

Abschlussbericht

Epigenetische Regulation der DNA-Reparatur als therapeutische Zielstrukturen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Kurzzusammenfassung der Ergebnisse:

Das Projekt dient der Erforschung der DNA-Reparaturkapazität bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen und deren Assoziation mit epigenetischen Regulatoren der DNA-Struktur.

Unter Verwendung verschiedener hormonsensitiver Zelllinienmodelle für Prostatakarzinome und isogener Sublinien, die Resistenzen gegen die gängigen antiandrogene der zweiten Generation, Abirateron Acetat, Enzalutamid und Apalutamid, aufweisen, konnten wir zeigen, dass vorgenannte Substanzen unabhängig vom Stadium der Androgensensitivität eine Inhibition der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA induzieren und Prostatakarzinomzellen so gegen ionisierende Strahlung sensibilisieren. Dies konnte auch an primären Prostatakarzinomproben bestätigt werden, an denen in einem *ex vivo*-Kultivierungsmodell nach operativer Prostatektomie durch eine Behandlung mit Abirateron Acetat eine verminderte Reparatur strahleninduzierter DNA-Schäden per Immunfluoreszenz nachgewiesen wurde.



Elsesy M et al., Cancer
2020; 12(9):E2467

Article

Second-Generation Antiandrogen Therapy Radiosensitizes Prostate Cancer Regardless of Castration State through Inhibition of DNA Double Strand Break Repair

Mohamed E. Elsesy^{1,2}, Su Jung Oh-Hohenhorst^{3,4}, Anastassia Löser¹, Christoph Oing^{5,6}, Sally Mutiara¹, Sabrina Köcher¹, Stefanie Meien^{1,6}, Alexandra Zielinski¹, Susanne Burdak-Rothkamm¹, Derya Tilki^{3,7}, Hartwig Huland³, Rudolf Schwarz¹, Cordula Petersen¹, Carsten Bokemeyer⁵, Kai Rothkamm¹ and Wael Y. Mansour^{1,2,6,*}

Die Ergebnisse lassen die Hypothese formulieren, dass ein kombinierter Einsatz neuer, antiandrogener Substanzen zusammen mit DNA-schädigenden Therapien, insb. der Strahlentherapie, bei lokalisierten Erkrankungsstadien vorteilhaft sein könnte.

Darüber hinaus zeigen erste Untersuchungen post-translationaler Histonmodifikationen, dass sich der sog. Histon-Code vorgenannter, kastrationsresistenter Zelllinien sich fundamental von dem der isogenen, hormonsensitiven, parentalen Zelllinien unterscheidet. Die Untersuchung der Assoziation von post-translationalen Histonmodifikationen in Zusammenhang mit der Formation von DNA-Reparaturfoci und der DNA-Reparaturkapazität sind Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte unseres Labors.

Abschlussbericht

Epigenetische Regulation der DNA-Reparatur als therapeutische Zielstrukturen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Laienverständliche Zusammenfassung:

Krebszellen entstehen durch Veränderungen im Erbgut, insbesondere sog. Mutationen, körpereigener Zellen. Solche Veränderungen wiederum entstehen durch Schäden im Erbgut, die nicht adäquat repariert werden, aber auch nicht zum Absterben der Zelle führen. Krebsbehandlungen, z.B. Bestrahlung oder Chemotherapie, basieren auf der Schädigung des Erbguts von (Tumor-)Zellen, die infolge schwerer, irreparabler DNA-Schäden absterben. Ein wichtiger neuer Ansatz zur Verbesserung verfügbarer Tumorthérapien liegt in einer gezielten Schwächung der DNA-Reparatur von Tumorzellen, um diese so gegenüber etablierter Therapieverfahren zu sensibilisieren.

Prostatakrebszellen wachsen in Abhängigkeit der Wirkung männlicher Geschlechtshormone, der sog. Androgene. Daher stützt sich die Behandlung des Prostatakarzinoms auf eine antihormonelle Therapie, die den Tumorzellen die Wachstumsförderung entzieht. In diesem Forschungsprojekt wurde die Wirkung verfügbarer antihormoneller Therapeutika zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms auf die Fähigkeit der Krebszellen Erbgutschäden zu reparieren untersucht. Die Untersuchung erfolgt im Labor an Krebszelllinienmodellen.

Wir haben herausgefunden, dass eine antihormonelle Therapie mit neuen, für die Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome zugelassener Substanzen, die Tumorzellen daran hindert Schädigungen des Erbguts adäquat zu reparieren. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Kombination einer antihormonellen Therapie mit einer Bestrahlung die Wirksamkeit der Bestrahlung deutlich erhöhen könnte. Dies bedarf künftig einer Bestätigung im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten.