

Konstanze Merkle  
Dr. med.

## **Die Bedeutung des phospho-ERK 1/2 Signalweges bei neuen und etablierten systemtherapeutischen Ansätzen zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms**

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

Das Ziel dieser Arbeit war es, den phospho-ERK 1/2 Signalweg im Kontext einer Therapie mit dem im Drug Screen als neuen, antineoplastisch wirksam identifizierten Tyrosinkinaseinhibitor Nilotinib sowie dem etablierten Erstlinientherapeutikum Docetaxel beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zu charakterisieren. Hierbei zeigte sich bei DU-145 Prostatakarzinomzellen sowohl im Immunoblot als auch in der Immunhistochemie eine deutliche Überexpression des phospho-ERK 1/2 Signals nach einer Therapie mit Nilotinib. Die zytotoxische Wirkung durch Nilotinib konnte durch eine Kombinationstherapie mit dem MEK Inhibitor U0126 signifikant verbessert werden und führte zu einer Herunterregulierung der phospho-ERK 1/2 Expression. Bereits eine Monotherapie mit U0126 und damit verbundener phospho-ERK 1/2 Inhibition konnte in vivo zu einer signifikanten Reduzierung des Tumorwachstums führen. Daraus resultierend scheint entweder eine alleinige MEK/phospho-ERK 1/2 Blockade oder eine simultane Kombinationstherapie aus einem MEK/phospho-ERK 1/2 Inhibitor und einem Tyrosinkinaseinhibitor eine vielversprechende Therapieoption beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zu sein. Eine Monotherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erscheint im Lichte dieser und vorhergehender Ergebnisse jedoch als wenig vielversprechend.

Bei der Untersuchung des phospho-ERK 1/2 Signals im Hinblick einer Therapie mit Docetaxel zeigte sich ein unerwartetes Ergebnis: allen bisherigen Annahmen widersprechend konnte eine dosisabhängige Suppression des phospho-ERK 1/2 Signals beobachtet werden. Dies scheint über die Stabilisierung des Mikrotubuliapparats ein Wirkmechanismus von Taxanen zu sein. Die in vivo beobachtete persistierende Überexpression phospho-ERK 1/2 positiver Residualtumorzellen lässt hingegen einen Resistenzmechanismus gegenüber Docetaxel vermuten.

Zusammenfassend identifizieren die Resultate dieser Dissertation Nilotinib als neue, antineoplastisch wirksame Substanz bei Prostatakarzinomzellen, dessen Therapie

aufgrund der Induktion des phospho-ERK 1/2 Signals nur in Kombination mit einer simultanen Therapie eines Hemmstoffes des MEK/phospho-ERK 1/2 Signalweges vielversprechend ist. Auch eine Therapie eines MEK/phospho-ERK 1/2 Inhibitors als Monosubstanz kann einen wirksamen Therapieansatz darstellen. Eine Selektion von Patienten in Bezug auf eine (genetische) Alterierung des Onkogens *K-RAS*, welche in einer Aktivierung des phospho-ERK 1/2 Signals resultiert, könnte aufgrund der Bedeutung dieses Signalweges beim Prostatakarzinom durch eine Patientenstratifizierung eine vielversprechende Maßnahme darstellen und eine optimierte Therapie ermöglichen.

Daneben konnten die Ergebnisse dieser Arbeit neue Erkenntnisse bezüglich der Wirkung von Docetaxel im Kontext der phospho-ERK 1/2 Expression aufzeigen. Die Herunterregulierung des phospho-ERK 1/2 Signals scheint das Wirkprinzip und die Heraufregulierung Resultat einer Resistenzentwicklung zu sein. Daher können auch hier eine hohe phospho-ERK 1/2 Expression, *ERG* Rearrangement oder eine Überexpression der Notch-/Hedgehog-Signalwege als erfolgsversprechende Stratifizierungsparameter bei Patienten, die eine Taxan-haltige Therapie erhalten sollen, fungieren.