

ZUSAMMENFASSUNG

Krebs ist ein Komplex von Krankheiten, die durch genetische Veränderungen der normalen Zellen verursacht werden, und ist eine führende Todesursache weltweit. Umwandlungs-Ereignisse in Bezug auf Krebs umfassen deregulierte Expression oder Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, von denen eines *ATM* ist.

Die ATM-Kinase dient als Hüter der Genomstabilität und spielt eine Schlüsselrolle bei der DNA-Schadensreaktion (DDR). Aktiviert durch die Doppelstrangbrüche der DNA, löst ATM eine Reihe von Signalkaskaden aus, die zu einem Zellzyklus-Arrest und zur DNA-Reparatur über homologe Rekombination (HR) führen oder, bei übermäßiger Schädigung, zur Einleitung von Apoptose führen. ATM-Defizienz auf der Organismus-Ebene führt zu einem komplexen Phänotyp, der eine verringerte Lebenserwartung, eine erhöhte Radiosensitivität und eine Prädisposition für Krebs, vor allem mit hämatopoetischem Ursprung, beinhaltet. ATM-defiziente Krebszellen hängen stark von der Nicht-Homologen Endverbindung (NHEJ) ab und von ihrem zentralen Spieler, der DNA-PKcs Kinase, da dieser Signalweg bei HR Defekten für die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen benutzt wird. Somit ist DNA-PKcs ein vielversprechendes therapeutisches Ziel bei ATM-defizienten Krebsarten. Obwohl Krebs-bezogene ATM-Inaktivierung oft mit schlechter Prognosen verbunden ist, ist es derzeit unbekannt, ob ATM-defiziente Krebszellen auf eine permanente Abwesenheit von ATM angewiesen sind. Beispiele von verwandten Tumorsuppressorgenen wie *TP53* und *BRCA2* zeigen, dass die Wiederherstellung des fehlenden Tumorsuppressorgens zu einer dramatischen Tumorregression führen (*TP53*), aber auch von bösartigen Zellen toleriert werden kann (*BRCA2*).

In dieser Arbeit wollen wir DNA-PKcs als therapeutisches Ziel bei ATM-defekten Krebsarten charakterisieren und die Rolle der ATM Reexpression in anfänglich ATM-defizienten malignen Erkrankungen untersuchen. In einer Reihe von Experimenten, die parallel in ATM pro- und defizienten Systemen durchgeführt wurden, konnten wir die Abhängigkeit von ATM-defizienten menschlichen und murinen Zellen von DNA-PKcs bestätigen. Wir konnten auch die Toleranz von *ATM*-Wildtyp-Zellen gegenüber DNA-PKcs-Inhibitoren zeigen und die Vorteile dieser Moleküle als potentielle Therapeutika aufgrund des Mangels an Toxizität im normalen Gewebe

veranschaulichen. Wir zeigen darüber hinaus die Unfähigkeit von ATM-defizienten Zellen, DNA-Läsionen zu reparieren, wenn DNA-PKcs gehemmt wurde. Schließlich zeigen wir, dass DNA-PKcs-Inhibitoren wirksam in einem ATM-defekten Mausmodell des Myc-getriebenen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (B-NHL) sind und das Überleben von Lymphom-tragenden Mäusen verlängern können.

Um die ATM Reexpression bei Krebs zu untersuchen, erzeugten wir ein reaktivierbares *Atm*-Allel, das *Atm*-Knockout-Mutanten im Hinblick auf die Radiosensitivität, Defekte bei der Reifung der Immunzellen und die Krebsveranlagung nachbildet. Wir zeigen, dass die *Atm*-Reaktivierung in autochthonen T-Zell-Lymphomen und Myc-getriebenen B-NHLs eine Lymphom-Regression verursacht. Wir haben darüber hinaus Transplantationsexperimente eingesetzt, um zwischen *Atm*-Reaktivierung in Krebszellen und nicht-krebsartigem Tumorstroma zu unterscheiden und zeigten sowohl zellautonome als auch nicht-zell-autonome Effekte der ATM Reexpression.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass DNA-PKcs ein potentielles Zielmolekül für die Behandlung von ATM-defekten Malignitäten ist. Darüber hinaus dienen diese Daten auch als Hintergrund für die Einleitung einer klinischen Phase-I-Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Verträglichkeit eines dualen DNA-PKcs- und mTOR-Inhibitors für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und hämatologischen Malignitäten zu beurteilen. Unsere Ergebnisse zeigen auch, dass eine fortgesetzte Abwesenheit von ATM-Expression für die *in vivo*-Aufrechterhaltung eines onkogenen Zustands in B- und T-Zell-Lymphomen entscheidend ist. Des Weiteren zeigen unsere Daten, dass eine beeinträchtigte Immunüberwachung zur Krebsprädisposition bei Ataxia-telangiectasia (A-T) -Patienten beiträgt, was auf eine Transplantation von ATM-kompetenten Immunzellen als möglichen Ansatz zur Krebsbehandlung in dieser Patientengruppe hindeutet.