

Josef Mang  
Dr. med.

## **Die prognostische und funktionelle Bedeutung des Centrosomalen Proteins 57 beim Prostatakarzinom**

Fach/Einrichtung: Urologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Duensing

In Vorarbeiten zu dieser Dissertationsschrift konnte gezeigt werden, dass das Centrosomale Protein 57 (CEP57) in einer Subgruppe von Prostatakarzinomen überexprimiert ist. CEP57 ist ein multifunktionelles Protein, das ursprünglich als Mediator des intrazellulären Transports von Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) identifiziert wurde. Eine Überexpression von CEP57 *in vitro* verursacht eine Überduplikation von Centriolen mit daraus resultierenden mitotischen Defekten und chromosomaler Instabilität. Darüber hinaus induziert eine Überexpression von CEP57 die Bildung aberranter Mikrotubulibündel, so genannter „basket-like structures“, welche potentiell eine Vielzahl zellulärer Funktionen beeinträchtigen können. Die Signifikanz einer Überexpression von CEP57 beim Prostatakarzinom ist bisher unzureichend charakterisiert. Ziel dieser Arbeit war es daher, die prognostische und funktionelle Bedeutung von CEP57 beim Prostatakarzinom näher zu untersuchen. Dabei zeigte sich zunächst, dass eine Überexpression von CEP57 in einer Kohorte von über 300 Patienten in 54,5% der Tumoren gefunden werden konnte und mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert ist. Dieses Ergebnis war unerwartet, da eine Überexpression von CEP57 in Vorarbeiten primär mit potentiell onkogenen Eigenschaften verbunden war. Um dieses unerwartete Ergebnis einer besseren Prognose im Kontext einer CEP57 Überexpression zu erklären, wurde daher die Hypothese überprüft, ob eine CEP57-induzierte Mikrotubulistabilisation den mikrotubuliabhängigen Transport des Androgenrezeptors (AR), der eine entscheidende Rolle für die Progression des Prostatakarzinoms einnimmt, blockieren kann. Dabei zeigte sich, dass die aberrante Mikrotubulistabilisation durch Überexpression von CEP57 keinen Einfluss auf die Translokation des AR zum Zellkern hat. Gleichzeitig konnte auch gezeigt werden, dass das beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom standardmäßig eingesetzte Chemotherapeutikum Docetaxel, entgegen der bisherigen Annahme, trotz seiner mikrotubulistabilisierender

Eigenschaften, keine Blockade des AR-Transports zum Zellkern verursacht. In weiteren Versuchen wurde gezeigt, dass CEP57 in Basalzellen der Prostata stark überexprimiert ist, was auf eine negative zellzyklusregulatorische Rolle von CEP57 hindeutet. Diese Vermutung wird durch weitere funktionelle Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit unterstützt. Zusammenfassend identifizieren die Ergebnisse dieser Arbeit CEP57 als neuen Marker für weniger aggressive Prostatakarzinome, was durch einen proliferationshemmenden Einfluss einer Überexpression dieses Proteins zu erklären ist. Daneben hat diese Arbeit wichtige translationale Implikationen hinsichtlich der Wirkungsweise mikrotubulistabilisierender Chemotherapeutika beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom.