

# Androgenresistenz<sup>1</sup>

von Charles E. ("Snuffy") Myers, M.D.<sup>2</sup>

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Myers übersetzt von Jörg Obe und Ralf-Rainer Damm  
Layout: Ralf-Rainer Damm

## Teil Eins

### Einleitung

Das Eintreten von Hormonresistenz ist das Stadium, das Prostatakrebspatienten am meisten fürchten. Sie haben Angst vor den Nebenwirkungen einer Chemotherapie und befürchten, dass sie nicht mehr lange zu leben haben. Ich habe gesehen, dass diese Angst Männer dazu bewogen hat, einfach aufzugeben und nur noch darum bitten, dass man es ihnen bequem macht. Das ist schade, da die besten modernen Chemotherapien hoch wirksam sein können und die Nebenwirkungen gewöhnlich ganz gut in Griff zu halten sind. Was ich besonders tragisch finde ist, dass die Mehrheit der Männer, bei denen ein hormonresistenter Prostatakrebs diagnostiziert worden ist, immer noch auf eine Hormonbehandlung ansprechen. Allzu oft habe ich Patienten gesehen, die unter Lupron oder Zoladex eine Progression haben, als hormonrefraktär diagnostiziert und auf alte toxische Chemotherapieprotokollen gesetzt werden, nur ein kurzes Ansprechen von weniger als einem Jahr erleben und dann in ein Pflegeheim gegeben werden. Dieser harte Tatbestand ist völlig unnötig. Ziel meines Artikels ist es, eine erheblich effektivere Behandlung aufzuzeigen.

### Ist der Androgenentzug vollständig ?

Die Grundlage einer hormonellen Therapie bei der Behandlung von Prostatakrebs ist die Verringerung des Testosterons (T) auf ein Niveau, wie man es typischerweise nach einer chirurgischen Kastration findet. Der Wirkungsmechanismus von Androgenen ist in Abb. 1-1 dargestellt. Obwohl es über den zu erreichenden Testosteronspiegel unterschiedliche Meinungen gibt, würden die meisten Experten akzeptieren, dass der Testosteronspiegel unter 50 ng/dl liegen muss. Ich glaube, dass ein Testosteronspiegel von unter 20 ng/dl ein zweckdienlicheres

Ziel wäre. Wenn ein Arzt bei einem Patienten eine Progression trotz Hormontherapie feststellt, sollte er sein erster Schritt sein sicherzustellen, dass der Testosteronspiegel im Kastrationsbereich liegt. Leider gehen viele Ärzte davon aus, dass die Verabreichung von Lupron oder Zoladex automatisch bedeutet, dass das Kastrationsniveau erreicht worden ist. Das ist häufig nicht der Fall. Wenn der Testosteronspiegel immer noch erhöht ist, dann ist der nächste Schritt festzustellen, ob dies das Ergebnis einer mangelhaften Unterdrückung des LH durch den LHRH-Agonisten/Antagonisten darstellt oder auf eine erhöhte Produktion von Androgenzwischenprodukten der Nebennieren zurückzuführen ist. In der Ausgabe der Insights vom Oktober 2001 lieferte Dr. Stephen B. Strums Artikel: "Auf die Biologie des Prostatakarzinoms hören" detaillierte Informationen dazu, wie festgestellt werden kann, warum eine medikamentöse Kastration versagt hat und was nun zu tun ist.

### Androgenrezeptormutationen

Ein Androgenrezeptor (dargestellt in Abb. 1-2) ist sehr eigentümlich: Während er sich begierig an Testosteron (T) oder Dihydrotestosteron (DHT) bindet, reagiert er mit einer großen Menge anderer steroider Hormone nicht. So ähneln zum Beispiel die weiblichen Sexualhormone Estradiol und Progesteron dem Testosteron, der Androgenrezeptor reagiert aber mit keinem von beiden. Das spezifische Ansprechen dieses

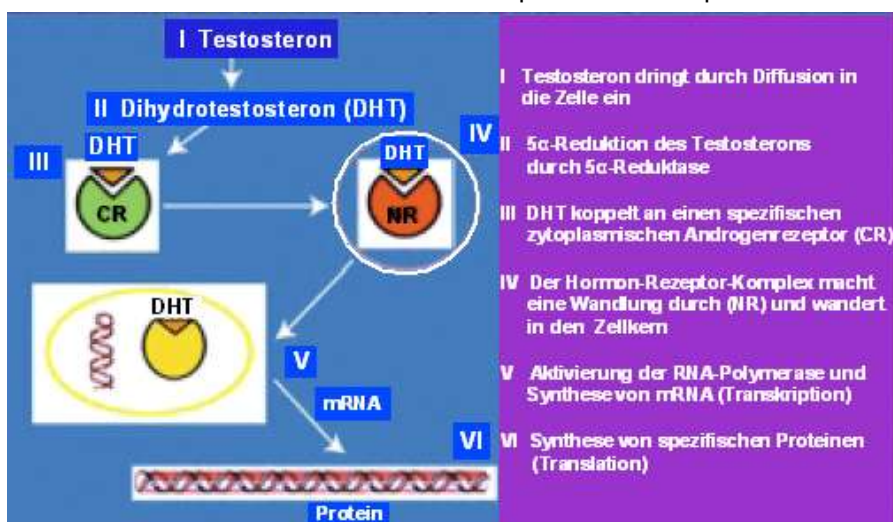


Abb. 1-1 Wirkungsmechanismus von Androgenen

1 Aus "PCRI Insights", Ausgaben November 2002, Februar 2003 und Mai 2003, herausgegeben vom Prostate Cancer Research Institute, 5777 W. Century Blvd., Suite 885, Los Angeles, CA 90045, USA.

2 Dr. Myers ist Gründer und Medizinischer Leiter des American Institute for Diseases of the Prostate (Amerikanisches Institut für Erkrankungen der Prostata) in Charlottesville, Virginia, und Mitglied des Medizinischen Beirats des Prostate Cancer Research Institute.

Androgenrezeptors ist für die normale Biologie entscheidend und erlaubt den Prostata- und anderen Geweben selektiv auf Testosteron zu reagieren. Das Ansprechen dieser Rezeptoren auf ihre unterschiedlichen Hormone beruht auf der Struktur dieser Proteine. Der Androgenrezeptor hat einen Teil, der wie Schloss und Schlüssel zum T-Molekül passt. Eine kleine Veränderung in der Struktur des Androgenrezeptors kann eine tiefgreifende Einwirkung auf seine Funktion haben. Als Beispiel nenne ich die Sebright-Zwerghühner. Die Hähne dieser Rasse sehen aus wie Hühner. Sie haben zwar normale Testosteron-



**Abb 1-2** Menschliche Prostata mit eingefärbtem Androgenrezeptor Ab-1

spiegel, ihre Androgenrezeptoren funktionieren jedoch nicht und verursachen so ihr feminines Aussehen. Bei Menschen verursacht eine ähnliche genetische Veränderung das "Testikuläre Feminisierungssyndrom", bei dem Männer das äußerliche Erscheinungsbild von Frauen

annehmen, einschließlich der Entwicklung von Brüsten und äußerer weiblicher Genitalien. Den ersten Anhaltspunkt, dass die Mutation der Androgenrezeptoren beim Prostatakrebs von Bedeutung sein könnte, lieferte ein von Dr. George Wilding von der University of Wisconsin durchgeführtes Experiment. Wilding testete das Antiandrogen Eulexin (Flutamid) gegen eine menschliche Prostatakrebszelle, LNCaP. Im Reagenzglas reagiert LNCaP auf Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT), indem es seine Wachstumsrate steigert. Wilding erwartete, dass Eulexin die durch T und DHT hervorgerufene Wachstumsstimulation abblocken würde. Stattdessen aber stimulierten Eulexin und sein aktiver Metabolit Hydroxyflutamid das Wachstum der LNCaP-Zellen, als wäre es T.

Wilding zeigte dann weiterhin, dass auch Progesteron und Estradiol das Wachstum von LNCaP anregten. Die Erklärung für dieses ungewöhnliche Verhalten war, dass der Androgenrezeptor des LNCaP derart mutiert war, dass er unterschiedslos auf Androgene, Estradiol, Progesteron und Medikamente wie Eulexin reagierte. LNCaP reagierte wegen dieses veränderten Rezeptors auf alle diese Verbindungen, als wären sie Androgene. Diese Beobachtungen führten zu der Vorhersage, dass EULEXIN das Wachstum des Krebses bei Patienten anregen würde, deren Tumoren einen veränderten Androgenrezeptor wie bei LNCaP besitzen. Wenn das Eulexin abgesetzt würde, könnte der Tumor schrumpfen. Wir wissen jetzt, dass annähernd 25 % der Patienten, die über mehrere Jahre hinweg Eulexin erhalten haben und dann offensichtlich einen

hormonresistenten PK entwickeln, ein signifikantes Ansprechen zeigen, wenn das Eulexin abgesetzt wird.

Auch unter einer Hormontherapie produzieren Männer weiterhin die weiblichen Sexualhormone Estradiol und Progesteron. Dies ist tatsächlich der Grund dafür, dass Männer unter einer Hormontherapie Empfindlichkeit und Vergrößerung der Brust erleben. Der in LNCaP mutierte Androgenrezeptor, der durch Eulexin aktiviert wird, spricht auch auf Estradiol und Progesteron an. Das Absetzen von Eulexin wirkt sich nicht auf das Estradiol oder das Progesteron aus, und es erschien möglich, dass dessen Vorhandensein die Zahl der Patienten verringerte, die auf den Eulexinentzug reagieren. In niedrigen Dosen wirkt das Medikament CYTADREN, indem es das Enzym Aromatase blockiert, das Testosteron in Estradiol umwandelt. In hohen Dosen unterbindet es die Produktion der meisten steroiden Hormone, einschließlich Progesteron und aller Androgene. Das führte uns dazu, bei Männern, die Eulexin absetzten, stattdessen Cytadren einzusetzen. Nahezu 45 % Prozent der Patienten sprachen auf diese Behandlung an. Bei Cytadren war es nicht möglich zu entscheiden, ob dieses Ansprechen auf der Fähigkeit des Medikament beruht, die Estradiolsynthese zu blockieren, weil es die Aromatase hemmt, oder auf seiner Fähigkeit bei hoher Dosierung die Synthese nahezu aller steroider Hormone zu unterbinden. Kürzlich wurden sehr spezielle Aromatase-Hemmstoffe entwickelt und wir haben eines davon, ARIMIDEX, an hormonrefraktären PK-Zellen getestet. Wir haben kein Ansprechen gesehen, und ich habe daraus geschlossen, dass **die Wirksamkeit des Cytadren auf seiner Fähigkeit beruht, hochdosiert die Synthese nahezu alle steroiden Hormone zu blockieren.**

CASODEX ist das andere viel benutzte Antiandrogen. Es ist zwar teurer als Eulexin, aber bequemer in der Einnahme, weil es nur einmal am Tag verabreicht wird bei einem geringeren Risiko für Leberschäden und Durchfall. Es hat auch den Anschein, als ob die Inzidenz des Ansprechens auf Androgenentzug viel niedriger ist als bei Eulexin. Tatsächlich vermag Casodex das Wachstum der Prostatakrebszellen (PK-Zellen) erfolgreich zu unterbinden, die den in LNCaP-Zellen gefundenen mutierten Androgenrezeptor (AR) aufweisen.

#### Literatur:

- G. Wilding, et al. "Aberrant response in vitro of hormone responsive prostate cancer cells to antiandrogens" Prostate 14: 103, 1989
- W. K. Kelly and H. I. Scher. "Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome", Journal Urology 149:607, 1993.
- M.A. Fenton, et al. "Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer" Clinical Cancer Research 3:

1383, 1997.

S. McDonald, et al. "Ligand responsiveness in human prostate cancer: structural analysis of mutant androgen receptors from LNCaP and CWR22 tumors" *Cancer Research* 60: 2317, 2000.

O. Sartor, et al. "Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormonerefractory" prostate cancer" *Journal of the National Cancer Institute* 86: 222, 1994.

R.K. Tyagi, et al. "Dynamics of intracellular movement and nucleocytoplasmic recycling of the ligand-activated androgen receptor in living cells" *Molecular Endocrinology* 14: 1162, 2000.

### Androgen-Hypersensibilisierung

LNCaP ist die humane androgenabhängige PK-Zelllinie, an der im Labor am meisten geforscht wird. Das Wachstum dieser Zellen verlangsamt sich oder kommt gänzlich zum Stillstand, wenn ihm kein Testosteron (T) mehr zugeführt wird. Über einen Zeitraum von etwa sechs Monaten bilden sich Zellen heraus, die langsam, ohne jegliches Testosteron, *wachsen*. Trotz Anpassung an das fehlende T wachsen diese Zellen aber ausnahmslos wieder besser, wenn wieder T hinzugefügt wird, und sie haben immer noch Androgenrezeptoren. Es bedarf jetzt allerdings hunderte bis tausende Male weniger T, um diese Zellen auf ihr maximales Potenzial wachsen zu lassen. Anstatt hormonresistent zu werden, sprechen diese Zellen jetzt außerordentlich gut auf T an.

Diese Ergebnisse haben tiefgreifende Bedeutung für die Behandlung des PK. Die chirurgische Kastration oder die Behandlung mit Medikamenten wie Lupron oder Zoladex senken den Testosteronspiegel im Blut typischerweise um 90 bis 95 %. Interessanterweise verringert die chirurgische Kastration den Testosteronspiegel im menschlichen Prostatagewebe nur um 75 %. Selbst eine komplette Androgenblockade, die die chemische oder chirurgische Kastration einschließlich eines Antiandrogens (Eulexin oder Casodex) umfasst, vermag keine wesentlich höhere als 99-prozentige Verringerung des Androgenspiegels im Blut zu erreichen. Das bedeutet, dass, wenn man ihnen genügend viel Zeit gewährt, hormonempfindliche PK-Zellen mit der minimalen Menge der verbleibenden Androgene weiterwachsen können – auch nachdem eine sogenannte vollständige Hormonblockade erreicht worden ist. Tatsächlich wurde eine große Zahl von Medikamentenkombinationen auf ihre Fähigkeit getestet, den T- und den DHT-Spiegel im Prostatagewebe zu senken. Keines vermochte die T und DHT-Spiegel annähernd auf ein Niveau zu senken, das gegen Krebszellen wirksam wäre, die imstande sind, bei 10.000-fach verringertem Androgenen weiter wachsen. Wir wissen jetzt jedoch, dass menschlichen PK-Zellen sich an derart niedrige Androgenkonzentrationen anpassen können.

### Vermehrte Androgenrezeptoren-Expression

PK-Zellen können über mehrere Wege empfindlicher gegenüber niedrigen Testosteronspiegeln werden. Dazu zählen eine größer werdende Anzahl von Androgenrezeptoren und die Steigerung von deren Effizienz über einen von mehreren Wegen. Es ist leicht, die Bedeutung einer wachsenden Anzahl von Androgenrezeptoren zu verstehen. Das Wachstum der PK-Zellen wird von der Gesamtheit der vorhandenen T- oder DHT-Androgenrezeptor-Komplexe gesteuert. Je höher die Konzentration der Androgenrezeptoren, desto wahrscheinlicher ist es, dass genügend viele Rezeptorkomplexe sich herausbilden und das Wachstum der Krebszellen anheizen.

Eine Untersuchung des Gehalts der Androgenrezeptoren auf Proben menschlichen PKs zeigt, dass bei Patienten, denen chemische oder chirurgische Kastration versagt hatte, eine erhöhte Expression von Androgenrezeptoren ganz verbreitet ist. In einer Studie wurde die Zahl der Androgenrezeptoren von 33 unbehandelten PK-Fällen mit 13 Fällen verglichen, bei denen die Hormontherapie versagt hatte. Alle hormonresistenten Tumorproben wiesen Androgenrezeptoren auf, und die durchschnittliche Anzahl war sechs mal so hoch wie bei den unbehandelten Patienten.

In einer anderen Studie wurde bei allen Patienten, bei denen Kastration versagt hatte, die Androgenrezeptorenexpression gemessen. Diese Patienten wurden auf eine vollständige Androgenblockade gesetzt. Von den 10 Patienten, die ein erhöhtes Androgenrezeptoreniveau hatten, sprachen neun wegen dieses verstärkten Androgenzugs an oder stellten Stillstand der Krankheit fest. Dagegen war bei Patienten, bei denen die Menge der Androgenrezeptoren nicht erhöht war, ein Ansprechen ganz unwahrscheinlich. Diese Ergebnisse sind zwar sehr herausfordernd, jedoch nahm nur eine kleine Zahl der Patienten an der Studie teil, deren Krebs eine vermehrte Anzahl von Androgenrezeptoren aufwies. Es müsste eine viel größere Anzahl von Patienten untersucht werden, um die Wirksamkeit einer vollständigen Androgenblockade bei den Patienten festzustellen, deren Tumoren einen erhöhten Grad von Androgenrezeptoren aufweisen. Dennoch steht fest, dass ein erhöhtes Vorhandensein von Androgenrezeptoren bei hormonell behandelten Patienten üblich ist und dass **eine vollständige Androgenblockade vielen dieser Patienten eine verbesserte Tumorkontrolle bieten wird.**

### Literatur

J. Geller, "Basis for hormonal management of advanced prostate cancer," *Cancer* 71: 1039, 1993.

J.D. McConnell, et al. "Finasteride, an inhibitor of 5-alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia," *Journal Clinical Endocrinology Metabolism* 74: 505, 1992.

G. Forti, et al. "Three-month treatment with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist of patients with benign prostatic hyperplasia: effects on tissue androgen concentration, 5-alpha-reductase activity and androgen receptor content," *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 68: 461, 1989.

P.S. Rennie, et al. "Relative effectiveness of alternative androgen withdrawal therapies in initiating regression of rat prostate," *Journal of Urology* 139: 1337, 1988.

M. Linja, et al. "Amplification and over expression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer" *Cancer Research* 61: 3550, 2001.

C. Palmberg, et al "Androgen receptor gene amplification in a recurrent prostate cancer after monotherapy with the nonsteroidal potent antiandrogen Casodex (bicalutamide) with a subsequent favorable response to maximal androgen blockade" *European Urology* 31: 216, 1997.

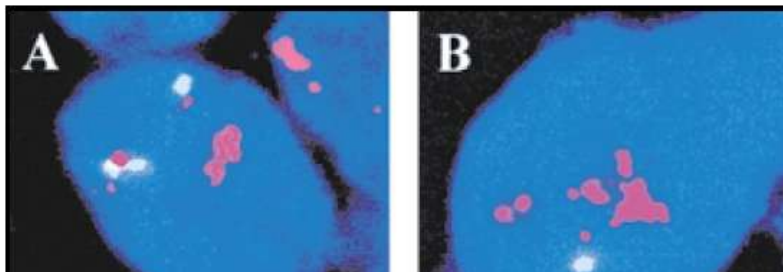
dies bei den Patienten mit einer nennenswerten Häufigkeit eintritt, aber sie verdeutlicht die Fähigkeit von PK-Zellen, sich ziemlich gut an extrem niedrige Androgenspiegel anzupassen. Es gibt andere Proteine in den PK-Zellen, die sich an den Androgenrezeptor binden. Einige von ihnen erhöhen und andere unterdrücken die Wirksamkeit des Androgenrezeptors. Dies ist einer der "Hot-spot-Bereiche" der Prostatakrebsforschung geworden, und es erscheint wahrscheinlich, dass Verschiebungen im Spektrum der AR-Helfer und -Unterdrücker eine Rolle dabei spielen, es den Krebszellen zu ermöglichen, auch bei niedrigen T-Spiegeln zu wachsen. Gregory et al berichteten beispielsweise, dass die Mehrzahl der hormonresistenten PK-Zellen nicht nur erhöhte Androgenrezeptorenzahlen aufwiesen, sondern auch erhöhte Mengen von als "Ko-Aktivatoren" bezeichneter Proteine, die die Wirksamkeit der Androgenrezeptoren erhöhen. Drei Aktivatoren konnten festgestellt werden, von denen man annimmt, dass sie eine Rolle bei der Hormonresistenz spielen:

1. Der transskriptionale intermediäre Faktor 2,
2. der steroidale Rezeptoren-Koaktivator 1, und
3. ARA 70

**Literatur:**

C.W. Gregory, et al. "Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen" *Cancer Research* 61: 2892, 2001.

C.W. Gregory, et al. "A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy" *Cancer Research* 61: 4315, 2001.



**Abb. 1-3** Zweifarbige-FISH<sup>1</sup>-Analyse von Prostatakrebs-Xenograften<sup>2</sup>. Die Anhäufung roter Signale zeigt eine Verstärkung des AR-Gens an.

<sup>1</sup> Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung  
<sup>2</sup> Xenograft = Implantation von Gewebe eines anderen Lebewesens

**Erhöhte Androgenrezeptor-Wirksamkeit**

Androgenrezeptorkomplexe (ARK) bilden sich schnell und bauen sich auch schnell wieder ab (siehe Abbildung 1-3). Die Zahl der zu jedem Zeitpunkt vorhandenen Androgenrezeptor-Komplexe stellt ein Gleichgewicht zwischen ihrer Entstehungsrate und ihrem Abbau dar. Einige Artikel haben menschliche PK-Zellen beschrieben, die imstande sind, bei niedrigen T-Spiegeln zu wachsen und zu deren Mechanismus das Bilden viel stabilerer Androgenrezeptoren zu gehören scheint. So haben Gregory et al menschliche PK-Zellen untersucht, die sich daran angepasst hatten, bei niedrigen T-Spiegeln zu wachsen. Sie stellten fest, dass **die Kombination einer höheren Anzahl von Androgenrezeptoren, erhöhter Rezeptorstabilität und gesteigerter Translokation<sup>3</sup> dazu führte, dass Krebszellen selbst bei einer 10.000 kleineren DHT-Konzentration wuchsen!** Diese Information ist mir zu unvollständig als dass ich sagen könnte, ob

<sup>3</sup> Verlagerung eines Chromosomenteils innerhalb desselben Chromosoms oder in ein anderes (Anm. d. Übers.)

A. Bubulya, et al. "c-Jun targets amino terminus of androgen receptor in regulating androgen-responsive transcription" *Endocrine* 13: 55, 2000.

**Rezeptorenaktivierung bei niedrigen Androgenspiegeln**

Nachdem der Androgenrezeptor entstanden ist, müssen dem Protein noch an verschiedenen Stellen Phosphatmoleküle zugeführt werden, bevor es mit T oder DHT effektive Komplexe bilden kann. Dieser Prozess des Hinzufügens eines Phosphats zu einem Protein wird Phosphorylierung genannt. Nachdem sich der Androgenrezeptor an Testosteron gebunden hat, werden dem Protein noch weitere Phosphatgruppen zugeführt, um das Wachstum der Krebszelle zu unterstützen.

Veränderungen in der Krebszelle, die die Zunahme der Phosphatgruppen beträchtlich begünstigen, können deutlich die Fähigkeit des Androgenrezeptors



steigern, auf niedrige T-Spiegel anzusprechen. Dieser Prozess der Androgenrezeptor-Phosphorylierung scheint eine Hauptrolle dabei zu spielen, dass die PK-Zellen sich einer Hormontherapie entziehen kann. Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) gehört zu einer Familie von Zytokinen, die die gemeinsame Eigenschaft haben, das Zellwachstum zu steuern. Diese Zytokinfamilie spielt in der Biologie der Prostatazellen eine Hauptrolle. Wenn der T- oder DHT-Androgenrezeptorkomplex das Wachstum menschlicher PK-Zellen auslöst, dann teilweise, weil er die Prostatazellen veranlasst, Zytokine aus der EGF-Familie auszuschütten. Diese EGF-Zytokine binden sich an die Oberfläche der Prostatazelle und lösen das Wachstum der Zelle aus. Bei zumindest einigen hormonresistenten PK-Zellen kann das Freisetzen von EGF-Zytokinen in Abwesenheit von T oder DHT eintreten und damit das androgenunabhängige Wachstum unterstützen. Es gibt eine Reihe von Rezeptoren speziell für die EGF-Zytokine. Einer davon, HER-2, wird sowohl in hormonabhängigen als auch in hormonunabhängigen PK-Zellen exprimiert. Ein Antikörper, der HER-2 blockiert, ist bei Mäusen in der Lage, das Wachstum von hormonabhängigen und -unabhängigen Prostatakrebszellen zu verhindern. Ein Antikörper gegen HER-2, Herceptin, ist bereits zur Behandlung von Brustkrebs auf dem Markt. EGF-Zytokine scheinen auch eine wichtige Rolle bei Brust-, Lungen-, Hals- und anderen Krebsarten zu spielen. Infolgedessen sind diese Zytokine und ihre Rezeptoren beliebte Ziele für Pharmafirmen geworden. Mehrere Wirkstoffe, die diese Zytokine blockieren könnten, sind in einer fortgeschrittenen Phase der klinischen Erprobung für Kopf-, Hals- und Lungenkrebs. Eines davon, Iressa, hat die Unterstützung des Beratenden Ausschusses für Krebsmedikamente des FDA gefunden und wird voraussichtlich im nächsten Jahr für die Behandlung von Lungenkrebs zur Verfügung stehen. Wenn es erst einmal auf dem Markt ist, können die Ärzte es auch an einer großen Reihe anderer Krebsarten anwenden, einschließlich PK. Ich sollte erwähnen, dass Iressa in Japan bereits erhältlich ist. Dieses Medikament hat zwei wünschenswerte Eigenschaften: Erstens kann es oral, einmal täglich, eingenommen werden. Zweitens sind seine Nebenwirkungen im Allgemeinen mild und beschränken sich üblicherweise auf akneartige Hautausschläge und Durchfall.

IL-6 ist ein weiteres Zytokin, das bei der Funktion von Androgenrezeptoren eine Rolle zu spielen scheint (siehe Abb. 4). IL-6 ist ein Zytokin, das bei Infektionen und anderen entzündlichen Krankheiten freigesetzt wird. Dieses Zytokin wird auch von Krebszellen freigesetzt, insbesondere von den aggressiveren, lebensbedrohenden Formen dieser Krankheit. Bei PK-Patienten treten erhöhte IL-

6-Spiegel im Blut in Verbindung mit ausgedehnter Metastasierung und der Entwicklung von Hormonresistenz auf. PK-Zellen haben IL-6-Rezeptoren, und das Hinzufügen von IL-6 verstärkt die Phosphorylierung des Androgenrezeptors. Einfaches Hinzufügen von IL-6 stimuliert auch das Wachstum von hormonresistenten PK-Zellen als Reaktion von T oder DHT. Es gibt keine spezielle medikamentöse Behandlung die die Produktion von IL-6 durch PK-Zellen oder die Aktivität dieses Zytokins auf PK-Zellen blockieren kann. Allerdings produziert der Körper IL-6 als Reaktion auf eine Entzündung irgendwo im Körper. So ruft zum Beispiel Arteriosklerose oder Arterienverkalkung durch Cholesterin eine ausgedehnte Arterienentzündung hervor und verursacht das Ansteigen von IL-6. Wenn Sie sich deswegen Sorgen machen sollten, so liefert das C-reaktive Herzprotein den empfindlichsten und speziellsten Test für ausgedehnte Entzündungen im Körper. Ist der Test positiv, sollten Sie Ihren Arzt bitten festzustellen, warum Ihr C-reaktives Protein erhöht ist, und es entsprechend zu behandeln. Ist es z. B. auf Arterienverkalkung zurückzuführen, könnte die Kombination einer kleinen Tablette Aspirin ("Baby-Aspirin") mit einem Statin (z. B. Lipidor) sehr wirksam sein.

### Neuroendokrine Zellen und Hormonresistenz

Es gibt eine Gruppe spezialisierter Zellen, die sogenannten neuroendokrinen Zellen, die eine Palette von Zytokinen und Hormonen, einschließlich Ephinophin, Serotonin, Calcitonin, gastrinreisetzenden Peptiden und parathormonverwandtem Peptid freisetzen. Diese Zellen findet man üblicherweise in normalem Gewebe, wie z. B. der Auskleidung der Lungengänge, dem Darm, den Brustgängen und den Gängen der Prostatazelle. Die Produkte dieser neuroendokrinen regen über die Gänge in diesen Organen die Flüssigkeitssekretion und Muskelkontraktionen an. Neuroendokri-

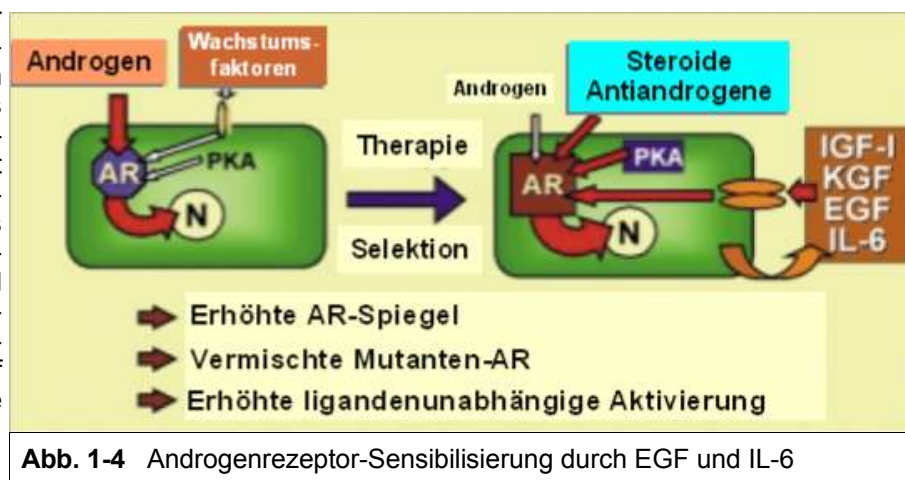


Abb. 1-4 Androgenrezeptor-Sensibilisierung durch EGF und IL-6

ne Zellen findet man gewöhnlich auch im Prostatakrebsmassen verteilt. Bei neu diagnostizierten Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, einen lebensbedrohenden PK zu entwickeln, umso größer, je höher Anzahl dieser neuroendokrinen Zellen ist. **Bei Männern unter einer Hormontherapie geht der Entwicklung eines hormonresistenten PK üblicherweise das**

## **Auftreten einer hohen Anzahl von neuroendokrinen Zellen in den PK-Ablagerungen voraus.**

Seit mehreren Jahren wissen wir, dass die von neuroendokrinen Zellen gebildeten Zytokine und Hormone im Reagenzglas das Wachstum von PK-Zellen stimulieren. In jüngerer Zeit wurde gezeigt, dass mehrere dieser Produkte neuroendokriner Zellen die Androgenrezeptoren durch Phosphorylation aktivieren, was zu einem Rezeptor führt, der bei niedrigen T- und DHT-Spiegeln aktiv ist. Obwohl es zur Zeit keine allgemein anerkannte Behandlungsmöglichkeit zur Unterdrückung dieser neuroendokrinen Zellen gibt, ist Sandostatin bei einer kleinen Patientenreihe mit einigem klinischen Nutzen angewandt worden.

Bei einigen Männern werden die neuroendokrinen Zellen die dominierenden Zellen im Krebs und sehr aggressiv. Diese Krebsarten sind dem kleinzelligen Lungenkrebs sehr ähnlich und produzieren wenig oder gar kein PSA. Diese klinische Erscheinungsform wurde kürzlich von Chris Logothetis und seinen Kollegen vom M.D. Anderson Krebszentrum an der Universität von Texas beschrieben. Diese Patienten weisen typischerweise einen schnell progressierenden Krebs bei relativ niedrigem oder normalem PSA im Serum auf. Obwohl in diesen Fällen noch keine Behandlung mit hoher Ansprechrate gibt, haben einzelne Patienten gut auf Kombinationen von Paclitaxel oder Docetaxel (Taxotere) mit Carboplatin angesprochen.

Es ist möglich, das Auftreten von neuroendokrinen Zellen bei Männern mit PK zu verfolgen, da diese Zellen in den Blutkreislauf Marker abgeben. Der allgemein üblichste Test ist Chromogranin A (CgA) im Serum, aber auch neuronenspezifische Enolase (NSE), Calcitonin und Bombesin können bei einzelnen Patienten wertvoll sein.

## **Literatur:**

A. Hobisch, et al. "Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor" *Cancer Research* 4640, 1998.

M.D. Sadar "Androgen-independent induction of prostate-specific antigen gene expression via cross-talk between the androgen receptor and protein kinase A signal transduction pathways" *Journal Biological Chemistry* 274: 7777, 1999.

L.G. Wang, et al. "Phosphorylation/dephosphorylation of androgen receptor as a determinant of androgen agonistic or antagonistic activity" *Biochemistry Biophysics Research Communications* 259: 21, 1999.

Z. Culig, et al. "Synergistic activation of androgen receptor by androgen and luteinizing hormone-releasing hormone in prostatic carcinoma cells" *Prostate* 32: 106, 1997.

T. Ikonen, et al. "Stimulation of androgen-regulated

transactivator by modulators of protein phosphorylation" *Endocrinology* 135: 1359, 1994.

C. Culig, et al. "Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor 1, keratinocyte growth factor and epidermal growth factor" *Cancer Research* 54: 5474, 1994. D.B. Agus, et al. "Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human prostate xenograft models" *Cancer Research* 19: 4761, 2000.

S. Signoretti, et al. "Her-2 neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer" *Journal National Cancer Institute* 92: 1918, 2000.

N. Craft, et al. "A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase" *Nature Medicine* 5: 280, 1999.

Y. Wen, et al. "Her-2/neu promotes androgen-independent survival and growth of prostate cancer cells through the Akt pathway" *Cancer Research* 60: 6841, 2000.

S. Yeh, et al. "From Her2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells" *Proceedings National Academy Sciences USA* 96: 5458, 1999.

J. Jongsma, et al. "Androgen-independent growth is induced by neuropeptides in human prostate cancer cell lines" *Prostate* 42:34, 2000.

---

## **Teil Zwei**

---

### **Behandlungsmöglichkeiten für Androgenhypersensibilisierung: Antiandrogene**

In Teil 1 dieses Artikels habe ich einen Überblick darüber gegeben, wie Tumorzellen trotz geringer Androgenkonzentrationen die Fähigkeit zu gutem Wachstum entwickeln können, indem sie die Anzahl ihrer Androgenrezeptoren erhöhen, die Sensitivität der Rezeptoren durch Phosphorylierung steigern oder deren Aktivität durch Vermehrung der ko-aktivierenden Proteine verstärken. In diesen Studien wurde üblicherweise das Antiandrogen Casodex (Bicalutamid) hinzugezogen. Dieses Medikament blockiert durchweg die Fähigkeit der Androgene, das Wachstum der Prostatakrebszellen zu stimulieren; ungeachtet der oben angesprochenen Steigerungen der Funktion der Androgenrezeptoren.

Die übliche Casodex-Dosis beträgt 50 mg täglich. Das führt zu anhaltenden Blutspiegeln von 8-10 µg

pro Milliliter Blut. Casodex kann sicher in Dosierungen bis zu 450 mg pro Tag verabreicht werden, jedoch werden Dosierungen über 200 mg nicht gut absorbiert. Deswegen ist der dauerhafte Blutspiegel 30-35 µg pro Milliliter. Die meisten Untersuchungen, die ich zitiere, benutzen weniger als 10 µg/ml Casodex. Ich habe nur eine Studie gefunden, bei der Konzentrationen über 35 µg/ml verwendet wurden. Daher sind Casodex-Blutspiegel bei den Patienten gut in dem Bereichs, innerhalb dessen dieses Antiandrogen die Entwicklung der meisten bekannten Mechanismen für das Verstärken der Androgenrezeptoren-Funktionen blockieren sollte.

Wie kommt es, dass umfangreiche randomisierte, kontrollierte Studien im Allgemeinen keinen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme eines Antiandrogens oder einer chirurgischen Kastration zeigen?

