

Philippa Imogen Lantwin

Dr. med.

Inactivation of DNA damage repair proteins and prostate cancer cell migration

Fach/Einrichtung: Urologie

Doktorvater: Prof Dr. med. Stefan Duensing

Das primär metastasierter Prostatakarzinom weist eine hohe Frequenz von Defekten in DNA-Reparatur Genen auf. Eine direkte Rolle von DNA-Reparaturgendefekten bei der Migration und Metastasierung von Prostatakarzinomzellen ist jedoch bisher nicht im Detail bekannt.

Diese Arbeit zeigt, insbesondere nach der siRNA-medierte Depletion von BRCA2 oder ATM eine verstärkte migratorische Aktivität der Prostatakarzinomzellen.

Scratch-Assays ergaben eine signifikante Abnahme der zellfreien Fläche nach *BRCA2* oder *ATM*-Knockdown in LNCaP-Zellen sowie in PC-3-Zellen. Darüber hinaus zeigten LNCaP-Zellen nach der Herunterregulierung von BRCA2, ATM oder p53 eine signifikant höhere migratorische Aktivität. Diese Ergebnisse wurden in PC-3-Zellen bestätigt. Auch der Zirkularitätsindex nimmt nach der Herunterregulierung von BRCA2 und ATM in PC-3-Zellen signifikant ab. Nach *BRCA2*- oder *ATM*-Knockdown ließ sich in PC- und LNCaP-Zellen ein signifikanter Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies messen. Eine gleichzeitige Behandlung der Prostatakarzinomzellen mit N-Acetylcystein führte zu einer vollständigen Inhibition der gesteigerten Migration.

Die Ergebnisse zeigen, dass Defekte in der DNA-Reparatur Genexpression, insbesondere von *BRCA2* oder *ATM*, die Migrationsaktivität von Prostatakarzinomzellen erhöhen. Mechanistisch zeigt diese Arbeit, dass der Mangel dieser Reparaturproteine mit einem Anstieg des oxidativen Stresses durch reaktive Sauerstoffspezies einhergeht, während die gesteigerte Migration sich durch Inhibition von reaktiven Sauerstoffspezies blockieren lässt.

Das erhöhte Risiko für eine metastatische Ausbreitung, das mit DNA-Reparaturgendefekten verbunden ist, scheint somit direkter mit der migratorischen Aktivität von Tumorzellen in Verbindung zu stehen, als bisher angenommen.