



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Molekulare Veränderungen nach kurzzeitiger Androgendeprivation
im Prostatakarzinom**

Autor: Katharina Becker
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. R. Grobholz

Die Progression des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig, weshalb die antiandrogene Behandlung einen wesentlichen Bestandteil der Therapie darstellt. Diese wird jedoch meist nur als Primärtherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierenden Prostatakarzinoms als palliative Maßnahme eingesetzt. Die neoadjuvante endokrine Therapie vor Prostatektomie bleibt umstritten, da ihr prognostischer Benefit ungeklärt ist. Die klinische Routineanwendung wird nicht empfohlen und dennoch werden gelegentlich Patienten neoadjuvant behandelt, meist um Wartezeiten bis zum operativen Eingriff zu überbrücken.

Die vorliegende Arbeit hat die Auswirkungen einer kurzzeitigen Androgendeprivation an 83 Prostatektomien dieses besonderen Patientenkollektivs untersucht, um Erkenntnisse über molekulare Veränderungen durch die antihormonelle Behandlung zu gewinnen.

Die Patienten erhielten zuvor eine neoadjuvante endokrine Therapie zwischen 1 und 77 Wochen entweder mit Antiandrogenen, LHRH-Analoga oder mit einer Kombination aus beiden. Mithilfe von immunhistochemischen Methoden, Western Blot Analysen und Gelatine-Zymographie wurde das Expressionsmuster und die Aktivität von Proteinen untersucht, die Schlüsselfunktionen in der Tumorprogression einnehmen und sich durch ihre prognostische Wertigkeit auszeichnen. PTEN und p27^{kip1} wirken hierbei proliferationshemmend, indem sie zellzyklusregulierend agieren, wohingegen MMP-2 und MMP-9 die Ausbreitung von Tumorgewebe durch den Abbau von Basalmembranen fördern. Die neuroendokrine (NE) Tumorzeldifferenzierung wurde anhand von CGA untersucht und sollte zusätzlich Erkenntnisse über androgenunabhängiges Wachstum liefern. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen auf Expressions- und Aktivitätsmuster wurden in Bezug auf die Dauer der antihormonellen Behandlung ausgewertet und mit unbehandelten Prostatektomien aus einer vorangegangenen Studie verglichen.

In den ersten beiden Wochen wurde eine verminderte Expression des PTEN-Proteins und ein Verlust an funktionsfähigem p27^{kip1} beobachtet, wohingegen die meisten dieser Fälle eine starke MMP-2-Expression und eine vermehrte Aktivität beider Matrixmetalloproteinasen aufwiesen. Die antiandrogene Therapie führte jedoch nicht zum dauerhaften Verlust der Proliferationsregulation. Nach dreiwöchiger Behandlungsdauer zeigte sich erstmals der positive Effekt der Androgenablation anhand einer vermehrten Expression von funktionsfähigem PTEN/p27^{kip1} und einer verminderten MMP-2-Expression. Eine Korrelation zwischen einem Expressionsanstieg von PTEN/p27^{kip1} mit einer gleichzeitigen Abnahme von MMP-2 konnte in dieser Arbeit erstmalig dargestellt werden und damit eine mögliche gegensinnige Regulation über den Phosphatidylinositol-3-kinase-Akt-Weg aufzeigen. Des Weiteren konnte eine Zunahme der NE-Tumorzellen nach über 12 Wochen antihormoneller Behandlung beobachtet werden, welches ein Initiationszeitpunkt des androgenunabhängigen Wachstums sein könnte. Obwohl sich die neoadjuvante Hormontherapie vor Prostatektomie in der klinischen Anwendung nicht etabliert hat, konnte mit der vorliegenden Arbeit ein früher positiver Effekt auf der zytologischen Ebene gezeigt sowie Möglichkeiten zur Intervention in dieser hormonellen Wirkungskette dargestellt werden.