Im Falle von Eulexin (Flutamid) scheint dieses Medikament die Mutationen in den Androgenrezeptoren zu bewirken, die ich in Teil 1 geschildert habe. Diese mutierten Rezeptoren reagieren dann auf Flutamid und seinen Hauptmetaboliten, **als wären sie Testosteron**. Das Ergebnis ist, dass die Gabe von Flutamid jetzt das Wachstum des Krebses speist.

In einer Studie von Patienten mit hormonresistenten Knochenmarksmetastasen, die eine komplette Androgenblockade durch Flutamid hatten, wiesen fünf von 16 Patienten, also über 30 % - mutierte Androgenrezeptoren auf, die durch Flutamid stimuliert wurden. Im Gegensatz dazu wurden nur bei einem von 17 Patienten, bei denen die chirurgische Kastration versagt hatte, mutierte Rezeptoren gefunden. Die Inzidenz des Auftretens von Androgenrezeptormutationen in dieser Studie stimmt sehr schön mit den üblichen 20 bis 30 % Ansprechen auf das Absetzen von Flutamid bei Patienten überein, bei denen die Krankheit trotz totaler Androgenblockade unter Einbeziehung von Flutamid fortschritt. Das Ansprechen auf das Absetzen von Flutamid ist typisch bei den Patienten, die mehr als zwei Jahre Flutamid eingenommen haben und ist ungewöhnlich bei Patienten, die nur bis zu einem Jahr Therapie gehabt hatten. Es scheint sehr wahrscheinlich so zu sein, dass das allmähliche Auftreten von mutierten Androgenrezeptoren die Wirksamkeit von Eulexin (Flutamid) in den klinischen Studien ernsthaft einschränkt, in denen kontinuierlich eine Hormontherapie verabreicht wird.

Bei Casodex scheint die Wahrscheinlichkeit viel geringer zu sein, dass es die Bildung von Androgenrezeptormutationen fördert. Auch scheint bei den meisten derjenigen mutierten Androgenrezeptoren, die nach längerer Einnahme von Flutamid entstehen, nicht Casodex das Wachstum angeregt zu haben. Deshalb kann Casodex oft wirksam für die Behandlung von Männern eingesetzt werden, die unter Eulexin eine Progression hatten. Beim Absetzen von Casodex ist die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen des Tumors geringer als beim Absetzen von Flutamid, vermutlich wegen der geringeren Wahr-

rscheinlichkeit von mutierten Androgenrezeptoren.

Kürzlich konnten Forscher der John Hopkins Universität (Laufer et al) nur eine Reihe von fünf Patienten zusammenstellen, die eine schnelle Krebsprogression in Verbindung mit dem Verabreichen von Casodex aufwiesen. Vier dieser fünf Patienten sprachen auf das Absetzen von Casodex an.

Wenn es unwahrscheinlich ist, dass Casodex Androgenrezeptormutationen bewirkt, was geschah dann bei diesen Patienten, dass ihr Krebs wuchs, wenn Casodex benutzt wurde? In Laborversuchen zeigte sich, dass Kulturen menschlicher Prostatakrebszellen, denen über einen längeren Zeitraum keine Androgene zugeführt wurden, Zellen entwickeln, deren Wachstum stimuliert wird, wenn man Casodex hinzugebt. Testete man Eulexin oder seine aktiven Metaboliten, dann regten auch sie das Wachstum dieser Zellen an. Diese Zelllinien wiesen keine Androgenrezeptormutationen und keine erhöhte Zahl von Androgenrezeptoren auf. Zellen, die eine erhöhte Zahl von Androgenrezeptor-Koaktivatoren enthalten, insbesondere ARA 70, beschleunigen ihr Wachstum, wenn sie Casodex oder Eulexin ausgesetzt werden. Paradoerweise unterdrückt das Zufügen von Testosteron oder Dihydrotestosteron das Wachstum einiger dieser Zelllinien, die dann wachsen, wenn Casodex zugeführt wird.

Diese Kombination von Laboruntersuchungen und klinischen Beobachtungen deutet darauf hin, dass **eine längere komplette Androgenblockade zum Auftreten von Tumorzellen führt, die unter Antiandrogenen schneller wachsen und vielleicht durch normale Testosteronkonzentrationen unterdrückt werden**. Diese Feststellungen liefern einen vernünftigen Grund für die intermittierende Hormontherapie, bei der Androgenentzug und Zufuhr von Antiandrogenen auf ein Jahr oder weniger beschränkt sind. Auch die Tatsache, dass normale bis hohe Testosteronspiegel das Wachstum dieser Prostatazelllinien unterdrücken, liefert einen Grund, bei ausgewählten Patienten mit hormonresistenter Erkrankung Testosteron einzusetzen, und dieses Konzept wird zur Zeit in klinischen Tests untersucht.

#### Schrifttum:

X. Miyamoto, et al. "Promotion of agonist activity of antiandrogen by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells" Proceedings National Academy of Science USA95: 7379, 1998.

M.E. Taplin, et al. "Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist" Cancer Research 59: 2511, 1999.

M. Laufer, et al. "Rapid disease progression after the administration of bicalutamide in patients with metastatic prostate cancer" Urology 54: 745, 1999.

C. Wang, et al. "Isolation and characterization of the androgen receptor mutants with divergent transcriptional activity in response to hydroxyflutamide" *Endocrine* 12: 69, 2000.

A. Hobisch, et al. "Antagonist/agonist balance of the nonsteroidal antiandrogen bicalutamide (Casodex) in a new prostate cancer model" *Urology International* 65: 73, 2000.

Z. Culig, et al. "Androgen receptor gene mutations in prostate cancer. Implications for disease progression and therapy" *Drugs Aging* 10: 50, 1997.

L. Denis, et al. "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of bicalutamide: defining an active dosing regimen" *Urology* 47: 26, 1996.

E.J. Dole, et al. "Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer" *Annals Pharmacotherapy* 31: 65, 1997.

G.R. Blackledge "High-dose bicalutamide (Casodex) monotherapy for the treatment of prostate cancer" *Urology* 47: 44, 1996.

H.I. Scher, et al. "Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease" *Journal Clinical Oncology* 15: 2928, 1997.

## Die Rolle von IGF-1

Bei Androgenentzug sterben sowohl die normalen als auch die krebsbefallenen Prostatazellen ab. Normale Prostatazellen sterben sehr schnell, und die Prostata kann nach chirurgischer Kastration innerhalb eines Monats auf bis zu 90% ihrer ursprünglichen Größe schrumpfen. Hormonsensible Prostatakrebszellen sterben allerdings langsamer; ihr Absterben kann sich über mehr als neun Monate hinziehen.

Es gibt im Gegensatz dazu Patienten, bei denen der Tumor zwar das Wachsen einstellt, wenn durch eine einer Hormontherapie der Androgenspiegel vermindert ist, diese Krebszellen aber nicht absterben. Infolgedessen verschwinden die Tumormassen in der Prostata, den Lymphknoten und den Knochen nicht und schrumpfen nicht einmal. Diese einfachen Beobachtungen veranschaulichen die offensichtlichen größeren Veränderungen, die in normalen Prostatazellen im Vergleich zu metastasierten Prostatakrebszellen beim Tempo und der Vollständigkeit des Zelltods eintreten. In jüngster Zeit haben größere Fortschritte unser Verständnis darüber erweitert, wie das Selbstmordprogramm sich ändert, wenn Prostatakrebszellen die Fähigkeit entwickeln, eine Hormontherapie zu überleben.

Die Hinweise mehren sich, dass das Cytokin IGF-1 eine Hauptrolle dabei spielt, das Überleben von Prostatakrebszellen zu fördern. IGF-1 kann das Wachstum dieser Prostatazellen stimulieren, aber es kann auch – und das ist bedeutsamer – ein kräftiges Signal

an die Prostatazellen senden, ihr Selbstmordprogramm nicht zu aktivieren. Es gibt jetzt Hinweise, die die Theorie unterstützen, dass IGF-1 eines der wichtigsten Überlebenssignale in der Prostatazelle auslöst – nur Androgen wirkt noch stärker. Wie stimuliert nun IGF-1 das Überleben der Prostatakrebszellen? Wenn sich IGF-1 an seinen Rezeptor an der Zelloberfläche bindet, löst es eine Veränderung bei der Proteinphosphorylierung aus, die zur Aktivierung eines Proteins namens Akt führt (*Anmerkung des Verfassers: die Konvention für die Namensgebung von Signalproteinen erlaubt sinnlose, aus drei Buchstaben bestehende Bezeichnungen. Daher sind Akt und bcl-2 keine Abkürzungen, sondern die vollen Namen für diese Proteine*). Akt wiederum hemmt den Selbstmord der Prostatakrebszelle, indem es viele Schlüsselbausteine der Selbstmord-"Maschinerie" blockiert.

Vielleicht der beste Beleg für die Bedeutung von IGF-1 stammt von Untersuchungen an Prostatakrebszellen, die ohne IGF-1 gut überleben. Diese Zellen zeigen oft Veränderungen, die die Aktivierung von Akt sicherstellen, wenn kein IGF-1 vorhanden ist. An der wichtigsten dieser Mutationen ist ein Protein namens PTEN beteiligt. Unter normalen Umständen, wenn die IGF-1-Menge nicht optimal sind, deaktiviert PTEN Akt und macht so die Prostatakrebszellen anfälliger für Selbstmord. Genetische Veränderungen in den Prostatakrebszellen können zu einem Verlust von PTEN führen. Ohne PTEN jedoch braucht es viel weniger IGF-1, um eine maximale Aktivierung von Akt auszulösen und das Überleben der Krebszelle zu sichern.

Die menschliche Prostatakrebszelllinie LNCaP hat sich als sehr brauchbar erwiesen, die Rolle von Akt zu entschlüsseln. Da sie keinerlei aktives PTEN aufweisen, ist in LNCaP-Zellen Akt vollständig aktiviert. Diese Zellen überleben auch ohne Androgen und wachsen unter diesen Bedingungen langsam weiter. **Wenn Akt durch Medikamente unterdrückt wird, zeigte sich im Labor, dass diese Zellen lebten, wenn Androgen vorhanden ist und absterben, wenn es entzogen wird.** Während LNCaP-Zellen überleben, wenn entweder Akt aktiviert ist oder Androgen vorhanden sind, wachsen sie schneller, wenn beides vorhanden ist. Hinzu kommt, dass das Aktivieren von Akt die Prostatakrebszelle weniger anfällig gegenüber Chemotherapien macht. Diese Untersuchungen verdeutlichen die entscheidende Rolle, die die Aktivierung von Akt bei den biologischen Abläufen des Prostatakrebses spielt.

Hinweise aus Gewebeproben von Patienten deuten darauf hin, dass IGF-1 und die Aktivierung von Akt in verschiedenen Entwicklungsstadien von Prostatakrebs eine entscheidende Rolle spielen. Die meisten der gut angelegten Studien zeigen, dass die Gefahr zum Entwickeln von Prostatakrebs um so größer ist, je höher der IGF-1-Spiegel im Blut ist. Untersuchungen, die an Prostatabiopsaten und Gewebeproben aus Prostataektomien durchgeführt wurden ließen erkennen, dass bei 10-20 % der Prostatakrebsfälle kein PTEN vorhanden ist. Weil dies zu Krebsen führt, bei



denen Akt chronisch aktiv ist, würde man diesen Patienten keine guten Prognosen geben. **Tatsächlich tritt das Fehlen von PTEN im Allgemeinen in Prostatakrebs mit einem Gleason Score 7 und höher auf und bestätigt so den Zusammenhang zwischen PTEN-Verlust und hochgradigem Krebs.** Die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen von PTEN war auch bei lokal fortgeschrittenem Krebs (Infiltration beider Lappen der Prostata oder Infiltration des umliegenden Gewebes) höher als bei weniger ausgebreitetem Krebs, der auf eine Seite der Prostata beschränkt war.

