Sachbericht zum Verwendungsnachweis für das Verbundprojekt „Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?“,

Teilprojekt NUK055A

Zuwendungsempfänger:

PD Dr. Helmut Pospiech

Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut Jena e.V.

Beutenbergstr. 10

07743 Jena

Laufzeit des Vorhabens

01.01.2020 – 30.06.2023

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 02NUK055A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor".

Gefördert durch

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Teil I: Kurzbericht

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Stand, an dem angeknüpft wurde

Menschen sind in ihrer Umwelt sowohl passiv als auch gezielt ionisierender Strahlung ausgesetzt. Dabei entfällt der Hauptteil einer gezielten Strahlenexposition auf die medizinische Anwendung und hier meist im Rahmen einer Krebstherapie. Eine Strahlentherapie wird bei etwa 60% der Patienten mit einem malignen Tumor angewendet. Diese setzt an einer unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit zwischen Tumor- und Normalgewebe an. Bisherige Erklärungsansätze für individuelle und gewebespezifische Unterschiede konzentrierten sich auf genetische Faktoren oder pauschalisierte Betrachtungen des Proliferationsstatus der Gewebe. Ausgehend vom Stand der Literatur und eigenen Untersuchungsergebnissen stellt die S-Phase des Zellzyklus eine kritische Determinante der zellulären Strahlenempfindlichkeit dar. Dabei ist hier das Wechselspiel der Regulation der DNA Replikation, der DNA Schadensantwort sowie der Reparatur von Strahlen-induzierten DNA-Schäden, insbesondere durch homologe Rekombination von wesentlicher Bedeutung. All diese Prozesse sind abhängig von Stoffwechselprozessen, die Energie und Stoffwechselprodukte für die oben genannten Prozesse im Zellkern bereitstellen. Das nun abgeschlossene Projekt setze genau an dieser Stelle an, und hat am Modell von Brustkrebszelllinien Einflüsse des Stoffwechsels auf die Strahlenantwort auf Zellen in der S-Phase charakterisiert. Es sollte dabei untersucht werden, welche Bedeutung extranukleäre Stoffwechselwege und Signalkaskaden für die optimale Regulation der in der S-Phase beobachteten Strahlenresistenz haben. Die Einbeziehung dieser bislang nur marginal untersuchten Aspekte sollte das Verständnis der strahleninduzierten DNA-Schadensantwort und -Reparatur im Hinblick auf die Identifizierung von molekularen Targets für die therapeutische Intervention in der Strahlentherapie bzw. von Biomarkern für die individuelle Strahlensensibilität erweitern.

2. Ablauf des Vorhabens und wesentliche Ergebnisse

Das Verbundprojekt bestand aus drei Teilprojekten und war in insgesamt vier interaktive Arbeitspakete aufgeteilt. Das hier beschriebene Teilprojekt war vornehmlich für das AP2 verantwortlich, und hatte zusätzlich Bedeutung für die Bereitstellung von Metabolomproben und der Verifizierung und weiteren Auswertung der Ergebnisse der Metabolomanalyse.

Hierfür wurden zum einem Methoden entwickelt, die ein synchrones und dabei weitgehend ungestörten Durchlaufen der S-Phase der untersuchten Zellmodelle ermöglichen. Diese Methodik wurde im Folgenden angewendet um hochwertige Zellzyklus-synchronisierte Metabolomproben vor und nach IR-Bestrahlung zu generieren, welche von unseren Verbundpartnern weiter analysiert wurden. Anhand der Auswertung der ungezielten Metabolomanalysen wurden zunächst für asynchrone Zellpopulationen Stoffwechselwege identifiziert, die besonders durch die Bestrahlung beeinflusst wurden. Diese Wege wurden nun parallel durch uns bzw. unsere Verbundpartner mittels RNAi-basiertem Knockdown in Hinsicht auf ihren Einfluß auf die Proliferation bzw. das klonale Überleben nach Bestrahlung verifiziert, und ausgewählte Stoffwechselwege bzw. Genprodukte, deren Herunterregulation einen deutlichen Effekt auf die Strahlenempfindlichkeit zeigten, weiter durch pharmakologische Inhibitoren adressiert. Dieser Ansatz hat neben bereits bekannten Modulatoren der Strahlenempfindlichkeit auch neue Faktoren und Stoffwechselwege identifiziert, welche die untersuchten Zellmodelle für Strahlung sensibilisieren.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Hemmung von weiteren Stoffwechselwegen, die insbesondere im Zusammenhang mit der Energiehomeostase der Zelle stehen, zu einer Sensibilisierung von Brustkrebszellen, insbesondere in der S-Phase führen. Dieser Ansatz verbesserte das Verständnis, wie das Wechselspiel von homologer Rekombination, DNA Schadensantwort und Replikation die Strahlensensibilität bestimmen. Jedoch zeigte die Hemmung von keinem der untersuchten Stoffwechselwege einen synergistische Effekt mit Bestrahlung.

