

## Poster 27 Identifizierung neuer Biomarker für PARPi-Ansprechen im Ovarialkarzinom-Organoidmodell

---

Sophia Geweniger<sup>1,2,3</sup>, Ilaria Piga<sup>4</sup>, Christina Seifert<sup>1,3</sup>, Bastian Czogalla<sup>1,3</sup>, Alexander Burges<sup>1,3</sup>, Jesper Olsen<sup>4</sup>, Sven Mahner<sup>1,2,3</sup>, Fabian Trillsch<sup>1,2,3</sup>, Mirjana Kessler<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum München, Deutschland

<sup>2</sup>German Cancer Consortium (DKTK)

<sup>3</sup>Bayrisches Zentrum für Krebshilfe (BKFZ)

<sup>4</sup>NNF center for protein research, University of Copenhagen, Denmark

Das high-grade seröse Ovarialkarzinom (HGSOC) stellt eine therapeutische Herausforderung dar. PARP-Inhibitoren (PARPi) haben zuletzt einen wichtigen Fortschritt bewirkt, zeigen aber bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen oder homologer Rekombinationsdefizienz (HRD) eine heterogene Wirksamkeit. Die Identifikation molekularer Determinanten des Therapieansprechens könnte die klinische Anwendung von PARPi optimieren.

Im Rahmen eines europaweiten interdisziplinären Konsortiums (ERA-PerMed) soll eine standardisierte Charakterisierung patientinnen-abgeleiteter Organoide (PDOs) und deren molekulare Reaktion auf PARPi ermöglicht werden. PDOs bieten patientinnennahe Bedingungen und erlauben die funktionelle Untersuchung tumorspezifischer Mechanismen. Unsere Forschung mit HGSOC-PDOs soll somit einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung personalisierter Therapien in der gynäkologischen Onkologie leisten.

Es wurden 15 HGSOC-PDO-Linien erfolgreich kultiviert und immunhistochemisch mit dem Ausgangsgewebe verglichen. Zur Untersuchung des Olaparib-Ansprechens wurden Viabilitätsassays durchgeführt. Für proteomische Analysen wurden Methoden zur Massenspektrometrie (MS) optimiert. MS-Experimente erfolgten mit Olaparib-Konzentrationen von 12,5 und 25  $\mu$ M sowie verschiedenen Behandlungszeitpunkten mit >4 Replikaten pro Bedingung.

Die etablierten HGSOC-PDOs behielten tumorspezifische Charakteristika bei. Die Bestimmung der IC50-Werte zeigte signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Linien. Optimierte MS-Analysen detektierten >8000 Proteingruppen und 10.000–15.000 Phosphosites pro Probe mit hoher Reproduzierbarkeit. Erste Ergebnisse aus HRD+ Linien zeigen eine frühe Regulation von Phosphosites, die mit Zellproliferation und -überleben assoziiert sind, sowie eine starke Aktivierung von DNA-Reparatur-Signaturen nach 48–72 h.

Diese Studie etablierte PDO-basierte Assays zur Quantifizierung des Olaparib-Ansprechens. Die optimierten experimentellen Bedingungen ermöglichen eine kontrollierte Messung behandlungsinduzierter Effekte. In Zukunft kombinieren wir funktionelle PDO-Assays mit hochauflösender Proteomik, um molekulare Mechanismen des PARPi-Ansprechens zu entschlüsseln. Des Weiteren sollen experimentelle und klinische Expertise gebündelt werden, um gezielt nach prädiktiven Biomarkern zu suchen. Resultierende Erkenntnisse könnten langfristig zur Entwicklung diagnostischer Tests für eine personalisierte Therapie beitragen und die klinischen Behandlungsmöglichkeiten für HGSOC-Patientinnen verbessern.