

Projektförderung durch die Wilhem-Sander-Stiftung:

„Synergistische Wirkung von PARP-Inhibitoren und Bromodomain and Extra-Terminal motif (BET)-Inhibitoren durch Induktion einer DNA-Reparatur Defizienz (BRCAness) in urothelialen Karzinomen“

Patienten mit einem fortgeschrittenen Urothelkarzinom (UC) weisen insgesamt eine ungünstige Prognose auf. Zwar können multimodale Behandlungskonzepte häufig eine vorübergehende Tumorregression bewirken, eine dauerhafte Krankheitskontrolle gelingt jedoch nur selten. Besonders Patienten mit Keimbahn- oder somatischen Mutationen in Genen der DNA-Reparatur – insbesondere in BRCA1/2 – profitieren von einer Therapie mit PARP-Inhibitoren (PARPi), da diese gezielt antitumoral wirken. Entsprechende genetische Veränderungen treten beim Urothelkarzinom allerdings vergleichsweise selten auf. Klinische Studien zur PARPi-Monotherapie verliefen daher überwiegend enttäuschend, vor allem bei zuvor mit Cisplatin behandelten Patienten.

Epigenetisch wirksame Substanzen können die Expression von DNA-Reparaturgenen herabsetzen und dadurch einen BRCA1/2-ähnlichen Defektzustand („BRCAness“) hervorrufen. Vor diesem Hintergrund stellt die Kombination von PARP-Inhibitoren mit Bromodomain- und Extra-Terminal-Motiv-Inhibitoren (BETi) einen vielversprechenden neuen Therapieansatz dar. Unsere Untersuchungen zeigen eine ausgeprägte synergistische, antitumorale Wirkung dieser Kombination sowohl in unbehandelten als auch in platinresistenten UC-Zelllinien. Durch detaillierte Analysen zellulärer und molekularer Wirkmechanismen sowie potenzieller Resistenzentwicklungen konnte die optimale Wirkstoffkombination identifiziert werden.

Auf Basis umfassender Omics-Analysen sollen nun prädiktive Marker für das Therapieansprechen sowie die Effekte der Kombinationstherapie auf die Interaktion zwischen Tumor- und Immunzellen weiter funktionell charakterisiert werden. Ziel des Projekts ist es, die Effektivität PARPi-basierter Therapiestrategien beim Urothelkarzinom zu steigern – entweder durch eine präzisere Patientenselektion mithilfe geeigneter Biomarker oder durch die Entwicklung wirksamerer Kombinationsregime.