Teil II: Abschlussbericht

1. Bezug des Vorhabens zur Ausschreibung und Verwendung der Mittel

Das Projekt bezog sich auf die Bekanntmachung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) von Richtlinien über die Förderung zum Themenfeld 'Grundlegende FuE-Arbeiten in der nuklearen Sicherheits- und Entsorgungsforschung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zum Kompetenzerhalt' vom 22.07.2011 im Rahmen des Förderkonzeptes 'Grundlagenforschung Energie 2020+' und des 5. Energieforschungs-programms der Bundesregierung. Inhaltlich nimmt das geplante Projekt dabei Bezug auf den Schwerpunkt '2.4 Förderung der Strahlenforschung' und da insbesondere auf das Thema 'Biologische Targets'. Hierbei wurden grundlegende Forschungsarbeiten durchgeführt, die, aufbauend auf den bisherigen Arbeiten zur Entwicklung strahleninduzierter DNA-Schäden während der S-Phase des Zellzyklus (3610S30016), weitere regulatorische, der DNA vorgeschaltete Mechanismen zur Modulation der zellulären Strahlenempfindlichkeit berücksichtigen. Das Projekt sollte durch seinen innovativen Ansatz und dem hohen wissenschaftlichen Anspruch einen wichtigen Beitrag für die nachhaltige Nachwuchsförderung im Bereich Strahlenbiologie Strahlenschutz leisten. Die Antragsteller:innen des Verbundprojektes sind Arbeitsgruppen in staatlichen und universitären Forschungseinrichtungen, die ihre Kompetenz in der Strahlenforschung an Jungwissenschaftler:innen, Doktorand:innen und Masterand:innen weitergeben.
Die Zuwendungen dienten dabei der Finanzierung von wissenschaftlichen Mitarbeitern (Doktorand, Postdoc) und wissenschaftlichen Hilfskräften, der Beschaffung von Verbrauchmaterialien für die geplanten Arbeiten sowie für die Deckung von Reisekosten. Die Details sind dabei dem Verwendungsplan zu entnehmen. Im Rahmen des Teilprojektes konnte ein Postdoc sowie zwei Masterandinnen im Studiengang M.Sc. Molecular Life Science an der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Bereich der biologischen Strahlenforschung qualifiziert werden.

2. Die erzielten Ergebnisse im Einzelnen

Das Arbeitsprogramm des Forschungsverbundes bestand aus vier Arbeitspaketen (AP), welche thematisch verknüpft sind. Im Folgenden wird auf die überwiegend auf die Ergebnisse des Teilprojekts in Jena eingegangen. In **AP1** sollten strahleninduzierte Veränderungen des Metaboloms und Kinoms sowie parallel des Transkriptoms in der S-Phase identifiziert werden, um Veränderungen in Stoffwechselwegen und Signalkaskaden zu erkennen, die eng mit der S-Phasen-spezifischen Strahlenantwort verbunden sind und somit die Strahlenempfindlichkeit beeinflussen. Eine Voraussetzung für die Generation von hochwertigen Metabolomproben war die Bereitstellung von Zellpopulationen, die möglichst ungestört und synchron die S Phase des Zellzyklus durchlaufen. Es gibt zahlreiche Protokolle, um Zelllinien in verschiedenen Phase des Zellzyklus zu synchronisieren. Dabei haben viele gängige Methoden den Nachteil, dass sie DNA-Schäden verursachen, einen Zellzyklus Checkpunkt aktivieren oder den Stoffwechsel dramatisch verändern. Aus diesem Grund kamen populäre Zellsynchronisationsmethoden wie der Doppelthymidinblock für dieses Projekt nicht in Frage. Für dieses Vorhaben war die in unserer Gruppe etablierte und erfolgreich angewendete Nutzung eines CDK1 Inhibitors für die Zellsynchronisation vorgesehen. Erste Versuche zeigten jedoch, dass die das Protokoll für das im Projekt gewählte Brustkrebs nicht zu einer zufriedenstellenden Qualität der Synchronisation erreicht werden konnte. Da dieser Schritt von entscheidender Bedeutung für das Gesamtvorhaben war, wurde mit einigem Aufwand ein neues Zellzyklus-Synchronisations-protokoll entwickelt, welches die hohen Qualitätsanforderungen für die Metabolomanalysen erfüllte. Nach Prüfung verschiedenen Ansätze erlaubte letztlich eine Kombination eines Blocks mit dem CDK4/6 Inhibitor Pablociclib gefolgt von einem Block mit dem CDK1 Inhibitor RU-3306

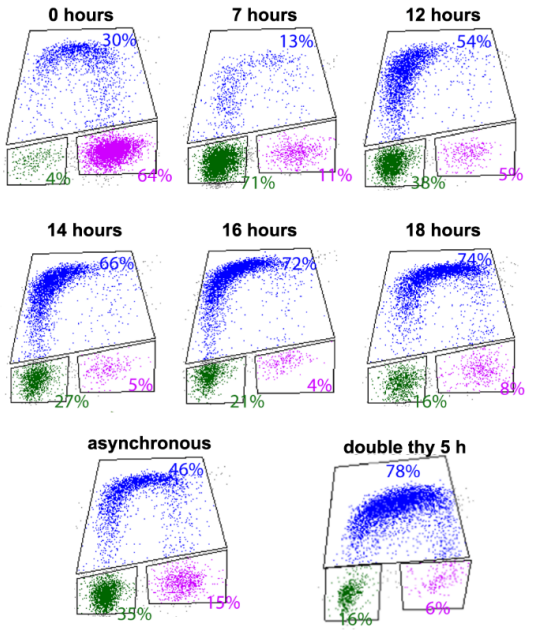

Abb. 1. Synchronisation von MDA-MB-231 mittels CDK4/6 – CDK1 Doppelblock. Der CDK-Doppel-block erreicht eine Synchronie vergleichbar zum als Goldstandard geltenden Doppelthymidin-block, ohne wie letzterer eine DNA-Schadensant-wort in der S-Phase zu aktivieren und den Zellstoff-wechsel dramatisch zu verändern.

die Generation von sehr hochwertigen Zellpopulationen in der S-Phase (**Abb. 1.**). Dieses Protokoll wurde von Verbundpartner Borgmann adoptiert, um in klonogenen Assays nachzuweisen, dass das verwendete Zellmodell wie erwartet in der S-Phase die größte Resistenz gegenüber Bestrahlung aufweist. Dieser Ansatz erlaubte letztendlich die Generation von hochwertigen Proben für Metabolom-Analysen durch den Verbund-partner Cordes. Es wurden 5 Probensätze von Zellen in G1, früher, mittlerer und später S-Phase sowie nicht synchronisierte Kontrollen, jeweils mit und ohne IR-Bestrahlung, generiert, vermessen und analysiert. Somit konnten durch die Identifikation von 748 Metaboliten hoch-wertige Metabolom-Daten generiert werden, welche den Einfluss einer Bestrahlung auf den Zellmetabolismus sowohl in asynchro-nen als auch in triple-negativen Brustkrebs-zellen (TNBC), die die S-Phase durchlaufen, darstellen. Damit wurden die wesentlichen Meilensteine dieses Arbeitspakets abge-schlossen, und die Voraussetzungen für die Bearbeitung von AP4 geschaffen (siehe unten). Aufgrund der Herausforderungen bei der Entwicklung des Zellsynchronisationsprotokolls und den potentiellen Nutzen bei Arbeiten mit langsam wachsenden Zellmodellen wurden beschlossen, die Methode in einer Publikation zu veröffentlichen. Die dafür notwendigen ergänzenden Arbeiten wurden dabei überwiegend im Rahmen einer Masterarbeit durchgeführt. Das entsprechende Manuskript soll in Kürze eingereicht werden.

