

Prostatakrebs: Auf der Suche nach verlässlichen Biomarkern

Die Fondation Cancer unterstützt die Forschung von PD Mag. Dr. rer. nat. Markus Cronauer des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein und Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Frédéric Santer der Medizinischen Universität Innsbruck. Das Projekt *The androgen receptor splice-variant AR-V7 in advanced prostate cancer: Improvement of biomarker specificity through identification of single nucleotide polymorphisms* soll Auskunft darüber geben, ob und inwiefern das Protein AR-V7 und seine Varianten als Markerproteine für Therapieentscheidungen bei Prostatakrebs nutzbar gemacht werden können.



BIOGRAPHIE

NAME: Markus Cronauer

GEBURTSDATUM: 20. März 1960

NATIONALITÄT: Luxemburger

TITEL: PD Mag. Dr. rer. nat.

ARBEITSPLATZ: Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine Drüse, welche für die Produktion eines Großteils der Samenflüssigkeit verantwortlich ist. Das Organ entwickelt sich unter dem Einfluss von männlichen Geschlechtshormonen, den Androgenen. Im adulten Zustand benötigt die Prostata zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen eine kontinuierliche Stimulation durch Androgene. Die wichtigsten Androgene sind das in den Hoden produzierte Testosteron, welches in der Prostata in eine biologisch aktivere Form, das Dihydrotestosteron (DHT), umgewandelt wird. Interessanterweise bleibt die starke Abhängigkeit gesunder Prostatazellen von Androgenen auch in Prostatakarzinomzellen (Prostatakrebszellen) weitgehend erhalten. Während im lokalen Tumorstadium kurative Behandlungsoptionen wie die komplette operative Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie) oder die Strahlentherapie im Vordergrund stehen, wird die Androgenabhängigkeit beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom therapeutisch genutzt. Obwohl die Mehrzahl der Patienten anfänglich gut auf eine sog. primäre Hormontherapie anspricht, kommt es innerhalb weniger Jahre fast unweigerlich zur Tumorprogression mit der Bildung kastrationsresistenter Prostatakarzinomzellen. Diese, auch als CRPC (engl. *castration resistant prostate cancer*) bezeichnete Tumore, welche zumeist mit Metastasen einhergehen, sind bisher unheilbar.



BIOGRAPHIE

NAME: Frédéric Santer

GEBURTSDATUM: 3. März 1978

NATIONALITÄT: Luxemburger

TITEL: Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat.

ARBEITSPLATZ: Medizinische
Universität Innsbruck

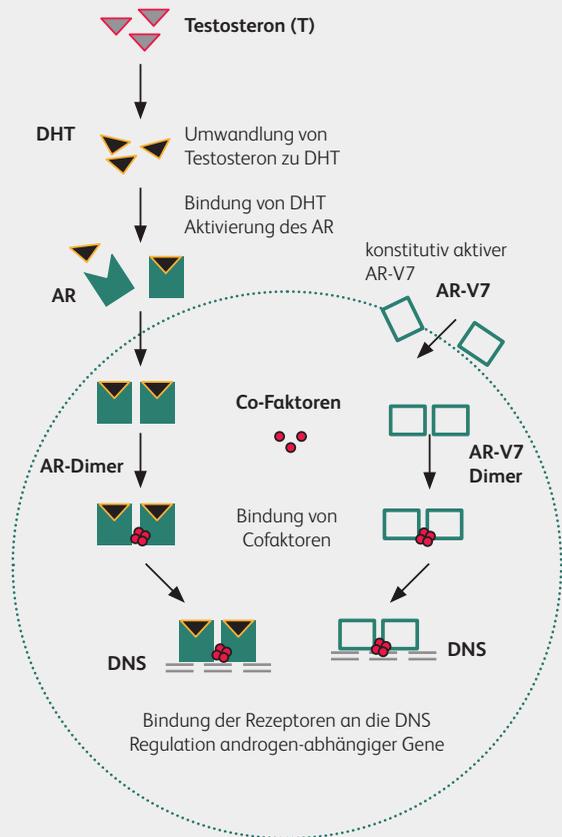
In den vergangenen Jahren hat sich die Therapie des CRPC maßgeblich verändert. Während sich lebensverlängernde Behandlungsoptionen für CRPC-Patienten nach Versagen einer primären Hormontherapie ursprünglich auf Taxan-basierte zytotoxische Chemotherapien beschränkten, zeigten neu entwickelte (anti)hormonellen Therapien (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid), dass das frühe CRPC nicht vollständig resistent gegenüber hormonellen Manipulationen ist. Somit stehen zur Behandlung des CRPC mittlerweile, neben den Taxanen auch wieder endokrin (hormonell) wirkende Substanzen zur Verfügung. Leider sprechen nicht alle Patienten auf eine Chemotherapie mit Taxanen bzw. eine sekundäre Hormontherapie an. Des Weiteren ist keine der Substanzen dauerhaft in der Lage eine weitere Tumorprogression zu verhindern. Um ein optimales Ansprechen des CRPC und damit verbunden eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. Überlebenszeit der Patienten zu erzielen, ist es wichtig, dass die verfügbaren Therapeutika individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf eines Patienten abgestimmt werden können. Leider gibt es bisher keine Biomarker welche verlässlich vorhersagen können ob und wann ein Patient auf eine Chemotherapie bzw. Hormontherapie ansprechen wird. Erste Versuche deuten darauf hin, dass AR-V7, ein Molekül aus der androgenen Signalkette, ein solcher Marker sein könnte.