Die Abwesenheit von PTEN kann das Wachstum von Prostatakrebs beschleunigen. Sie kann es dem Krebs auch ermöglichen, sowohl eine Hormontherapie als auch eine Chemotherapie zu überleben, die Zellen dafür auszurüsten, weitere Behandlungen zu überleben und schließlich den Patienten umzubringen. Eine kürzlich durchgeführte Studie analysierte 50 metastatische Prostatakrebsläsionen aus 19 tödlich ausgegangenen PK-Fällen. Bei 80 % dieser Patienten fehlte PTEN mindestens in einer metastatischen Läsion.

Es ist eine Reihe von Ansätzen unternommen worden, das durch das Überleben der Krebszelle mittels IGF-1 geschaffene Problem zu lösen. Das meiste IGF-1 im Blut wird infolge von Reaktion auf Wachstumshormone produziert. Das Medikament Sandostatin blockiert das Freisetzen von Wachstumshormonen und verursacht einen Abfall des IGF-1-Spiegels. In Labormodellen zeigte Sandostatin (wie auch andere Medikamente, die die Aktivität von Wachstumshormonen blockieren) eine eindrucksvolle Aktivität gegenüber menschlichen Krebszelllinien. Klinische Versuche an Menschen mit diesen Medikamenten erbrachten kein einheitliches Bild: einige Forscher berichteten von vielversprechenden Ergebnissen und andere sahen überhaupt keine Aktivität. Ich glaube, dass diese klinischen Unterschiede auf den unterschiedlichen Merkmalen der Patienten beruhen können. So können zum Beispiel intensiv vorbehandelte Patienten sehr wohl voll aktives Akt, aufweisen, das unabhängig vom IGF-1-Spiegel ist, und bei ihnen dürfte wohl nicht zu erwarten sein, dass sie signifikant auf Medikamente ansprechen, die Wachstumshormone und die IGF-1-Produktion unterdrücken. **Die wenigen Untersuchungen, bei denen als Bestandteil der anfänglichen Hormontherapie Wachstumshormon-Antagonisten eingesetzt wurden, berichteten von einer Antitumoraktivität, die weitere Untersuchungen an einer Patientenpopulation rechtfertigen, deren Tumoren höchstwahrscheinlich immer noch auf das im Blut zirkulierende IGF-1 ansprechen.**

Ein aussichtsreicherer Versuch ist das Ermitteln von Medikamenten, die direkt auf Akt oder auf P13-Kinase wirken, das Protein, das Akt aktiviert. Die Medikamente Wortmannin und LY294002 werden im Labor viel benutzt, um durch Hemmen der PI3-Kinase die Aktivierung von Akt zu blockieren. Diese Medikamen-

te lösen sehr wirkungsvoll das Selbstmordprogramm in Prostatakrebszellen aus. Ich kenne mehrere große Pharmaunternehmen, die Akt-Hemmer in der Hoffnung entwickeln, einen brauchbaren Wirkstoff gegen Krebs zu finden. Von dem bereits im Handel befindlichen Medikament Celebrex wird berichtet, dass es die Funktion von Akt blockiert und den Tod menschlicher Prostatakrebszelllinien bewirkt. Celebrex wird viel gegen Arthritis eingesetzt (und ist dafür von der FDA<sup>4</sup> zugelassen); es ist auch viel weniger toxisch als die meisten anderen Antikrebsmittel.

Rapamycin ändert zwar nichts an der Aktivität von Akt, aber es blockiert einen der von Akt gesteuerten Überlebensmechanismen. Charles Sawyers von der University of California, Los Angeles, wies nach, dass Rapamycin in anscheinend gut verträglichen Konzentrationen Zellen abtöten kann, denen PTEN fehlt. Rapamycin ist zur Zeit für den klinische Gebrauch verfügbar und wird als Immunsuppressivum für Patienten nach Organtransplantationen eingesetzt.

### Schrifttum

T. Nickerson, et al. "In Vivo Progression of LAPC-9 and LNCaP Prostate Cancer Models to Androgen Independence is Associated with Increased Expression of IGF-1 and IGF-1 Receptor" *Cancer Research* 61: 6276, 2001.

A. W. Hsing, et al. "Prostate Cancer Risk and Serum Levels of Insulin and Leptin: a population-based study" *Journal National Cancer Institute* 93: 783, 2001.

A, Di Cristofano, et al. "PTEN and p27KIP1 Cooperate in Prostate Cancer Tumor Suppression in the Mouse" *Nature Genetics* 27: 222, 2001.

A.P. Chokkalingam, et al. "Insulin-like growth factors and prostate cancer: a -population-based case-control study in China" *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 10: 412, 2001.

L. A. Mucci, et al. "Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system?" *BJU International* 87: 814, 2001.

H.K. Lin, et al. "Akt suppresses androgen-induced apoptosis by phosphorylating and inhibiting androgen receptor" *Proceedings National Academy Sciences USA* 98: 7200, 2001.

O. Kucuk, et al. "Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy" *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 10: 861, 2001.

4 Food and Drug Administration, in USA u. a. zuständig für die Zulassung von Arzneimitteln (Anm. d. Übers.)

P. Li, et al. "Antagonism between PTEN/MMAC1-1 and androgen receptor in growth and apoptosis of prostatic cancer cells" *Journal Biologic Chemistry* 276: 20444, 2001.

A. Berruti, et al. "Effects of the somatostatin analog lanreotide on the circulating levels of chromogranin A, prostate-specific antigen, and insulin-like growth factor-1 in advanced prostate cancer patients" *Prostate* 47: 205, 2001.

J. Khosravi, et al. "Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer" *Journal Clinical Endocrinology Metabolism* 86: 694, 2001.

P. Stattin, et al. "Plasma insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding proteins and prostate cancer risk: a prospective study" *Journal National Cancer Institute* 92: 1910, 2000.

L. N. Thomas, et al. "Prostatic involution in men taking finasteride (Proscar) is associated with elevated levels of insulin-like growth factor binding proteins -2, -4, and -5" *Prostate* 42: 203, 2000.

J. R. Graff, et al. "Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27kip1 expression" *Journal Biologic Chemistry* 275: 24500, 2000.

A.L. Hsu, et al. "The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2" *Journal Biologic Chemistry* 275: 11397, 2000.

N.E. Allen, et al. "Hormones and diet: low insulin-like growth factor 1 but normal bioavailable androgens in vegan men" *British Journal Cancer* 83: 95, 2000.

Y.Wen, et al. "HER-2/neu promotes androgen-independent survival and growth of prostate cancer cells through the Akt pathway" *Cancer Research* 60: 6841, 2000.

### Mitochondrien und Zelltod von Krebszellen

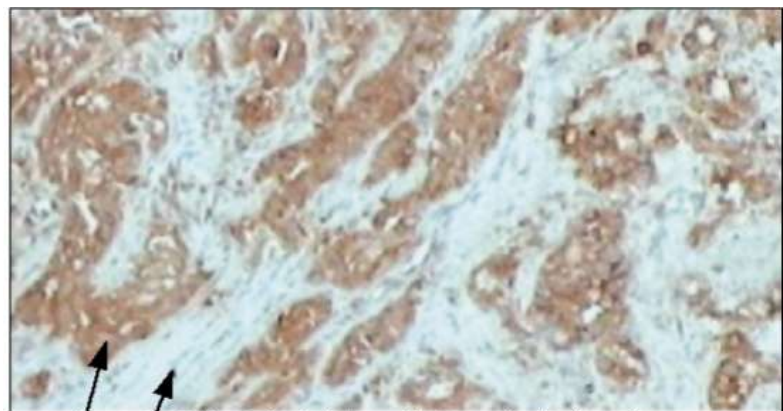
Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle; sie versorgen die Zelle mit Energie. Sie spielen aber auch eine wichtige Rolle im Ablauf von Selbstmordprogrammen der Zellen. Wenn der Androgenentzug, Fehlen von IGF-1 und andere Kräfte, die die Zelle zum Selbstmord treiben, einen kritischen Punkt erreichen, setzen die Mitochondrien die Verbindung Cytochrom C frei, die den Zelltod auslöst. In diesem Sinne funktionieren die Mitochondrien wie eine Schalter, der über das Schicksal der

Zelle/Krebszelle entscheidet.

Ein kleines Protein namens bcl-2 (siehe Abb. 2) verhindert, dass die Mitochondrien Cytochrom C freisetzen. Wenn in Laborversuchen die Menge von bcl-2 erhöht wurde, wurden die Krebszellen gegen eine große Anzahl von Therapien widerstandsfähig, u. a. Bestrahlung, Androgenentzug und verschiedene Chemotherapeutika. Prostatakrebszellen mit einer erhöhten bcl-2-Mengen wachsen schneller. In Tierversuchen verursacht Kastration einen Anstieg von bcl-2 in Prostatakrebszellen und verringert möglicherweise die Schnelligkeit und den Umfang des Absterbens von Krebszellen. **Bei denselben Tierversuchen zeigten genetisch so veränderte Prostatakrebszelllinien, dass sie einen höheren bcl-2-Gehalt hatten, eine erhöhte Resistenz gegenüber einer Hormontherapie.** Bei etwa 70 % der Patienten mit einem hormonabhängigen Krebs ist kein bcl-2 nachweisbar. Im Gegensatz dazu weisen hormonunabhängige Tumoren hohe Mengen dieses Proteins auf. Wie im Tierversuch stieg die bcl-2-Menge im Verlauf einer Hormontherapie. Es wurden eine Anzahl von Wirkstoffen gefunden, die die Menge oder die Aktivität von bcl-2 verringern. Drei dieser Wirkstoffe scheinen besonders interessant zu sein:

1. Indol-3-Carbinol
2. Phenylbutyrat und
3. PC-SPES

**Indol-3-Carbinol**, das natürlich in Kohl, Broccoli, Blumenkohl, Grünkohl, Kohlblättern und verwandten Pflanzen reichlich vorhanden ist, könnte eine wichtige Rolle in der Krebsprävention spielen. So gehen zum Beispiel Ernährungsweisen mit hohem Anteil dieser Gemüsesorten - und somit an Indol-3-Carbinol - mit einem geringeren Risiko für Brust-, Prostatakrebs und andere organischen Krebsen einher. Es kann auch in Tablettenform von der Life Extension Foundation



2 Abb. 2-1 bcl-2-produzierende Krebszellen. Dieses Bild zeigt Prostatakrebs unter dem Mikroskop. Die bcl-2-produzierenden Krebszellen sind bräunlich-rot eingefärbt. Pfeil 1 zeigt auf eine Ansammlung solcher Krebszellen, die bcl-2 enthalten. Wie bei den meisten Prostatakrebsen sind die Krebszellen von breiten Kollagenbändern umgeben (Pfeil 2), die hier im Bild weiß sind. Wie man sieht, reicht die bcl-2-Einfärbung von gering bis kräftig. Dies spiegelt den Umstand wider, dass bei jeder Prostatakrebspopulation die bcl-2-Menge variiert. Bei den meisten neu-diagnostizierten Prostatakrebsen färben sich die Krebszellen nicht mit bcl-2 ein.

([www.lef.org](http://www.lef.org)) bezogen werden. Zwar scheint die Verbindung relativ nichttoxisch zu sein, es gibt aber noch keine klinischen Studien zur Behandlung von Prostatakrebs mit Indol-3-Carbinol.

**Phenylbutydrat** ist von der FDA für die Behandlung von Kindern mit bestimmten genetischen Abnormalitäten zugelassen, die ein geistiges Zurückbleiben und einen frühen Tod verursachen. Phenylbutydrat ist ebenfalls relativ nichttoxisch und zeigt im Labor Aktivitäten gegen Prostatakrebs. Insgesamt aber waren die klinischen Versuche zur Aktivität dieses Mittels gegen fortgeschrittenen Prostatakrebs nicht eindrucksvoll.

Die Kräutermischung **PC-SPES** schließlich unterdrückte unter Laborbedingungen in Prostatatumorzellen die bcl-2-Menge. Die Antikrebswirkung von PC-SPES ist jedoch komplex, und möglicherweise spielt die Unterdrückung von bcl-2 bei der Aktivität dieser Kräuterzubereitung eine Rolle. Jetzt, da es PC-SPES nicht mehr gibt, suchen viele Patienten nach einer Kräuterzubereitung mit ähnlicher Wirksamkeit. Während sich die meisten Bemühungen auf Zubereitungen mit Extrakten aus denselben Pflanzen konzentrieren, ist die Alternative, festzustellen, wie PC-SPES wirkte und diese Wirkungen mit den bestmöglichen Wirkstoffen nachzuvollziehen. Mir scheint dies ein vernünftigerer Ansatz zu sein, und Arbeiten an bcl-2-Hemmern könnten ein guter erster Schritt sein.