Neben der unvoreingenommenen Analyse des Einflusses des extranukleären Metabolismus auf die Strahlenantwort von TNBC Zellen wurde in **AP2** gezielt der Energiestoffwechsel beeinflusst bzw. andere Stoffwechselwege manipuliert. Dabei wurden die Auswirkungen einer pharmakologischen Hemmung von PARP1, den Proteinkinasen der DNA-Schadensantwort, ATM, Atr sowie DNA-PK, bzw. der Hemmung der Glycolyse, der Hemmung des mitochondrialen Pyruvattransport, Effektoren des Lipidstoffwechsels, Induktion von oxidativen Stress durch Elesclomol und die Hemmung und Aktivierung des mTOR Komplexes 1 sowie einer antiestrogener Behandlung mittels Letrozols auf die Strahlenempfindlichkeit von TNBC Zellen analysiert. Dabei kann überwiegend die Methode der High Content Analysis zum Einsatz. Primärer Endpunkt war dabei das Wachstum bzw. Überleben der Zellen. Zusätzlich konnten die S-Phase-Zellen dabei mittels des Einbaus das Thymidinanalogs EdU in Verbindung mit dem DNA-Gehalt identifiziert werden. Bei Bedarf wurden zusätzlich DNA-Schäden (γH2AX) ausgewertet. Wie erwartet, erhöhten Inhibitoren der DNA-Schadensantwort, insbesondere ATM-Inhibitoren, die Zellen gegen IR-Bestrahlung. Leider führte keine die überprüften Behandlungen zu einem synergistischen Effekt mit IR-Bestrahlung in TNBC Zellen (**Abb. 2.**). Einige Behand-lungen wurden zusätzlich in der Osteosarkom-Zelllinie U2OS, welche sich durch einen hohen Anteil an S-Phase-Zellen auszeichnet, bestätigt. Insofern lässt sich konstatieren, dass der Kandidatenansatz in **AP2** im Gegensatz zum „unvoreingenommenen“ Metabolom-Ansatz leider keine neuen Target für eine Sensibilisierung gegen IR-Bestrahlung identifizieren konnte.

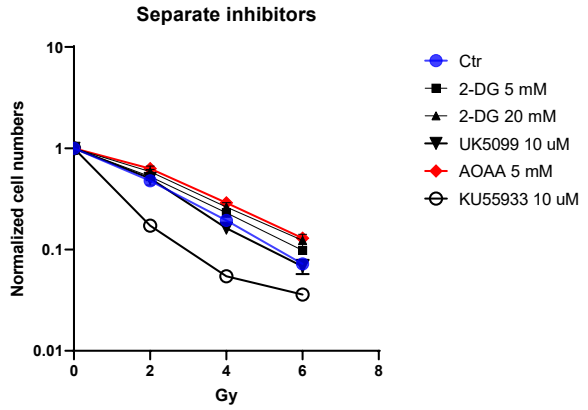

Abb. 2. Inhibitoren verschiedener Aspekte des Energiestoffwechsels sensibilisieren MDA-MB-231 Zellen nicht gegen IR-Bestrahlung. Zellen wurden mit 2-DG: 2-Deoxyglucose (Glycolyse-Hemmer), UK5099 (Inhibitor des mitochondrialen Pyruvattransports), AOAA: Aminooxyessigsäure (Inhibitor des mitochondrialen Malat-Aspartat-Transport) behandelt und im Anschluss bestrahlt. Der ATM Inhibitor KU-55933 diente als positive Kontrolle für eine Sensibilisierung gegen Bestrahlung.

