

**A functional *ex vivo* assay to detect PARP1-EJ repair and radiosensitization by PARP-inhibitor in prostate cancer**

Diese Arbeit umfasst ein translationales Projekt, welches sich mit der Personalisierung der Tumorthherapie am Beispiel des Prostatakarzinoms beschäftigt.

Prostatakarzinome stellen weltweit die häufigste Tumorentität bei Männern dar. Eine Säule der Therapie ist dabei die Strahlentherapie, jedoch sprechen nicht alle Tumoren gleich gut darauf an. Eine Verstärkung des Strahleneffektes (Strahlensensitivierung) bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes wäre daher sinnvoll. Die Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen wird vorrangig durch die Reparaturfähigkeit strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) bestimmt. Dabei unterliegen die DSB-Reparaturwege einer bestimmten Hierarchie, die in Tumorzellen oft gestört ist. Solche Fehlregulationen können zu einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit führen, aber auch für eine gezielte Strahlensensitivierung ausgenutzt werden, beispielsweise durch den Einsatz spezifischer Inhibitoren. In Zellkulturen des Prostatakarzinoms konnten wir beispielsweise zeigen, dass sich einige Zelllinien durch den klinisch erprobten PARP-Inhibitor Olaparib gegenüber Bestrahlung sensitivieren lassen. Olaparib wird bisher als Monotherapeutikum bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Veränderungen im BRCA1/2-Gen eingesetzt. Ursächlich für die Verstärkung des Strahleneffektes durch den PARP-Inhibitor Olaparib in Prostatakarzinomzelllinien ist eine Verschiebung der DSB-Reparaturwege, nämlich hin zum PARP1-abhängigen End-Joining.

In der, durch die Hamburger Krebsgesellschaft ausgezeichneten Arbeit wurde die DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur nach Kombination aus Bestrahlung und dem PARP-Inhibitor Olaparib erstmals an „frischen“ Proben des Prostatakarzinoms bzw. dem korrespondierenden Normalgewebe untersucht. Zusammen mit unseren Kooperationspartnern aus der Martini-Klinik, sowie dem Institut für Anatomie des UKEs konnten wir an 36 Biopsien zeigen, dass eine Kombination aus Olaparib-Behandlung und Bestrahlung in ca. 30 % der high risk Prostatakarzinome zu einer erhöhten Anzahl unreparierter DNA-Doppelstrangbrüche und somit einer Sensitivierung gegenüber Bestrahlung führt. Dies bedeutet, dass dadurch die Therapie für diese Patienten verbessert werden könnte.

Besonders hervorzuheben ist der in dieser Arbeit verwendete funktionelle *ex vivo Assay* zur direkten Analyse frischer Tumorproben. Durch diesen prädiktiven Test ist es möglich unterschiedliche Behandlungsmodalitäten parallel an einem Gewebestück zu testen und schnell Ergebnisse an einer Vielzahl von Proben zu generieren. Darüber hinaus können Tierversuche, die sonst für derlei Testungen herangezogen werden müssen z.T. komplett ersetzt werden. Die Weiterentwicklung und Standardisierung dieser Technik wird derzeit im Rahmen einer „3R-Projektförderlinie“ zum Ersatz von Tierversuchen der Medizinischen Fakultät des UKE gefördert, was die Relevanz der Methodik deutlich unterstreicht.

Insgesamt zeigt die hier vorgestellte Arbeit eine Möglichkeit zur Verbesserung der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom auf und stellt methodisch eine wichtige Grundlage für die Testung gezielter Therapieoptionen im Bereich der Krebsforschung dar.