

## **Evaluation of the anticancer effects of the HDAC inhibitor Belinostat in combination with the CDK - inhibitor Seliciclib in a preclinical model of ovarian cancer**

Das Ovarialkarzinom ist das tödlichste gynäkologische Malignom und trotz therapeutischer Fortschritte wie die Einführung von PARP-Inhibitoren bleibt die Prognose von Patientinnen mit epithelialem Ovarialkarzinom (EOC) weiterhin schlecht. Die beeinträchtigte Gesamtprognose und die hohe Rate an Chemoresistenz erfordern die Entwicklung neuer und effektiver Therapieansätze.

Histon-Deacetylasen (HDACs) regulieren die Genexpression über Chromatinmodifikation und sind bei Dysregulation an Tumorentstehung, Zellproliferation und Therapieresistenz beteiligt. Mehrere HDAC-Isoformen, insbesondere HDAC1 und HDAC6, sind im EOC überexprimiert und mit ungünstiger Prognose sowie erhöhter Chemoresistenz assoziiert. Der Pan-HDAC-Inhibitor Belinostat zeigt in präklinischen Modellen verschiedener solider Tumoren, einschließlich des Ovarialkarzinoms, antiproliferative und pro-apoptotische Effekte. Klinisch blieb seine Wirksamkeit als Monotherapie bei platinresistentem EOC jedoch begrenzt, was den Bedarf an prädiktiven Biomarkern und wirksamen Kombinationsstrategien verdeutlicht.

Neben der Apoptoseregulation beeinflusst Belinostat auch den Cyclin-abhängigen Kinase (CDK)-Signalweg, der eine zentrale Rolle in Zellzyklus- und Transkriptionskontrolle spielt. Eine Dysregulation dieses Signalwegs, insbesondere durch erhöhte CCNE1/CDK2-Aktivität, trägt zur Tumorprogression bei. Der CDK-Inhibitor Seliciclib (CYC202) hemmt mehrere CDKs (vor allem CDK2, CDK7, CDK9) und zeigte in präklinischen sowie frühen klinischen Studien bei platinresistentem Ovarialkarzinom eine akzeptable Sicherheit und antitumorale Aktivität.

Präklinische Untersuchungen im Lungenkarzinom deuten auf eine synergistische Wirkung der Kombination aus HDAC- und CDK-Hemmung im Zellmodell hin. Vor diesem Hintergrund besteht die Hypothese, dass die kombinierte Hemmung von CDKs und HDACs aufgrund ihrer komplementären Wirkmechanismen ebenfalls synergistische antitumorale Effekte im Ovarialkarzinom erzielen könnte.

Ziel dieses experimentellen Promotionsprojekts ist die Untersuchung des Potenzials von Belinostat in Kombination mit einer CDK-Hemmung und möglicher involvierter Signalwege in einem präklinischen Ovarialkarzinom-Modell.

### **Wir suchen eine\*n motivierte\*n Doktoranden\*in für folgendes Projektdesign:**

- Charakterisierung von Ovarialkarzinom-Zelllinien mit unterschiedlichem Grad an Platinresistenz in Bezug auf HDAC und CCNE1-Expression
- Untersuchung des zytostatischen Potentials von Belinostat +- CDK-Hemmung und der Kombination von Belinostat + CDK-Hemmung mit funktionellen Assays
- Untersuchung möglicher Veränderungen auf die Chemosensibilisierung gegenüber Platin
- Ggf. Untersuchung der tumorspezifischen Expression von HDAC1, 6 und CD8+ T-Lymphozyten in tissue micro array (TMA, Immunhistochemie)
- Ggf. Validierung der Ergebnisse in patient-derived organoids
- Parallel Unterstützende laufender Projekte:
  - klinische Studie im Ovarialkarzinom (Organisation von Blutproben, Katalogisierung und Prozessierung der humanen Proben (Blutproben, Tumorgewebe))
  - Ovarialkarzinom-Biobank (Prozessierung Gewebe)

**Wir bieten ein experimentelles Forschungsvorhaben mit hoher klinischer Relevanz in der gynäkologischen Onkologie.**

- Unser Forschungsteam besteht aus einem freundlichen Team mit guter Atmosphäre. Eine enge Betreuung sowie Einarbeitung im Labor sind gewährleistet. Alle Methoden sind bereits technisch etabliert.
- Im Rahmen des Projektes ist Arbeit mit humanen Proben und Zellkultur vorgesehen.
- Wir freuen uns über einen frühestmöglichen Beginn (Februar/März 2026). Über das Modul 6 hinaus ist ein weiteres Freisemester wünschenswert.
- Es wird mindestens eine Publikation in einem fachspezifischen, anerkannten Journal angestrebt.
- Für den Zeitraum des Projektes sind regelmäßige Betreuungsgespräche und Event-Teilnahmen vorgesehen.
- Bei Wunsch nach Einblick in den Klinikalltag sind Hospitationen oder Famulaturen gerne jederzeit möglich.
- Die Promotion wird durch Herrn Prof. Dr. Trillsch und Frau Prof. Dr. Kessler betreut.

**Bei Interesse freuen wir uns um Ihre Bewerbung mit Lebenslauf an:**

**[Christina.Tauber@med.uni-muenchen.de](mailto:Christina.Tauber@med.uni-muenchen.de).**