In einem komplementären Ansatz wurde auf die DNA-Schadensantwort nach Bestrahlung in Brustkrebszelllinien mit reduzierter Gendosis in den *BRCA1* und *BRCA2* Genen geschaut. Der BRCA-Stoffwechselweg hat eine herausragende Rolle in der Regulation und Koordination der homologen Rekombination (HR), welche für die Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen und der Auflösung von irregulären DNA Replikationsstrukturen wichtig ist. Für diesen Projektteil existierten bereits umfangreiche Vorarbeiten aus einem früheren Kooperationsprojekt mit der AG Borgmann, insbesondere eine größere Zahl an MCF7 Brustkrebslinien mit Inaktivierung von einer oder mehrerer Kopien der *BRCA1* bzw. *BRCA2* Gene. Eine Analyse der Reparaturkapazität und der Strahlenempfindlichkeit zeigte dabei, dass der partielle Verlust von *BRCA1* zwar zur verringerten HR-Aktivität, aber damit nicht zwingend zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegen IR-Bestrahlung führt. Es scheint vielmehr die Balance zwischen HR, DNA Replikation und DNA Schadensantwort von großer Bedeutung zu sein. (Classen *et al.*, 2022). Ein ähnliches Bild ergibt sich für *BRCA2* (Manuskript in Vorbereitung). Ausgehend von den beschriebenen Ergebnissen wurde im Rahmen einer Masterarbeit für ausgewählte *BRCA1* und *BRCA2* Klone untersucht, ob ein partieller Verlust der BRCA-Funktion in Kombination mit pharmakologischer Hemmung der DNA Schadensantwort (ATR, CHK1, PARP) zu synergistischen Effekten mit Bestrahlung führt. Dies war letztlich nicht der Fall. Schließlich wurden in Kooperation mit der AG Borgmann isogene MDA-MB-231 Zelllinien mit reduzierter *BRCA1*- und *BRCA2*-Gendosis generiert analog zu den bereits vorhandenen MCF7 Modell.

In **AP4** sollten die durch die Metabolomanalysen identifizierten Stoffwechselwegen, welche durch Bestrahlung besonders beeinflusst wurden, in Hinsicht auf eine therapeutische Intervention zur Strahlensensibilisierung untersucht wurden. Aufgrund des damit verbundenen Aufwands wurde dieser Ansatz zunächst für die Metabolomanalyse von Proben aus nicht synchronisierten Zellen durchgeführt. Die Analyse der Metabolomänderungen durch die AG Cordes identifizierte zunächst kritische Metabolite, und davon abgeleitet Stoffwechselwege bzw. daran beteiligte Genprodukte. Ausgehend davon wurden nun ca. 60 Gene für eine Verifikation mittels RNAi Knock-down ausgewählt. Diese wurde in der AG Cordes in Form der Plattiereffizienz und des klonogenen Überlebens nach Knock-down in Kombination mit Bestrahlung durchgeführt, während in Jena analog Wachstum / Überleben nach Knock-down und Bestrahlung mittels High Content Analyse bestimmt wurden. Beide Ansätze ergaben ähnliche Ergebnisse, wobei die Effekte in der klonogenen Analyse stärker waren als in der High Content Analyse. Neben bekannten Faktoren wie *NBN* konnten durch diesen Ansatz neue Kandidaten für die Modulation der Strahlenempfindlichkeit identifiziert werden. Im folgenden Schritt wurden durch Literatursuchen geeignete pharmakologische Inhibitoren für die Stoffwechselwege und Genprodukte identifiziert. Diese werden nun im noch laufenden Teilprojekt Cordes weiter untersucht.