Das Protein bcl-2 kann auch eine Phosphorylierung durchmachen, aber anders als beim Androgenrezeptor macht Phosphorylierung das bcl-2 inaktiv. Zwei Medikamente, die für das Deaktivieren des bcl-2 durch Phosphorylierung vorgeschlagen wurden, sind Paclitaxel (Taxol) und Docetaxel (Taxotere). Ihre Fähigkeit, die Phosphorylierung von bcl-2 zu verändern, könnte erklären, warum sie die Antikrebswirkung einer Bestrahlung verstärken und synergetisch mit einer Reihe anderer Wirkstoffe agieren.

Es gibt einen dritten Ansatz zur Lösung des Problems, vor das man durch die Neigung von bcl-2 gestellt wird, sich als Reaktion auf die Hormontherapie zu vermehren und dabei die Wirksamkeit von Bestrahlung und Chemotherapie zu verringern. bcl-2 ist eines der vielen Proteine für das von Akt gesteuerte Überleben der Zelle. Eine erhöhte Menge aktives Akt bedeutet eine erhöhte Menge bcl-2 und dadurch Fördern des Überlebens der Krebszelle. PTEN blockiert die Aktivierung von Akt, vermindert die bcl-2-Menge und fördert den Tod der Tumorzelle. Medikamente, Akt blockieren können (z. B. Wortmannin und LY294002) werden wahrscheinlich auch das bcl-2 verringern und gleichzeitig zwei Mechanismen loswerden, die das Ansprechen auf Hormonentzug verringern.

In Teil 3 dieses Artikels werde ich die Bedeutung genetischer Schäden bei der Progression von Prostatakrebs behandeln. Ich werde die Rolle des Proteins p53 beim Aufspüren und Reparieren von Genschä-

den und die Bedeutung von abnormalen p53 erörtern. Ich werde auch die Rolle behandeln, die das Protein Rb beim Entstehen von hormonrefraktärem Prostatakrebs spielt. Ich werde mit einer Zusammenfassung der Anstrengungen schließen, die das American Institute for Disease of the Prostate<sup>5</sup> unternimmt, um den besten Weg zu finden, Androgenentzug mit Wirkstoffen zu kombinieren, die die bekannten Wege des Krebses blockieren, hormonresistent zu werden.

## Schrifttum

H. Huang, et al. "PTEN induces chemosensitivity in PTEN-mutated prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression" *Journal of Biologic Chemistry* 8: 8, 2001.

A. Y. Ng, et al. "Phenylbutyrate-induced apoptosis and differential expression of Bcl-2, Bax, p53 and Fas in human prostate cancer cell lines" *Ana. Quant. Cytol. Histol* 22: 45, 2000.

R. Buttyan, et al. "Regulation of Apoptosis in the Prostate Gland by Androgenic Steroids" *Trends Endocrinol. Metab* 10: 47, 1999.

T.J. McDonnell, et al., "Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer" *Cancer Res* 52: 6940, 1992.

P. Westin, et al., "Castration therapy rapidly induces apoptosis in a minority and decreases cell proliferation in a majority of human prostatic tumors" *Am J Pathol* 146: 1368, 1995.

C.J. Li, et al., "Induction of apoptosis by beta-lapachone in human prostate cancer cells" *Cancer Res* 55: 3712, 1995.

M.V. Blagosklonny, et al., "Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway" *Cancer Res* 56: 1851, 1996.

I. Apakama, et al., "bcl-2 overexpression combined with p53 protein accumulation correlates with hormone-refractory prostate cancer" *Br J Cancer* 74: 1258, 1996.

M. Tsuji, et al., "Immunohistochemical analysis of Ki-67 antigen and Bcl-2 protein expression in prostate cancer: effect of neoadjuvant hormonal therapy" *Br J Urol* 81: 116, 1998.

B. An, et al., "Novel dipeptidyl proteasome inhibitors overcome Bcl-2 protective function and selectively accumulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and induce apoptosis in transformed, but not normal, human fibroblasts" *Cell Death Differ* 5: 1062, 1998.

5 Amerikanisches Institut für Erkrankungen der Prostata (Anm. d. Übers.)

M. Gleave, et al., "Progression to androgen independence is delayed by adjuvant treatment with antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides after castration in the LNCaP prostate tumor model" Clin Cancer Res 5: 2891, 1999.

R.F. Paterson, et al., "Immunohistochemical Analysis of Radical Prostatectomy Specimens After 8 Months of Neoadjuvant Hormonal Therapy" Mol Urol 3: 277, 1999.

D.S. Scherr, et al., "BCL-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy" J Urol 162: 12-6; discussion 16, 1999.

M.M. Rafi, et al., "Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid" Anticancer Res 20: 2653, 2000.

S. Chenn, "In vitro mechanism of PC SPES" Urology 58: 28, 2001.

S.R. Chinni, et al., "Indol-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells" Oncogene 20: 2927, 2001.

wicklung und das Fortschreiten von Prostatakrebs unterdrücken, jedoch nehmen die Hinweise auf die Rolle, die p53 spielt, den größten Raum ein. Zur Zeit der Diagnose ist bei weniger als 10 % der Prostatakrebs mit Gleason-Summen unter 6 das p53 abnormal. Dagegen kann dieses Protein bei 80 % der Männer mit einer Gleason-Summe von 8 bis 10 abnormal sein. Wir wissen seit 1992, dass ein p53, das zur Zeit einer radikalen Prostatektomie abnormal ist, ein schnell auftretendes Rezidiv nach dem chirurgischen Eingriff und eine kurze Überlebenszeit vorhersagt. In einer Studie war p53 in 16 von 17 Fällen (94 %) von hormonresistentem Prostatakrebs abnormal. **Umgekehrt sind nahezu 90 % der Männer mit normalem p53 zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bis zu 15 Jahren nach dem chirurgischen Eingriff in Remission<sup>6</sup>.**

Warum zeigt ein abnormales p53 einen lebensbedrohlichen Prostatakrebs so gut an? Es gibt zwei Hypothesen, die einleuchtend erscheinen. Zellen, die kein funktionierendes p53 haben, sind gegen viele Behandlungsformen relativ resistent. Darüber hinaus könnte das Fehlen eines intakten Proteins p53 es der Krebszelle erlauben, sich im Laufe der Zeit schneller zu verändern und die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine Resistenz gegen Behandlungen zu entwickeln.

---

## Teil Drei

---

### Die Bedeutung genetischer Schäden bei der Progression von Prostatakrebs

Wie bei vielen anderen Krebsarten wird die Behandlung des Prostatakrebses durch die Fähigkeit der Krebszellen erschwert, gegen die verschiedensten Behandlungen Resistenzen zu entwickeln. Die Krebszellen sind in der Lage, sich überall im Körper auszubreiten, normales Gewebe zu infiltrieren und über die Prostata hinaus in anderen Geweben zu wachsen. Krebszellen sind deshalb so anpassungsfähig, weil sich ihre genetische Beschaffenheit im Laufe der Zeit verändern kann. Ein Protein namens p53 ist der Schlusstein in dem System, das genetische Defekte aufspürt und repariert. Das Protein p53 wird treffend der "Wächter des Genoms" genannt, denn wenn ein genetischer Schaden eintritt, koordiniert p53 Abläufe, die die Zelle veranlassen, ihr Wachstum einzustellen und den Schaden zu reparieren. Ist der Schaden zu groß, wird p53 zum Katalysator, der die Zelle in den Selbstmord treibt. Es wird geschätzt, dass p53 bei ungefähr der Hälfte menschlicher Krebsarten nicht normal funktioniert. In nahezu jedem Fall ist bei einem Krebs, dem ein normal funktionierendes p53 fehlt, die Wahrscheinlichkeit größer, dass er sich weit verbreitet und zum Tode des Patienten führt.

### Progression von Prostatakrebs und p53

Es gibt eine wachsende Liste von Genen, die die Ent-

Es gibt einige Schwierigkeiten damit, das Bestimmen des p53 bei einem Krebs in einen praktikablen Therapieplan einzubinden. Die beste Messung erhält man bei der radikalen Prostatektomie, wenn die vollständige Tumorseite untersucht werden kann. Prostatebiopsate können zwar auch bei Männern untersucht werden, die keine radikale Prostatektomie haben, es hat sich jedoch leider gezeigt, dass die Biopsie nur einen kleinen Teil des Krebses erfasst und ihn unter Umständen ganz verfehlen kann. Deshalb kann mittels einer Biopsie nicht mit Sicherheit der p53-Status von Patienten bestimmt werden, die sich einer Bestrahlung, Seeds-Implantation, Hormontherapie oder einem Watchful Waiting unterziehen möchten. **Ich mache mir besonders wegen denjenigen Männern Sorgen, die sich für Watchful Waiting entschieden haben, da ein Krebs mit einem abnormalen p53 eine gefährliche bösartige Erkrankung ist, die sich schnell einer Heilung entziehen kann.** Das Problem hierbei ist, dass sich ein Mann, der sich für Watchful Waiting entschieden hat, sich seines p53-Status nicht sicher sein kann, da seine einzige Information von der Biopsie stammt, bei der große Areale des Krebses mit abnormalen p53-Pegeln unter Umständen gar nicht getroffen werden.

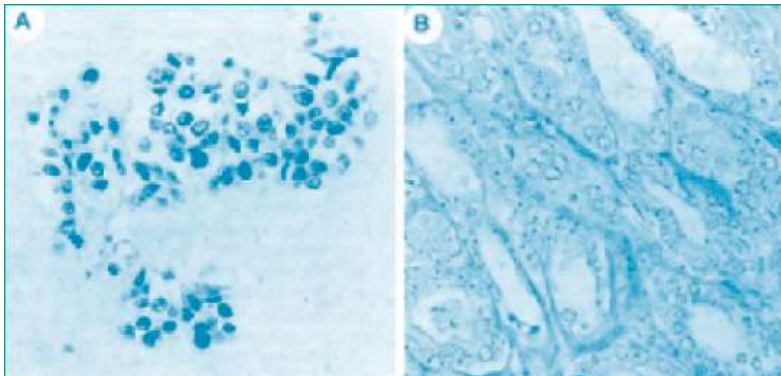
Ein anderer Ansatz, den p53-Status bei Patienten zu bestimmen, ist kürzlich in Form eines Bluttests angekommen, der, obwohl noch experimentell, sehr vielversprechend aussieht (siehe Abb. 3-1). Das Immunsystem kann ein abnormales p53-Protein als etwas erkennen, was nicht hergehört. Die Bildung von Anti-

<sup>6</sup> Remission = Zurückgehen von Krankheitserscheinungen (Anm. d. Übers.)



körpern zur Bekämpfung des abnormalen Proteins p53 ist die übliche Immunantwort. Bei Patienten mit abnormalem p53 kommen häufig gegen p53 gerichtete Antikörper vor. Bei vielen Krebsarten, wie auch beim Prostatakrebs, korreliert das Vorkommen von anti-p53 Antikörpern im Blut mit dem Vorkommen von abnormalem p53 im Krebs des Patienten und mit schlechtem Ansprechen auf eine Behandlung. Bis zu weiteren Untersuchungen könnte sich dieser Bluttest beim Erkennen von Männern als nützlich erweisen, deren Prostatakrebs wahrscheinlich einen abnormalen p53-Status aufweist.

Während allgemein eingeräumt wird, dass das Vorhandensein von abnormalem Protein p53 ein Hinweis auf einen gefährlicheren Krebs ist, besteht keine Übereinstimmung darüber, wie diese Patienten am besten zu behandeln sind. Eine Reihe von Ansätzen befinden sich in klinischen Erprobungen. Ein Verfahren verwendet Viren, um das normale p53 Gen in die



**Abb. 3-1** Immunreaktion auf p53.  
 (A) Prostatische Adenokarzinome zeigten für fast alle neoplastische Zellen eine starke Immunreaktion auf p53.  
 (B) Im Gegensatz dazu zeigte ein anderer Tumor keine Immuneinfärbung. Immunoperoxidase-Technik, aus 250-facher Vergrößerung verkleinert.

