



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Synthetische Letalität von PARP- und APE1-Inhibitoren bei hämatologischen Neoplasien

Autor: Vanessa Kohl
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktormutter: Prof. Dr. A. Fabarius

Aufgrund der ungünstigen Prognose von Hochrisiko-Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML) ist die Erforschung neuer, innovativer Therapieansätze notwendig. Ein Ansatz basiert auf dem Prinzip der synthetischen Letalität. Diese beschreibt die Abhängigkeit zweier Gene, bei der nur der Defekt beider Gene letal für eine Zelle ist. In einigen Studien wurde dieser Effekt bereits erfolgreich angewendet, indem das DNA-Schadensreparatur Enzym Poly (ADP-ribose)-Polymerase (PARP) bei Tumoren mit Defekten in BRCA1/2 inhibiert wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit, sollte der Effekt des AP-Endonuklease 1 (APE1) Inhibitors III sowie des PARP-Inhibitors Talazoparib auf chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), MDS und AML Patientenzellen untersucht werden. Wie auch PARP ist APE1 ein wichtiges Enzym in der DNA-Schadensreparatur. Von insgesamt 28 Patientenproben haben 6 auf Talazoparib (21%) und 8 auf den APE1 Inhibitor III (30%) angesprochen. Mögliche Marker, die ein Ansprechen auf die Inhibitoren prognostizieren können, wurden untersucht. Hierbei zeigte weder das Proliferationsverhalten der Zellen, die Menge an γ H2AX Foci noch die Expression von *APE1* beziehungsweise *PARP* einen signifikanten Unterschied zwischen ‚Ansprechern‘ und ‚Nicht Ansprechern‘. Spezifische chromosomale Aberrationen mit einem prognosefähigen Einfluss konnten ebenfalls nicht detektiert werden. Die untersuchte Patientenkohorte wies ein heterogenes molekulargenetisches Profil auf. Mutationen, welche ausschließlich in der Gruppe der ‚Ansprecher‘ auftraten, konnten nicht detektiert werden. Allerdings wurden Mutationen in Genen detektiert, die nur bei den ‚Nicht Ansprechern‘ auftraten: *IDH1*, *IDH2*, *PTPN11*, *KRAS*, *NPM1*. Signifikant erhöhte Werte der Laktat-Dehydrogenase gab es sowohl bei den APE1i ‚Ansprechern‘ wie auch bei den Talazoparib ‚Ansprechern‘.

Kombinationsversuche mit Decitabin \pm Talazoparib, Decitabin \pm APE1 Inhibitor III sowie Talazoparib \pm APE1 Inhibitor III konnten zeigen, dass die Wirkung des jeweils ersten Inhibitors verstärkt werden kann. Bei der Kombination von Decitabin mit Talazoparib konnte die Zahl der ‚Ansprecher‘ von 7 (28%) mit Decitabin alleine auf 17 (60%) ‚Ansprecher‘ erhöht wurde. Für Decitabin-resistente Patienten könnte dies ein interessanter Therapieansatz sein.

Die Patientenproben die in dieser Arbeit *in vitro* als Decitabin ‚Nicht Ansprecher‘ eingeteilt wurden waren auch *in vivo* resistent gegen das Medikament.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass beide Inhibitoren einen anti-leukämischen Effekt in CMML, AML und CMML Patientenzellen induzieren können. Außerdem konnte die Wirkung von Decitabin unter zusätzlicher Gabe des APE1 Inhibitor III und Talazoparib verstärkt werden. Damit konnten im Rahmen dieser Dissertation wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die Gegenstand zukünftiger klinischer Studien sein könnten.