Ein Kernansatz dieses Projektes ist, durch Metabolomanalysen Stoffwechselwege zu identifizieren, die stark durch Bestrahlung beeinflusst werden. Es wurde postuliert, dass eine Intervention in diesen Stoffwechselwegen zu einer Modulation der Strahlenempfindlichkeit führt. Die Ergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz valide ist und zur Identifikation von bekannten und neuen potentiellen molekularen Target geführt hat. Aufgrund von Verzögerungen durch die Pandemie wurde dieser Ansatz zunächst an Metabolomdaten von nicht synchronisierten Zellen durchgeführt. Entsprechende Metabolomdaten für S-Phase synchronisierte Proben wurden ebenfalls generiert. Eine entsprechende Verifikation und Verwertung dieser Daten bergen das Potenzial, Tumorzellen in der S-Phase noch gezielter für Bestrahlung zu sensibilisieren.

3. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Insgesamt wurden 227 097,87 € zur Stellenfinanzierung von wissenschaftlichen Mitarbeitern (Doktorand bzw. Postdoc) und 9 430,53 € zur Finanzierung einer wissenschaftlichen Hilfskraft verwendet. Die insgesamt für Verbrauchsmaterialien verausgabten Mittel belaufen sich auf 97 708,30 €, für Dienstreisen wurden insgesamt 262,30€ ausgegeben. Weitere Details und der Vergleich zum Finanzierungsplan sind dem zahlenmäßigen Verwendungsnachweis zu entnehmen.

4. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Das Vorhaben wurde weitgehend gemäß dem Finanz- und Zeitplan umgesetzt und wesentliche wissenschaftlich-technischen Meilensteine erreicht. Insbesondere gelang es trotz zeitweise schwieriger Rahmenbedingungen (siehe unten), wichtige Beiträge zur wissenschaftlichen Nachwuchsförderung und des Kompetenzerhalts im Bereich Strahlenforschung zu leisten (vgl. letzter Paragraf in Abschnitt II.1).
Die größte Herausforderung für das Projekt war die Corona-Pandemie, welche sich unmittelbar auf die ersten zwei Jahre der Projektlaufzeit auf das hier dargestellte Teilprojekt sowie auf das Verbundprojekt ausgewirkt hat. Neben unmittelbaren Einschränkungen wie Probleme bei der Rekrutierung von Mitarbeitern, Lock-down und andere Einschränkungen im Arbeitsablauf, Schwierigkeiten und Verzögerungen bei der Beschaffung von Verbrauchsmaterialien, fehlende Möglichkeit eines Austauschs von wissenschaftlichen Mitarbeitern im Verbund hatte die Corona-Pandemie auch mittelbare Auswirkungen in Hinsicht auf die Koordination der Arbeiten im Verbund, da diese nicht wie geplant in den einzelnen Teilprojekten synchron durchgeführt werden konnten.

5. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft - im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Im Rahmen des Vorhabens wurden keine Erfindungen oder Schutzrechtsanmeldungen gemacht. Bei dem Verbundprojekt handelte es sich primär um ein Grundlagenforschungsprojekt. Die publizierten und noch zu publizierenden Ergebnisse stellen somit der wissenschaftlichen und medizinischen Gemeinschaft Erkenntnisgewinne zur Verfügung, die den Einfluss von Stoffwechselprozessen auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit erklären und dadurch geeignet sind, die Effizienz der Radiotherapie verbessern zu können. Dabei sind die im noch laufenden Teilprojekt durchgeführten Experimente mit prä-klinischen und klinischen Wirkstoffen vielversprechend.

6. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens sind den am Vorhaben Beteiligten keine grundlegenden Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen bekannt geworden. Die jüngere Literatur belegt jedoch ein zunehmendes Interesse an einem Studium der Änderung des Metabolismus von Tumorzellen nach Radiotherapie (eine Übersicht der Arbeiten bieten z.B. Read *et al.*, 2022). Dies unterstreicht jedoch die Relevanz des Themas unseres Verbundprojekts.