Krebszellen einzuschleusen. Ein anderer Ansatz sucht nach Medikamenten, die in der Lage sein könnten, in abnormalen p53-Genen wieder annähernd normale Funktion herzustellen. Einige Medikamente vermögen Krebszellen trotz des Fehlens eines normalen p53-Gens abzutöten. Keiner dieser Ansätze ist jedoch weit genug entwickelt, um eine Anwendung außerhalb klinischer Erprobungen zu rechtfertigen.

Taxol scheint tatsächlich gegen Krebszellen zu wirken, denen ein funktionierendes p53-Gen fehlt, und erhöht vielleicht sogar selektiv die Wirksamkeit von Strahlentherapien gegen derartige Zellen. Dieses Medikament ist Bestandteil mehrerer Medikamentenkombinationen, die sich als wirksam gegen fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakrebs erwiesen haben. Es wird kräftig darüber debattiert, ob die Fähigkeit der Strahlentherapie, Krebszellen abzutöten, unabhängig von p53 ist oder nicht; die Forscher kommen zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen. Ich möchte hier kurz erwähnen, dass ich bei einzelnen Patienten, deren Biopsien eine heftige Farbreaktion auf p53 zeigten, ein dramatisches Ansprechen

auf eine Strahlentherapie hatte. Zusammengefasst ist der Verlust einer normalen p53-Funktion eine der Veränderungen, die die Fähigkeit des Krebses dramatisch steigern können, sich im Laufe der Zeit zu verändern und die Entwicklung einer Erkrankung zu fördern, die resistent gegen Androgenentzug und andere Behandlungsarten ist. **Männer mit einem Hochrisikokrebs erfolgreich zu behandeln bedarf vielleicht einer Möglichkeit, Krebszellen ohne funktionierendes p53 abzutöten.**

### Schrifttum

K.M. Ryan, et al. "Regulation and function of the p53, tumor suppressor protein" *Current Opinion in Cell Biology* 13: 332, 2001.

Y. Liu and M. Kulesz-Martin "p53 protein at the hub of cellular DNA damage response pathways through sequence-specific and non-sequence-specific DNA binding" *Carcinogenesis* 22: 851, 2001.

T.Visakorpi, et al. "Small subgroup of aggressive, highly proliferative prostatic carcinomas defined by p53 accumulation" *Journal of the National Cancer Institute* 84: 883, 1992.

R.B. Myers, et al. "Accumulation of the p53 protein occurs more frequently in metastatic than in localized prostatic adenocarcinomas" *Prostate* 25: 243, 1994.

J.J. Bauer, et al. "p53 nuclear protein expression is an independent prognostic marker in clinically localized prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy" *Clinical Cancer Research* 1: 1295, 1995.

D. Theodorescu, et al. "p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate" *Journal of Urology* 158: 131, 1997.

F.J. Meyers, et al. "Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors" *Cancer* 83: 2534, 1998.

H.B. Heidenberg, et al. "Alteration of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate cancer" *Journal of Urology* 154: 414, 1995.

M. Borre, et al. "p53 accumulation associated with bcl-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting" *Journal of Urology* 164:716, 2000.

S.S. Bacus, et al. "Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p53" *Oncogene* 20: 147, 2001.

C.J. Li, et al. "Induction of apoptosis by beta-lapachone in human prostate cancer cells" *Cancer Research* 55: 3712, 1995.

M.A. Carducci, et al. "Phenylbutyrate induces apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate" *Clinical Cancer Research* 2: 379, 1996.

A. Gotoh, et al. "Cytotoxic effects of recombinant adenovirus p53 and cell cycle regulator genes (p21 WAF1/CIP1 and p16CDKN4) in human prostate cancer" *Journal of Urology* 158: 636, 1997.

K. Davidson, et al. "Mitoguzone induces apoptosis via a p53-independent mechanism" *Anticancer Drugs* 9: 635, 1998.

J. L. Herrmann, et al. "Prostate carcinoma cell death resulting from inhibition of proteasome activity is independent of functional Bcl-2 and p53" *Oncogene* 17: 2889, 1998.

J.R. Chapman, Jr., et al. "Brefeldin A-induced apoptosis in prostatic cancer DU-145 cells: a possible p53-independent death pathway" *British Journal of Urology International* 83: 703, 1999.

hoch und stellt hierfür benötigte Stoffe zusammen. Während der S-Phase wird die DNS verdoppelt. In der G2-Phase wird der Mechanismus aufgebaut, die die beiden Zellen auseinanderzieht. In der M-Phase teilt sich die Zelle in zwei Tochterzellen. Bei dieser Abfolge ist die G1-Phase ein wichtiger Schritt: Es ist der Zeitpunkt, in dem sich die Zelle an den Verdoppelungsprozess halten muss. Dieser Prozess erfordert enorme Ressourcen, und die Zellen sind während ihrer Periode der DNS-Verdoppelung gegenüber Beschädigungen sehr verletzlich. Das Protein Rb wirkt, indem es steuert, ob die Zelle in die G1-Phase eintritt oder in einem sichereren Ruhezustand verbleibt (siehe Abb. 3-2).

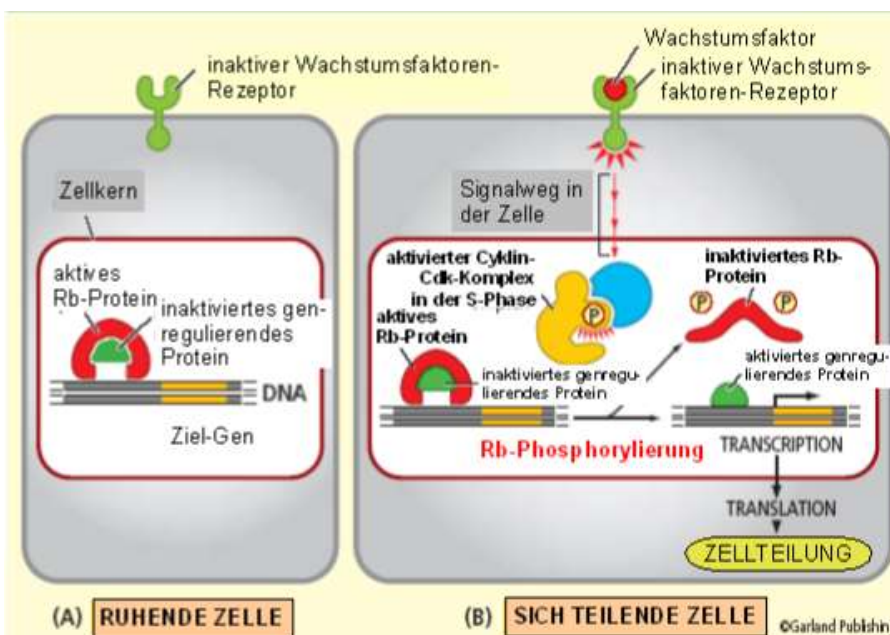
Wie? Ich will es in diesem Absatz erläutern. Das RB Protein spielt eine wichtige Rolle beim Bestimmen, ob die für das Wachsen und das Teilen der Zelle erforderlichen Wachstumsfaktoren und Nährstoffe alle beisammen sind. Das Rb-Protein bindet die Schlüsselkomponenten des Zellteilungsapparates zusammen, die die Zelle benötigt, um von der G1-Phase in die S-Phase einzutreten. Wenn die Voraussetzungen für die Zellteilung geschaffen sind, wird Rb von unserem alten Freund, dem Protein Phosphorylierung, inaktiviert, das die Stoffe freisetzt, die S fort-schreiten lassen.

### Das Protein Rb

Ein zweites Protein, Rb, spielt bei der Entstehung von hormonresistentem Prostatakrebs eine wichtige Rolle. Normale Zellen und Krebszellen wachsen, indem sie sich teilen. Vor der Teilung muss die Zelle ihre DNS und andere Bestandteile verdoppeln, und dieser Prozess besteht aus vier voneinander getrennten Schritten, genannt: G1, S, G2 und M. Während der G1-Phase fährt die Zelle den Replikationsapparat

Kürzlich ist die Rolle von Rb erweitert worden. Wenn die DNS während der S-Phase beschädigt wird, dann ist es sehr wichtig, dass diese Schädigung behoben wird, bevor die Verdoppelung der DNS abgeschlossen ist, da sich sonst die von der DNA codierte Information ändern kann. Da eine Schädigung der DNS während der S-Phase die Wegnahme des Phosphats von Rb verursacht, bindet das dephosphorylierte Rb nun den am Zellwachstums beteiligten Apparat. Dies führt zu einem Stillstand der S-Phase und ermöglicht eine Reparatur die DNS, um vor der Vervollständigung der Zellverdoppelung fortzufahren (siehe Abb. 3-3).

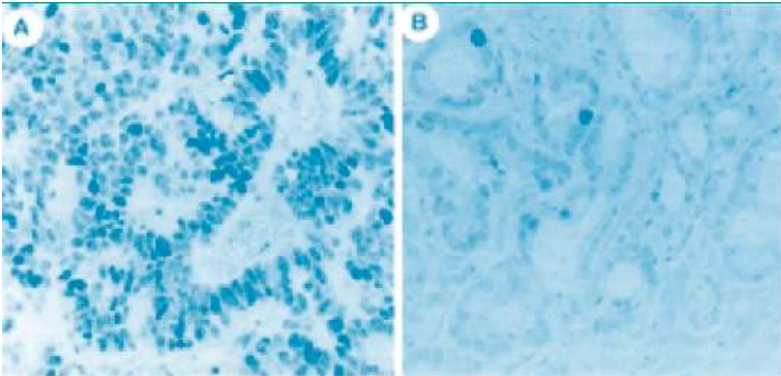
Wie kürzlich festgestellt wurde, bindet sich Rb an den Androgenrezeptor ebenso wie der Apparat, der für den Übergang von der G- in die S-Phase erforderlich ist. Zudem erhöht das Binden von Rb an den Androgenrezeptor dessen Effizienz; was Rb zu einem Ko-Aktivatoren des Androgenrezeptors werden lässt. Die Bedeutung von Rb ist subtiler als nur eine einfache Effizienzsteigerung des Androgenrezeptors. Setzt man normales Prostatagewebe, dem Rb fehlt, erhöhten Mengen von Androgen und Östrogen aus, dann macht es sehr schnell eine Umwandlung in Prostatakrebs durch. Das



**Abb. 3-2** Der Rb-Zellzyklus. Er entwickelt sich aus einer ruhenden Zelle bis zu dem Punkt, da sie eine sich teilende Zelle ist.

legt nahe, dass normales Rb die Prostatazellen vor der krebserzeugenden Wirkungen dieser Sexualhormone schützt. Es gibt weiteren Hinweise darauf, dass Rb bei der Wechselwirkung zwischen Androgenen und Prostatagewebe eine Rolle spielt. Eine Studie von Kaltz-Wittmer et al untersuchte das Vorhandensein von Rb bei Krebspatienten vor und nach einer Hormontherapie. Die Studie stellte fest, dass Rb in 6 % der Fälle vor dem Androgenentzug nicht vorhanden war, verglichen mit 22 % nach Versagen der Hormontherapie.

