

Carine Pecqueux

Die Rolle des Fibroblastenwachstumsfaktors 2 bei der Entstehung genomischer Instabilität des ossär metastasierten Prostatakarzinoms

Fach/Einrichtung: Urologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland die häufigste nicht-kutane Krebserkrankung des männlichen Geschlechtes dar. Während es im lokalisierten Stadium relativ gut behandelbar ist, entwickeln sich beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom regelhaft ossäre Metastasen, welche eine große therapeutische Herausforderung darstellen. Um neue Therapieoptionen für das ossär metastasierte Prostatakarzinom zu entwickeln, ist ein Verständnis der Biologie der ossären Metastasierung dringend notwendig. Bekannt ist, dass Prostatakarzinomzellen sich durch hohe genomische Instabilität auszeichnen und der FGF-Signalweg häufig alteriert ist. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob FGF-2 in Prostatakarzinomzellen zur Ausbildung von genomischer Instabilität führt, und falls ja, ob dies durch Hemmung des FGF-Rezeptors verhindert werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Prostatakarzinomzellen mit FGF-2 zur Ausbildung von Zentrosomenaberrationen, multipolaren Mitosen und Aneusomie von Chromosom 8, d.h. zur Ausbildung numerischer genomischer Instabilität führt. Andererseits zeigten unsere Versuche, dass die Behandlung von Prostatakarzinomzellen mit FGF-2 auch zu DNA-Schäden, d.h. zu struktureller genomischer Instabilität führt. Beide Effekte waren durch Einsatz des Tyrosinkinaseinhibitors Dovitinib, welcher den FGF-Rezeptor-1 hemmt, zumindest partiell reversibel. Diese Ergebnisse konnten in einem Xenograft-Mausmodell mit osteoblastischer Metastasierung partiell rekapituliert werden. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der FGF-Signalweg kausal an der Entstehung genomisch instabiler Prostatakarzinomzellen beteiligt ist, und dass der Tyrosinkinaseinhibitor Dovitinib eine therapeutische Möglichkeit darstellt, zielgerichtet in die zugrundeliegenden zellulären Prozesse einzugreifen.