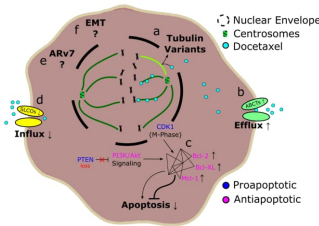


Longitudinale Charakterisierung der molekularen Veränderungen während der Evolution einer Docetaxel-Resistenz in Prostatakarzinomzellen

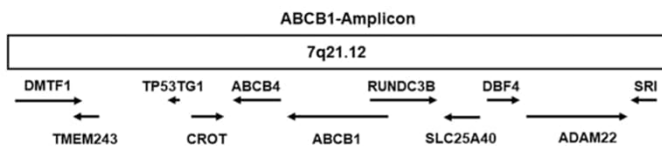
Hintergrund

- **Prostatakarzinom (PCa) in Deutschland:**
 - 25% der Krebsneuerkrankungen bei Männern
 - zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache
 - bei Erstdiagnose bereits ca. 18% im metastasierten Stadium (mPCa) → 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 54%
- **Docetaxel (DTX) zur Therapie des mPCa:**
 - Taxan
 - hemmt Abbau des Spindelapparates → mitotischer Arrest, Apoptose & Inhibierung von Tumorzellwachstum
- **Problem DTX-Resistenz:**
 - reduzierte DTX-Aufnahme (Influx)
 - erhöhter DTX-Efflux über ABCB1
 - Deregulation von Zielmolekülen, Apoptose- & Proliferationsfaktoren



Vorarbeiten

- DTX-sensitive & -resistente Sublinien der mPCa-Zelllinien DU145 & PC-3 verfügbar
- Effluxpumpe ABCB1 (auch MDR1 bzw. P-gp) ist in DTX-resistenten Sublinien überexprimiert
- Weitere Gene (u.a. ABCB4, CROT, DBF4, SEMA3A, STEAP1) in der Nähe des ABCB1-Gens (7q21.11-13) sind ebenfalls in DTX-resistenten Zellen hochreguliert
- **ABCB1-Amplikon**
- **koordinierte Überexpression von ca. 22 Resistenz-assoziierten Genen**
- **Beteiligung an Entstehung eines multiresistenten Phänotyps?**



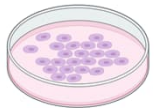
Hypothese & Projekt

„Die Entwicklung einer DTX-Resistenz beim mPCa ist ein mehrstufiger, longitudinaler Prozess, der auf einer selektionsgesteuerten molekularen Evolution beruht.“

→ **Identifikation & funktionelle Charakterisierung der molekularen Wendepunkte bei Entstehung einer DTX-Resistenz**

Teilprojekt 1: *In vitro*-Modellierung einer DTX-Resistenz in mPCa-Zelllinien

- Dauerhafte Kultivierung von DTX-sensitiven DU145- & PC3-Zellen in DTX-haltigem Zellkulturmedium → schrittweise Erhöhung der DTX-Konzentration
- Zu festgelegten Zeitpunkten (z.B. alle 2 Wochen):
 - Funktionelle Assays (Teilprojekt 2)
 - Molekulare Analysen (Teilprojekt 3)



Teilprojekt 2: Funktionelles Monitoring der PCa-Sublinien

- Testung der DTX-Toleranz anhand von Dosis-Wirkungskurven inkl. Berechnung des IC₅₀-Wertes
- anhand Proliferation, Viabilität, Migration, Invasion, klonogene Überlebensfähigkeit



Teilprojekt 3: Molekulares Monitoring der PCa-Sublinien

- RNA-Sequenzierungsanalysen inkl. bioinformatischer Netzwerk-Analysen zur globalen Evaluierung der molekularen Veränderungen (in Kooperation mit NCT/UCC-CMTD Dresden)
- Validierung der mRNA- & Proteinexpression von ausgewählten Genkandidaten mittels quantitativer PCR bzw. Western Blot
- DNA-Methylierungsanalysen (in Kooperation mit Uni Giessen)



Teilprojekt 4: Funktionelle Validierung von potentiellen Resistenzfaktoren

- Hemmung von 1-2 ausgewählten Resistenzfaktoren mittels siRNAs in DTX-resistenten mPCa-Sublinien
 - Bestimmung DTX-Toleranz anhand von Dosis-Wirkungskurven
 - ggf. funktionelle Analysen

Wir bieten:

- **intensive Einarbeitung** in die Kultivierung von Tumorzellen sowie die funktionellen & molekularbiologischen Arbeitstechniken
- **persönliche Betreuung** über den gesamten Zeitraum durch eine Naturwissenschaftlerin
- **Erfahrung** in erfolgreicher Betreuung von medizinischen Doktorand:innen
- **Teilnahme** an mind. einer nationalen **Fachtagung, Publikation** der Daten als Erstautor:in

Wir erwarten:

- **Interesse** und **Freude** an einer experimentellen Forschungsarbeit mit klinischer Relevanz
- **Teamfähigkeit**, persönliches **Engagement** und eine **hohe Motivation**
- **Zeit** (Freisemester sind Voraussetzung), **Durchhaltevermögen** bis zur Fertigstellung der Promotion