7. Die erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

Bislang erfolgte die Veröffentlichung von Teilergebnissen im Rahmen einer internationalen Publikation:
Classen,S., Rahlf,E., Jungwirth,J., Albers,N., Hebestreit,L.P., Zielinski,A., Poole,L., Groth,M., Koch,P., Liehr,T., et al. (2022) Partial Reduction in BRCA1 Gene Dose Modulates DNA Replication Stress Level and Thereby Contributes to Sensitivity or Resistance. Int. J. Mol. Sci., 23, 13363.
Drei weitere Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der Zellsynchronisation, der Metabolom-analyse sowie der Auswirkungen einer verringerten *BRCA2* Gendosis sind in Vorbereitung. Weitere hochwertige Forschungsergebnisse bedürfen aus Sicht der Verbundpartner noch ergänzender Arbeiten vor einer Veröffentlichung, die über das derzeitige Projekt hinausgehen.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN -	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Abschlussbericht
3. Titel Verbundprojekt „Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?“	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Pospiech, Helmut	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2023
	6. Veröffentlichungsdatum 31.12.2023
	7. Form der Publikation Abschlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. Beutenbergstr. 11 07745 Jena	9. Ber. Nr. Durchführende Institution -
	10. Förderkennzeichen 02NUK055A
	11. Seitenzahl 10
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 1
	14. Tabellen 0
	15. Abbildungen 2
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) BMBF Bonn, Projektträger Karlsruhe und TIB Hannover, 31.12.2023 u. 19.07.2024	
18. Kurzfassung Dieser Abschlussbericht fasst den wissenschaftlichen Stand vor Anlauf des Projektes, die Ziele, die inhaltliche, zeitliche und finanzielle Verwirklichung des Vorhabens, seine wissenschafliche Dissemination sowie den voraussichtlichen wissenschaftlichen, wirtschaftlichen und förderpolitischen Nutzen des Vorhabens zusammen. Kernziel das Vorhabens war, den Einfluss von extranuklearen Signalkaskaden und Stoffwechselwegen auf die Antwort nach ionisierender Bestrahlung unter Berücksichtigung der Zellzyklusprogression zu charakterisieren. Die Beantwortung dieser Frage ist von hohem wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Interesse. Insbesondere stellen die publizierten und noch zu publizierenden Ergebnisse der wissenschaftlichen und medizinischen Gemeinschaft Erkenntnisgewinne zur Verfügung, die den Einfluss von Stoffwechselprozessen auf die zelluläre Strahlenempfindlichkeit erklären und dadurch geeignet sind, die Effizienz der Radiotherapie verbessern zu können. Zusätzlich lieferte das Vorhaben einen wichtigen Beitrag zum Kompetenzerhalt und der Karriereförderung in der wissenschaftlichen Strahlenforschung.	
19. Schlagwörter Iosisierende Strahlung, Metabolom, Zellzyklus, DNA Reparatur, Strahlentherapie	
20. Verlag -	21. Preis 0,00 €

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN -	2. type of document (e.g. report, publication) final report
3. title Collaborative project "Outside in: How is radioresistance in S phase modulated by metabolism	
4. author(s) (family name, first name(s)) Pospiech,Helmut	5. end of project 30.06.2023
	6. publication date 31.12.2023
	7. form of publication final report
8. performing organization(s) (name, address) Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. Beutenbergstr. 11 07745 Jena	9. originator's report no. -
	10. reference no. 02NUK055A
	11. no. of pages 10
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 1
	14. no. of tables 0
	15. no. of figures 2
16. supplementary notes	
17. presented at (title, place, date) BMBF Bonn, Projektträger Karlsruhe und TIB Hannover, 31.12.2023 u. 19.07.2024	
18. abstract The present final report summarizes the current knowledge at the time of beginning of the project, its aims as well as its scientific, temporal and financial realization and scientific dissemination, as well as the expected scientific, economic and funding political benefits of the project. The most prominent aim of the project has been to characterize the influence of extra-nuclear signal cascades and metabolic pathways on irradiation response, taking the cell cycle progression into account. Elucidation of this question is of high scientific and social-medical interest, as the results published and to be publish broaden our understanding on how metabolic processes influence radiation sensitivity. These opens new potential avenues to improve efficacy of medical radiation therapy. Furthermore, the project has contributed to the maintenance of competence and to the carrier development in the field of biological radiation research.	
19. keywords ionizing radiation, metobolome, cell cycle, DNA repair, radiation therapy	
20. publisher -	21. price 0,00 €