imperative to develop efficient therapeutic approaches for cancer treatment. The lack of appropriate tumor models that take into account the complexity of the tumor, as well as non-invasive monitoring, is an obstacle in the development of effective cancer therapies. Hence, the need for a novel non-invasive bioelectronic platform as a preclinical testing system for personalized cancer therapies. The aim of the project is to develop and validate a prototypic electro-tumor microchip impedance parallel readout (ETIR) system operating under standard incubator conditions. The relevant use case is the evaluation of the efficacy of cell-based immune-oncology treatment approaches. The results will be accompanied by steps towards market entry already during the project.

The development and evaluation of the bioelectronic platform will be pursued by a consortium comprising five industrial partners from three European countries and two European research organizations.

To establish a reliable non-invasive electronic detection of cancer cells, three-dimensional cell line-derived tumor spheroids will be printed and cultured on customized electronic microchips. The printing is done in bio-inks containing biomaterials of human origin. The ideal composition of the bio-ink and the successful coupling of the printed spheroids to electronic microchips are an important exploitation result. The interface between tumor spheroids and the bioelectronic microchip will have three-dimensional structures. Monitoring of the spheroids relies on low-noise electrical recordings in an incubator-like environment. Reading the impedance of tumor spheroids at multiple sites, in the presence and absence of commercially available anticancer drugs (including chemotherapeutic agents, small molecules, and antibodies) will allow precise, long-term, and label-free monitoring of the spheroids' condition. Successful long-term monitoring (2 weeks) of cancer cell line spheroids is a second result that opens direct exploitation opportunities.

Based on ETIR development established with conventional tumor cell line spheroids, the technology is adapted to patient-derived microtumors (PDMs), i.e., 3D aggregates of cancer cells and components of the tumor microenvironment obtained by limited enzymatic digestion from native tumor tissue of patients. The PDMs will be recorded and analyzed as developed for the printed cell line spheroids. In parallel with the bioelectronic developments, the project will develop and apply adoptive cell-based T cell immunotherapy to PDMs and tumor spheroids using genetically engineered T cell receptors (TCR T cell therapy). Non-invasive bioelectronic monitoring of this immune-therapeutic approach represents a major exploitation of the project.

Endberichtkurzfassung

Ziel des Projekts ELEVATE war eine neuartige bioelektronische Plattform als präklinisches Testsystem für personalisierte Krebstherapie zu entwickeln und zu testen. Die Wirksamkeit zellbasierter immunonkologischer Behandlungen wurde über elektrische Impedanzmessungen und Fluoreszenzmikroskopie durchgeführt. Dreidimensionale Tumorsphäroide und

patientenabgeleitete Mikrotumore wurden analysiert. auf maßgeschneiderten mikroelektronischen Chips. An der TU Wien wurden mikroelektronischen Chips gefertigt, und zusammen mit dem Partner UpNano GmbH angepasster Retentionsstrukturen strukturiert. Es wurden unterschiedliche Beschichtungen der Chips untersucht, einschließlich von dem Projektpartner THT Biomaterials GmbH entwickelten humanen Biomaterialien. Mit weiteren Projektpartnern aus Deutschland wurden tumorspezifische TCR-T-Zellmodelle generiert, deren antitumorale Wirksamkeit mithilfe der neuartigen bioelektronischen Plattform in 3D-Tumormodellen funktionell evaluiert wurde.

Projektkoordinator

- Technische Universität Wien

Projektpartner

- UpNano GmbH
- THT BIOMATERIALS GmbH