Zusätzlich zu seiner Rolle beim Wirken der Androgene scheint das Vorhandensein von Rb eine wichtige



**Abb. 3-3** Immunreaktion auf das Protein Rb.  
 (A) Ein prostatistisches Adenokarzinom zeigte bei den meisten neoplastischen Zellen eine kräftige Immunreaktion auf das Protein Rb.  
 (B) Ein anderer Tumor weist nur wenige immunopositiv reagierende Zellen auf.  
 Immunoperoxidase-Technik, aus 250-facher Vergrößerung verkleinert

Rolle beim Tod der Prostatakrebszellen zu spielen nachdem sie einer Strahlentherapie ausgesetzt wurden. Wie man vermuten könnte, kann das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Rb zum Zeitpunkt einer radikalen Prostatektomie eine wichtige Auswirkung auf das langfristige Überleben eines Patienten haben. Daniel Theodorescu et al von der University of Virginia untersuchten das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Rb in den Gewebeproben einer Gruppe radikal prostatektomierter Männer, die bis zu 25 Jahre nach ihrer Operation beobachtet worden waren. War in einer Probe Rb vorhanden, so war dies mit einem um 78 % verringerten Sterberisiko verbunden im Vergleich zu den Fällen, in denen das Protein nicht vorhanden gewesen war. In dieser Studie, die auch den p53-Status untersuchte, waren sowohl Rb als auch p53 dem Gleason Score oder dem Vorliegen eines Kapseldurchbruchs bei der Voraussage des Überlebens nach radikaler Prostatektomie weit überlegen.

Traditionelle Erklärungen zur Rolle des Entfernens von Rb bei der Entwicklung und Progression von Krebs behaupten, dass das Entfernen von Rb es der Krebszelle erlaube, unabhängig von den Wachstumsfaktoren und Nährstoffen zu werden, die das Zellwachstum steuern. Die jüngsten Hinweise dafür, dass

Rb bei der Antwort der Zelle auf eine DNS-Schädigung eine Rolle spielt, deutet darauf hin, dass das Fehlen von Rb auch zu einer genomischen Instabilität führen kann, die das Krebswachstum fördert. Sicherlich unterstützt die erhöhte Anfälligkeit einer normalen Prostatazelle auf eine hormonell ausgelöste Karzinogenese diesen Rückschluss.

Die Bedeutung liegt auf der Hand: der Verlust von Rb fördert die Entwicklung einer hormonresistenten Erkrankung und kann das Ansprechen auf eine Strahlentherapie beeinträchtigen. Unglücklicherweise kann ich keine klare therapeutische Strategie finden, die darauf ausgelegt ist, Prostatakrebszellen anzugreifen, denen Rb fehlt.

### Schrifttum:

C. Kaltz-Wittmer, et al. "FISH analysis of gene aberrations in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy" *Lab Investigations* 80: 1455, 2000.

D. Theodorescu, et al. "p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate" *Journal of Urology* 158: 131, 1997.

K. E. Knudsen, et al. "Multiple G1 regulatory elements control the androgen-dependent proliferation of prostatic carcinoma cells" *Journal Biologic Chemistry* 273: 20213, 1998.

A. F. Freiburg, et al. "Differential requirements for ras and the retinoblastoma tumor suppressor protein in the androgen dependence of prostatic adenocarcinoma cells" *Cell Growth Differentiation* 11: 361, 2000.

S. Yeh, et al. "Retinoblastoma, a tumor suppressor, is a coactivator for the androgen receptor in human prostate cancer DU145 cells" *Biochemistry Biophysics Research Communications* 248: 361, 1998.

C. Bowen, et al. "Radiation-induced apoptosis mediated by retinoblastoma protein" *Cancer Research* 58: 3275, 1998.

Y. Wang, et al. "Sex hormone-induced carcinogenesis in Rb-deficient prostate tissue" *Cancer Research* 60: 6008, 2000.

R. Bookstein, et al. "Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated Rb gene" *Science* 247: 712, 1990.

K. Hoffman, et al. "E2F activity is biphasically regulated by androgens in LNCaP cells" *Biochemistry Biophysics Research Communications* 183: 97, 2001.



## Genschäden beim Prostatakrebs

Die Aufgabe des normalen p53 ist es, Gewebe wirksam auf Genschäden reagieren zu lassen. Der Verlust von Rb kann auch das Entstehen von hormonresistentem Prostatakrebs begünstigen. Die Auswirkung von nicht funktionierendem p53 oder Rb wird durch Faktoren verstärkt, die die Rate der Genschädigungen erhöhen. Auf dem Gebiet des Prostatakrebses kennen wir jetzt mindestens zwei Faktoren, die Genschädigungen beschleunigen können.

George Wilding, MD, und seine Kollegen an der University of Wisconsin haben gezeigt, dass das Aussetzen von Prostatazellen auf Androgene im Labor die Produktion von Wasserstoffperoxid und anderer Oxidanzien auslöst. Weiterhin haben Dr. Wilding und seine Mitarbeiter gezeigt, dass Antioxidanzien wie Vitamin E, Selen und Vitamin C die Wirkungen dieser Oxidanzien verringern. Oxidanzien, die durch Wasserstoffperoxid entstehen, sind dafür bekannt, dass sie die DNS schädigen und die Entstehung von Krebs begünstigen. Bis vor kurzem fehlte uns der direkte Beleg, dass solche Prozesse in der menschlichen Prostata auftreten können.

In der Ausgabe des *Cancer Research* vom August 2001 lieferten DC Malins et al das fehlende Teil des Puzzles. Diese Forscher maßen die altersabhängige Genschädigung im Prostatagewebe durch Oxidanzien und wiesen eine stetige Zunahme von Genschäden bei steigendem Alter nach. Ferner zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem Umfang der Schäden und dem Risiko für Prostatakrebs.

Wenn Genschäden durch Oxidanzien bei der Entwicklung von Prostatakrebs eine Rolle spielen, könnte man annehmen, dass die Einnahme von Antioxidanzien das Risiko für Prostatakrebs verringert. Und diese Erwartung hat sich als richtig erwiesen. **Die orale Aufnahme der Antioxidanzien Selen, Vitamin E und Lycopin gehen alle mit einem verringerten Risiko einher, Prostatakrebs zu entwickeln oder an dieser Krankheit zu sterben.**

Der Grund hierfür kann mit dem Protein Glutathion-S-Transferase zu tun haben, das eine wichtige Rolle bei der Inaktivierung krebserregender chemischer Stoffe spielt. William Nelson, MD, und seine Kollegen am John Hopkins haben gezeigt, dass dieses Protein sehr früh bei der Entstehung von Prostatakrebs deaktiviert wird. Das bedeutet, dass Krebszellen eine wichtige Verteidigung gegen Chemikalien verloren haben, die in der Lage sind, Genschäden zu verursachen und eine genetische Instabilität zu begünstigen. Das Ergebnis unter dem Strich ist, dass menschliche Prostatakrebszellen anfälliger für Genschäden durch krebserregende Chemikalien sind, die sich in der Nahrung oder der Umwelt befinden. C.P. Nelson et al haben zum Beispiel festgestellt, dass die Glutathion-S-Transferase chemische Stoffe deaktiviert, die im normalen Gewebe von gar gekochtem Fleisch enthalten sind, nicht aber in Prostatakrebszellen.

Ein Ansatz verringert den Schaden, der durch Oxidanzien und krebserregenden chemische Stoffe verursacht wird. Die Bedeutung dieser Feststellungen laufen auf das folgende hinaus:

Defekte in den Funktionen von p53 und Glutathion-S-Transferase in Verbindung mit Schädigungen durch Oxidanzien können die Entwicklung von Genveränderungen begünstigen. Da sich diese Genveränderungen anhäufen können, wächst das Risiko, dass schließlich hormonresistente Krebszellen entstehen. Aus diesem Grunde könnte die Einnahme von Antioxidanzien und krebsvorbeugenden Mitteln die Anhäufung von Genveränderungen verlangsamen oder blockieren und das Fortschreiten des Krebses verlangsamen.

## Schrifttum

M. O. Ripple, et al. "Pro oxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human

prostate carcinoma cells" *Journal National Cancer Institute* 89:40, 1997.

M. O. Ripple, et al. "Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF-kappaB DNA-binding activity in prostate carcinoma cells" *Journal National Cancer Institute* 91: 1227, 1999.

D. Malins, et al. "Age-related Radical-induced DNA Damage Is Linked to Prostate Cancer" *Cancer Research* 61: 6025, 2001.

J.D. Brooks, et al., "CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia" *Cancer Epidemiol Biomarkers Previews* 7: 531, 1998.

J.D. Brooks, et al., "CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia" *Cancer Epidemiol Biomarkers Previews* 7: 531, 1998.

W.H. Lee, et al., "CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: a new prostate cancer biomarker" *Cancer Epidemiol Biomarkers Previews* 6: 443, 1997.

C. P. Nelson, et al., "Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo (4,5-b) pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1" *Cancer Research* 61: 103, 2001.

## Zusammenfassung

Ich habe in diesem in den *Insights* erschienenen Artikel Bericht darüber erstattet, was wir darüber wissen, wie es Prostatakrebszellen fertig bringen, trotz operativer oder medikamentöser Kastration zu wachsen. Es sollte Ihnen aus diesem Überblick klar gewor-



den sein, dass der Prostatakrebs angesichts von Androgenentzug viele verschiedene Methoden zum Überleben und Wachsen anwenden kann. Es ist nicht zweckmäßig, bei jedem hormonresistenten Prostatakrebs den gleichen Ursprung anzunehmen, noch werden sie wohl alle optimal auf dieselbe Behandlung reagieren. In zunehmendem Maße verfügen wir über Mittel, um bei individuellen Patienten den Grund für Hormonresistenz bestimmen zu können.

In diesem dritten Teil habe ich ausgewählte Medikamente und Naturprodukte genannt, die die Hauptwege blockieren können, über die das Überleben und das Wachstum von Prostatakrebszellen auch unter Hormonentzug ablaufen. Ein naheliegender Ansatz für dieses Problem ist, eines oder mehrere dieser Mittel in Kombination mit Androgenentzug anzuwenden. So könnte zum Beispiel das gemeinsame Hemmen von bcl-2 und von Akt den Tod der Prostatakrebszelle infolge Hormonentzug beschleunigen und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von hormonresistentem Krebs verringern. Die Forschungsarbeiten, die ich besprochen habe, liefern zudem einen guten Grund für das Hinzunehmen von Taxol oder Taxotere zum Androgenentzug, weil diese Medikamente bcl-2 inaktivieren und möglicherweise gegen Krebszellen mit inaktivem p53 wirken.

Ich glaube, dass eine erfolgreiche Vorbeugung und Behandlung von hormonunabhängigem Prostatakrebs nur durch einen Ansatz zu erreichen sein wird, der alle die Hauptwege für das Überleben von Krebszellen umfassend abblockt. **Wenn wir einen dieser Hauptwege für das Überleben der Krebszellen unangetastet lassen, werden wir feststellen, dass dieser Weg bei den Krebsen aktiv ist,**

**die während einer Behandlung fortschreiten.** Ich glaube, dies ist die Erklärung dafür, warum die "vollständige Androgenblockade" und die Kombination einer Hormontherapie mit Taxol oder Taxotere sich als weniger eindrucksvoll erwiesen haben als erwartet. Jeder dieser Schritte ist vernünftig, aber die Therapie schlägt fehl, weil sie dem Krebs zu viele Schlupflöcher übrig lassen.

Am American Institut for disease of the Prostate ist es eines unserer hauptsächlichen Interessen bei der Forschung, den besten Weg zu finden, wie eine Hormontherapie mit Mitteln kombiniert werden kann, die alle bekannten Wege hin zur Hormonresistenz blockieren.

Eines der Hauptprobleme des Hormonentzugs ist, dass sich der Zelltod von Tumoren nur langsam vollzieht und sich normalerweise über neun Monate und mehr hinzieht. **Unser erstes Ziel ist es, die Geschwindigkeit des Krebszelltodes dramatisch zu erhöhen, so dass er innerhalb von drei Monaten abgeschlossen ist.** Die Begründung hierfür ist, dass bei jedem Szenario, wo Krebs durch Medikamente geheilt wird, eine komplette Remission innerhalb von drei Monaten erreicht wird. Dies gilt für akute Leukämie, Hodgkins- und Nicht-Hodgkins-Lymphome sowie Hodenkrebs.

**Unser zweites Ziel ist es, eine nichttoxische Kombination von oral einzunehmenden Mitteln zu finden, die wirksam einem Rezidiv vorbeugen, sobald die Hormontherapie abgesetzt ist.** Wir glauben, dass das Erreichen dieser Ziele wertvolle Schritte bei der erfolgreichen Behandlung von hormonrefraktärem Prostatakrebs darstellen werden.