

# Fortgeschrittene *in vitro* Modelle für Metastasen bei Prostatakrebs: ARSI-Resistenz verstehen und überwinden

Projekt

*Prof. Mark Rubin*

Prostatakrebs ist in der männlichen Bevölkerung der Schweiz die häufigste Krebsart und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Die derzeitige Standardbehandlung des metastatischen Prostatakrebses beruht auf der Androgenentzugstherapie und dem Einsatz von Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI).

Das Aufkommen von Resistenz gegen ARSI stellt einen negativen Wendepunkt im Krankheitsverlauf des Prostatakrebses dar, oft gefolgt von einem rasch voranschreitenden Tumorphänotyp. Die biologischen Mechanismen, die diese Resistenz gegenüber ARSI bewirken, sind komplex und nicht vollständig erforscht. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Tumormikroumgebung der metastatischen Nische bei der Förderung der Progression des Prostatakrebses und der Therapieresistenz eine entscheidende Rolle spielt. Die diesem Phänomen zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch kaum erforscht.

Das übergeordnete Ziel dieses Projektes besteht darin, aufzuklären wie Prostatakrebszellen mit verschiedenen metastatischen Nischen interagieren und wie dieses Zusammenspiel zum Auftreten von Resistenzen gegenüber ARSI beiträgt. Wir werden passende, aus Patienten und Stammzellen abgeleitete Modelle für Prostatakrebsmetastasen anwenden, um *in vitro* ARSI-resistente Tumorklone herzustellen. Resistenzmechanismen werden wir charakterisieren, indem wir ein umfassendes genomisches und transkriptomisches Profiling dieser Tumoren durchführen. Zusätzlich werden wir unsere Ergebnisse validieren, indem wir metastatische Biopsien von Patienten mit einer ARSI-resistenten Erkrankung analysieren. Die Daten des molekularen Profilings werden uns erlauben, gezielte Medikamenten-Screenings für die Entwicklung neuer Strategien zur Verhinderung oder Überwindung der ARSI-Resistenz durchzuführen.

Zusammenfassend liegen die Ziele dieses Projektes in der Verbesserung unseres Verständnisses der durch die metastatische Nische vorangetriebenen Therapieresistenzmechanismen im fortgeschrittenen Prostatakrebs, und in der Entdeckung neuer therapeutischer Zielstrukturen und Strategien für die personalisierte Behandlung dieser Krankheit.