Molekulare Grundlagen Androgenrezeptor-vermittelter Signale in Prostatakarzinom

Androgene vermitteln ihre Signale über den Androgenrezeptor (AR), einem komplexen Protein (Eiweißmolekül) welches durch die Bindung von Androgenen aktiviert wird. Jeweils zwei aktivierte Androgenrezeptoren verbinden sich im Zellkern zu einem sog. AR-Dimer. Im Zellkern bindet das AR-Dimer mithilfe verschiedener Cofaktoren an die DNS und reguliert die Expression bzw. Funktion zahlreicher für das Wachstum und Überleben notwendiger Gene [Abb. 1].

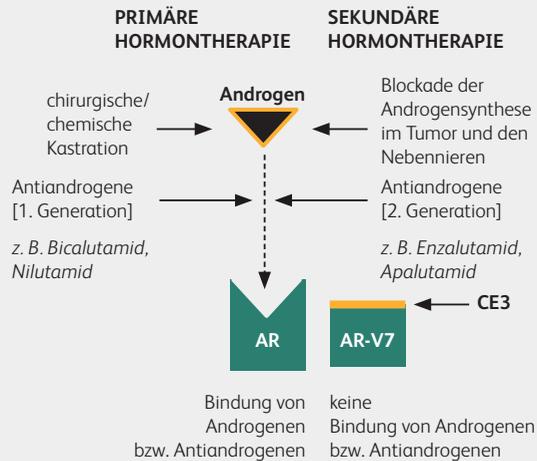
Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird die Abhängigkeit der Prostatakrebszellen von Androgenen bzw. dem Androgenrezeptor therapeutisch genutzt. Grundsätzlich lassen sich zwei Arten der endokrinen Therapie oder Hormontherapie unterscheiden: (1) Eine Inhibition der Androgensynthese (Androgenentzug) durch

Abb. 1: Darstellung Androgenrezeptor (AR)- bzw. AR-V7 vermittelter Signale in Prostata-karzinomzellen



medikamentöse/chirurgische Kastration sowie (2) die Gabe von Anti-Androgenen, welche die Bindung von Androgenen an ihren Rezeptor verhindern [Abb. 2]. Leider kommt es im Laufe einer primären Hormontherapie fast unweigerlich zur Bildung kastrationsresistenter Tumorzellen welche auch unter stark verminderten Androgenkonzentrationen überleben und wachsen können. Das Versagen einer primären Hormontherapie ist überwiegend auf Veränderungen in der Empfindlichkeit des Androgen/Androgenrezeptor-Signalweges zurückzuführen. In diesem Stadium der Erkrankung kommen oftmals hormonell hochwirksame Substanzen der zweiten Generation wie Abirateron (hemmt die Androgensynthese in Tumoren/ Nebennieren) oder Enzalutamid (Blockade der Androgenrezeptorfunktion) zum Einsatz. Obwohl beide Substanzen das Wachstum eines CRPC weitgehend unterdrücken können, führt eine

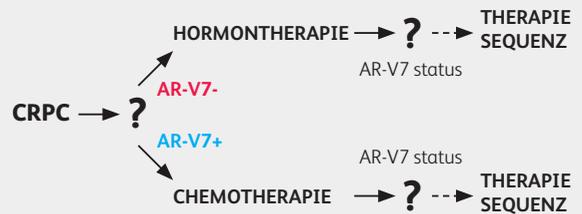
Abb. 2: Primäre und sekundäre Hormontherapie des Prostatakarzinoms



Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid bei ca. 30-40 % der CRPC-Patienten zur Bildung von AR-V7, einer verkürzten, permanent und androgenunabhängig aktivierten Variante des Androgenrezeptorproteins [Abb. 1; Abb. 2].

Bei AR-V7 handelt es sich um eine natürlich vorkommende, wenngleich überexprimierte Spleißvariante des Androgenrezeptors. Im Gegensatz zu Mutationen bei denen der genetische Bauplan eines Proteins infolge äußerer Einflüsse wie Strahlung oder Chemotherapie unumkehrbar verändert wird, stellt das alternative Spleißen einen natürlichen, reversiblen Vorgang dar. Laienhaft ausgedrückt versteht man unter alternativem Spleißen einen molekularen Vorgang, welcher eine Zelle befähigt aufgrund eines bestimmten genetischen Bauplans verschiedene, modifizierte Versionen eines Proteins zu synthetisieren. So unterscheidet sich AR-V7 vom normalen Androgenrezeptor durch das Fehlen einer Bindungsstelle für Androgene welche durch einen, aus 16 Aminosäuren bestehenden, Proteinbaustein (CE3) ersetzt wurde [Abb. 2]. Da AR-V7 eine Androgenbindestelle fehlt, ist diese Form des Androgenrezeptors unempfindlich gegenüber allen bisherigen hormonellen Therapien welche direkt (Antiandrogene) bzw. indirekt (Androgensynthesehemmer) auf eine Blockade des Androgen/Androgenrezeptor-Signalwegs abzielen.

Abb. 3: Einsatz von AR-V7 als prognostischer Marker



AR-V7 als Markerprotein für Therapieentscheidungen

Die Zulassung von Medikamenten wie Abirateron, Enzalutamid oder auch Taxanen haben das Überleben von CRPC-Patienten deutlich verbessert. Leider ist eine primäre Resistenz oder schnelle Resistenzentwicklung unter der Medikation mit den oben genannten Substanzen die Regel. Aus diesem Grund besteht ein hohes klinisches Interesse an der Identifikation prädiktiver Biomarker welche vorhersagen ob und zu welchem Zeitpunkt ein Patient auf eine Chemotherapie bzw. Hormontherapie ansprechen wird [Abb. 3].

Die Expression des androgenunabhängigen, konstitutiv (dauerhaft) aktiven AR-V7-Proteins führt unter experimentellen Bedingungen in CRPC-Zellen zu Resistenzbildung gegenüber allen derzeitigen bekannten Hormontherapien. Erste klinische Studien bestätigten diese experimentellen Daten und deuten darauf hin, dass AR-V7-positive Tumore für eine Chemotherapie mit Taxanen geradezu prädestiniert sind. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass in einigen Tumoren Taxane in der Lage sind, AR-V7 herunter zu regulieren. Diese Taxanvorbehandelten Tumore sprechen in weiterer Folge wieder auf eine Hormontherapie an. Die vorliegenden klinischen Daten legen die Vermutung nahe, dass AR-V7 bei der Auswahl bestimmter Therapien bzw.



V. l. n. r. : Lucienne Thommes - Direktorin der Fondation Cancer, Mag. Dr. rer. nat. Frédéric Santer, Dr. Carole Bauer - Präsidentin der Fondation Cancer, PD Mag. Dr. rer. nat. Markus Cronauer

Therapiesequenzen ein wertvoller prädiktiver Marker sein könnte [Abb. 3].

Trotz initialer Euphorie konnte der potenzielle prädiktive Biomarker AR-V7 (noch) nicht die in ihn gesetzten Erwartungen erfüllen. Zumindest in der Erstlinientherapie des metastasierten CRPC scheint, trotz AR-V7-Positivität, ein Ansprechen auf antihormonelle Wirkstoffe in einigen Tumoren immer noch möglich. Die Gründe hierfür sind bisher weitgehend ungeklärt. So werden unterschiedliche Nachweisverfahren (mRNA, Protein) bzw. Zielstrukturen (Gewebebiopsien, zirkulierenden Tumorzellen, Serum) in denen die AR-V7 Expression nachgewiesen wurde als mögliche Fehlerquellen diskutiert.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle bei der Verwendung von AR-V7 als Marker wurde in den Arbeitsgruppen von PD Dr. Cronauer (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) und PD Dr. Santer (Medizinische Universität Innsbruck) entdeckt. In Gegensatz zum normalen Androgenrezeptor ist die Androgenbindestelle des Rezeptors bei AR-V7 durch das CE3-Peptid ersetzt [Abb. 2]. Wie von beiden Arbeitsgruppen nachgewiesen, weist das CE3-Peptid eine genetisch bedingte Variabilität auf. Die vererbaren genetischen Varianten innerhalb des für AR-V7 typischen Bereichs werden auch als SNPs (engl. *Single Nucleotide*

Polymorphisms) bezeichnet. Erste experimentelle Daten deuten darauf hin, dass diese SNPs mehr als nur bedeutungslose Varianten des AR-V7 Proteins darstellen. Hier setzt das von der Fondation Cancer geförderte Projekt an.

Nutzen für den Patienten

Wie aus Computersimulationen und molekularbiologischen Analysen ersichtlich, hat das CE3-Peptid [Abb. 2] einen entscheidenden Einfluss auf Funktion und Stabilität des AR-V7 Proteins. Im Rahmen des von der Fondation Cancer geförderten Projektes sollen AR-V7 Proteine welche sich in ihrem CE3 unterscheiden, im Hinblick auf ihre Funktion und ihren Wert als Biomarker charakterisiert werden. Ein neues Testsystem zum Nachweis von AR-V7 Varianten befindet sich derzeit in Vorbereitung. Die zu erwartenden Resultate des Vorhabens sollten Auskunft darüber geben, ob und inwiefern AR-V7 bzw. seine Varianten als Markerproteine für Therapieentscheidungen nutzbar gemacht werden können.