



## Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren (PARPi)

**OMIM-Nummer:** 167000 (Ovarialkarzinom), 114480 (Mammakarzinom), 260350 (Pankreaskarzinom), 176807 (Prostatakarzinom), 113705 (*BRCA1*), 600185 (*BRCA2*)

### Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren (PARPi) zählen zu einer relativ neuen Klasse der Krebstherapeutika und finden vor allem Einsatz bei Tumoren mit einem Defekt in der homologen DNA-Reparatur (HRR).

Zu den PARP zählen 17 Proteine, die in verschiedene zelluläre Prozesse wie Stressantwort, Chromatin-Remodeling, DNA-Reparatur und Apoptose involviert sind. Speziell PARP1 ist verantwortlich für die Detektion und Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen nach Basenexzisionsreparatur (BER), aber auch in alternative DNA-Reparaturwege wie nicht-homologes End-Joining (NHEJ), homologe Rekombination (HRR) und DNA-Mismatch-Repair involviert.

PARPi nutzen das Prinzip der „synthetischen Letalität“. Bei der synthetischen Letalität bleiben die Zellen trotz Verlust der Funktion eines Gens lebensfähig, während die Störung von zwei Genen zum Zelltod führt. PARPi inhibieren u.a. PARP1 und somit die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (BER). Diese Einzelstrangbrüche werden durch den Zusammenbruch der Replikationsgabel zu Doppelstrangbrüchen, welche wiederum durch die HRR oder das NHEJ repariert werden. Fällt die HRR durch eine Variante in einem an der HRR beteiligten DNA-Reparaturgene wie z.B. *BRCA1* oder *BRCA2* aus, tritt das fehleranfällige NHEJ in Kraft und die Zellen werden apoptotisch.

Die Zulassungen der derzeit verfügbaren PARPi beziehen sich vorrangig auf *BRCA1*- und *BRCA2*-mutierte Tumoren (Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom), was die Anwendbarkeit der PARPi auf 10-15% der Brust- und Ovarialtumoren, 4-7% der Pankreastumoren und 1,5% der Prostata Tumoren limitiert. Tumoren mit alternativen HRR-Defizienzen oder Varianten in anderen HRR-Genen sowie Tumoren mit hohem oxidativen und replikativen Stress (unabhängig vom HRR-Status) zeigen ebenfalls eine Sensitivität gegenüber PARPi. (siehe Tabelle Seite 2)

Wie bei vielen anderen zielgerichteten Therapien können Tumoren Resistenzen gegenüber einer Therapie

mit PARPi entwickeln. Dies erfolgt meist durch die Wiederherstellung der HRR. Sekundäre Varianten in *BRCA1*, *BRCA2*, aber auch *RAD51C* und *RAD51D* können zur Wiederherstellung des open reading frame (ORF) und somit zum Verlust der initialen Variante und Wiederherstellung der HRR führen. Eine Chemotherapie mit 6-Thioguanin kann bei Patienten mit PARPi-Resistenz- und sekundärer *BRCA2*-Variante Effekte zeigen. Varianten in *PARP1* können ebenfalls zu einer Resistenz gegenüber PARPi führen. Weitere Resistenzmechanismen wie z.B. Demethylierung von *BRCA1* sind beschrieben.

### Literatur

Fachinformationen der einzelnen PARPi / Rose et al. 2020, Front Cell Dev Biol, 8:564601 / Lee et al. 2020, Cancers (Basel), 12:2054

#### Präanalytik

**Material:**

- 250ng DNA aus FFPE-Gewebe oder Blut
- FFPE-Tumorblock oder Objektträger mit FFPE- Tumorgewebe
- Peripheres Blut

**Dauer der Untersuchung:** 5-7 Tage

#### Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

**Indikation:** siehe Tabelle Rückseite

**Auftrag:** *BRCA1/BRCA2*-Analyse an Tumorgewebe bzw. peripherem Blut (s. Tabelle Rückseite, EMA-Zulassung)

#### Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:

Telefonkontakt: +49.89.895578-0

E-Mail: [info@medizinische-genetik.de](mailto:info@medizinische-genetik.de)

#### Autoren:

Dipl.-Ing. (FH) Tanja Hinrichsen

Dr. rer. nat. Anne Holtorf



Therapie	Indikation	Spezifikation	Zulassung	Voraussetzung
Olaparib	epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, <b>high-grade</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn und/oder somatisch)
		rezidivierend, <b>high-grade</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	keine
	Ovarialkarzinom	fortgeschritten, nach Therapie mit drei oder mehr Chemotherapie-Linien	FDA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn)
	Mammakarzinom	HER2-negativ, <b>lokal fortgeschritten</b> oder metastasiert, nach Behandlung mit <b>einem Anthrazyklin und einem Taxan</b> , Chemotherapie im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting; HR-positive Patienten Vorbehandlung mit endokriner Therapie oder ungeeignet für diese	FDA, EMA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn)
	Pankreaskarzinom	metastasiert, Adenokarzinom, keine Progression nach mind. 16 Wochen Behandlung mit Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn*)
	Prostatakarzinom	metastasiert, kastrationsresistent, nach Progression einer Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron bzw. <b>nach Behandlung mit neuer hormoneller Substanz</b>	FDA, EMA	HRR-mutiert (Keimbahn* und/oder somatisch) bzw. <b>BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn und/oder somatisch)</b>
Olaparib mit Bevacizumab	epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, <b>high-grade</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie <b>mit Bevacizumab</b>	FDA, EMA	HRD positiv (BRCA1, BRCA2 mutiert und/oder genomische Instabilität)
Rucaparib	epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	rezidivierend, <b>high-grade</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	keine
		<b>progressiv oder rezidivierend, high-grade</b> , nach Therapie mit zwei oder mehr Platin-basierten Chemotherapien und Intoleranz gegenüber weiterer platin-haltiger Chemotherapie	FDA, EMA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn und/oder somatisch)
	Prostatakarzinom	metastasiert, kastrationsresistent, nach Behandlung mit Androgenrezeptor-gesteuerter Therapie und Taxan-basierter Chemotherapie	FDA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn* und/oder somatisch)
Niraparib	epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, <b>high-grade</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	keine
		rezidivierend, <b>high-grade, serös</b> , mit vollständigem oder partiellem Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie	FDA, EMA	keine
	Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primäres Peritonealkarzinom	fortgeschritten, nach Behandlung mit drei oder mehr Chemotherapie-Linien	FDA	HRD positiv (BRCA1, BRCA2 mutiert und/oder genomische Instabilität)
Talazoparib	Mammakarzinom	HER2-negativ, lokal fortgeschritten oder metastasiert, <b>nach Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan</b> , Chemotherapie im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting; HR-positive Patienten Vorbehandlung mit endokriner Therapie oder ungeeignet für diese	FDA, EMA	BRCA1, BRCA2 mutiert (Keimbahn)

Abkürzungen: FDA = Food and Drug Administration, EMA = European Medicines Agency, HRR = homologe Rekombination (ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L), HRD = homologer Rekombinationsmangel (loss of heterozygosity (LOH), large scale state transitions (LST) und telomeric allelic imbalance (TAI))

rot = Zulassungsspezifikationen EMA, wenn abweichend zu FDA-Zulassung

\* Keimbahnuntersuchungen derzeit keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen