

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Mutationen des Androgenrezeptor-Gens als mögliche Ursache der Antiandrogenresistenz beim Prostatakarzinom

Röpke A, Allhoff EP, Wieacker P

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2004; 1 (3), 194-201

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# Mutationen des Androgenrezeptor-Gens als mögliche Ursache der Antiandrogenresistenz beim Prostatakarzinom

A. Röpke<sup>1</sup>, E. P. Allhoff<sup>2</sup>, P. F. Wieacker<sup>1</sup>

Der Androgenrezeptor (AR) ist ein nukleärer Transkriptionsfaktor, der die intrazelluläre Wirkung der Androgene vermittelt. Das Prostatakarzinom ist in Deutschland das häufigste Krebsleiden beim Mann. Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist eine radikale Entfernung der Prostata nicht immer möglich. In diesen Fällen wird auf eine palliative endokrine Behandlung zurückgegriffen. Da primäre Prostatakarzinome in ihrem Wachstum meist androgenabhängig sind, ist die Ansprechrate auf eine Antiandrogentherapie entsprechend hoch und liegt bei ca. 75 %. Mit der Antiandrogentherapie wird versucht, die Konzentration von freizirkulierenden Androgenen herabzusetzen oder die transkriptionelle Eigenschaft des AR zu blockieren. Bei den meisten Patienten kommt es jedoch trotz einer zunächst erfolgreichen Antiandrogentherapie sekundär unter der Therapie zu einer erneuten Proliferation oder Metastasierung des Prostatakarzinoms. Bei ca. 25 % der Patienten wird bereits primär eine Resistenz gegenüber der Antiandrogentherapie beobachtet. Für das Versagen der Antiandrogentherapie können Veränderungen des AR im Tumor verantwortlich sein. Bei Prostatakarzinomen mit sekundärer Antiandrogenresistenz besteht häufig eine Amplifikation des AR-Gens. Dagegen zeigen Prostatakarzinome ohne Antiandrogentherapie sehr selten (1 %) eine Amplifikation des AR-Genlokus, jedoch in 11 % eine Polysomie des X-Chromosoms, einschließlich des AR-Gens. Mutationen im AR-Gen werden bei metastasierten oder hormonrefraktären, seltener bei primären Prostatakarzinomen beschrieben. Es konnte in einer Vielzahl von Studien festgestellt werden, daß verschiedene Steroidhormone eine höhere Affinität zu mutierten AR aufweisen, dadurch zu einer höheren transkriptionellen Aktivität führen und so die zelluläre Proliferation stimulieren.

**Schlüsselwörter:** Prostatakarzinom, Androgenrezeptor, Antiandrogenresistenz

**Mutations in the Androgen Receptor Gene as Possible Cause for Antiandrogen Resistance in Prostate Cancer.** The androgen receptor (AR) is a nuclear transcriptional factor mediating the action of androgens and is expressed in nearly all prostate cancers. Prostate cancer is the most frequent tumor in the male population of Germany and in the majority of patients with prostate cancer the growth of the tumor is androgen-dependent. In advanced prostate cancers, where radical treatment is not curative, androgen deprivation therapy has proved to be an effective palliative therapy in about 75 % of patients. The deprivation therapy aims to downregulate the concentration of circulating androgen or to block the transcriptional regulating function of the AR. However, most patients develop in the course of the therapy an antiandrogen resistance. Furthermore, about 25 % of patients have a primary resistance to antiandrogen therapy. Failure of antiandrogen therapy can be caused by modifications of the AR. Amplification of the AR gene locus was often detected in patients with secondary antiandrogen resistance. In tumors prior to antiandrogen therapy AR gene amplification is very rare, but polysomy of the X-chromosome including the AR gene locus can occur. Mutations of the AR gene were also found in hormone-refractory prostate cancers but are rare in untreated carcinomas. Many studies could demonstrate that different steroid hormones exhibit a higher affinity to mutated AR and lead to an increased transcriptional activity resulting in the stimulation of cell proliferation. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1 (3): 194–201.

**Keywords:** prostate cancer, androgen receptor, antiandrogen resistance

Das Prostatakarzinom ist eines der häufigsten Krebsleiden der männlichen Bevölkerung Westeuropas und der Vereinigten Staaten. In den letzten Jahren stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms kontinuierlich an [1, 2]. In den Vereinigten Staaten erkrankten im Jahr 2002 189.000 Männer neu an Prostatakarzinom, 30.200 Patienten starben an den Folgen dieses Krebsleidens [3]. Nach Schätzung des Robert-Koch-Instituts erkrankten in Deutschland jährlich etwa 32.000 Männer neu an Prostatakarzinom. Weltweit werden starke Schwankungen in der Prostatakarzinomhäufigkeit beobachtet. Die höchste Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, besteht bei der afrikanisch-stämmigen Bevölkerung der Vereinigten Staaten, dagegen weisen asiatische Völker eine niedrigere Inzidenzrate auf [4, 5]. Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch, daß bei Männern der afrikanisch-stämmigen Bevölkerung der USA mit Prostatakarzinom zur Diagnosestellung ein durchschnittlich jüngeres Alter und meistens ein klinisch fortgeschrittenes Prostatakarzinom festgestellt wird [6]. Insbesondere die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) hat zu einem Anstieg der diagnostizierten Prostatakarzinome geführt. Durch die Einführung der PSA-Messung konnte in höherem Maße ein organbegrenztes

Prostatakarzinom im kurablen Stadium frühzeitig erkannt werden. Die Sterblichkeit des Prostatakarzinoms liegt in der Statistik hinter der des Bronchialkarzinoms.

Aus epidemiologischer Sicht kann man zwischen sporadisch und familiär auftretenden Prostatakarzinomen unterscheiden. In der Mehrzahl der Fälle geht man von einer polygen-multifaktoriellen Genese aus. Epidemiologische Studien zeigen, daß das Risiko eines Prostatakarzinoms bis zu dreimal höher ist, wenn ein Verwandter ersten Grades am Prostatakarzinom erkrankt. Dabei ist für die Brüder das Prostatakarzinomrisiko höher als für die Söhne des Erkrankten [7]. Deutliche Hinweise auf erbliche Prostatakarzinome sind das Vorkommen von drei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern ersten Grades, das Vorkommen in drei Generationen oder zwei betroffene Familienmitglieder vor dem 55. Lebensjahr. Erbliche Prostatakarzinome, die in mehreren Generationen auftreten, kommen bei ca. 9 % aller Prostatakarzinome vor [8, 9].

Mutationen bei erblichen Prostatakarzinomen wurden unter anderem in den Genen RNASEL (Chromosom 1q25) [10], MX11 (10q25) [11], ELAC2 (17p11) [12] und dem AR-Gen (Xq12) [13] gefunden. In der Mehrzahl der Fälle wird bei einem vererbten Prostatakarzinom von einer autosomal-dominanten Vererbung ausgegangen [14, 15]. Nwosu et al. [16] fanden auch in gewissen Familien Hinweise auf eine autosomal-rezessive oder X-gekoppelte Vererbung.

Die radikale Prostatektomie ist heute die am häufigsten durchgeführte Therapie des Prostatakarzinoms. Allerdings ist die radikale Entfernung der Prostata bei fortge-

Eingegangen: 28. 06. 2004; akzeptiert nach Revision: 20. 08. 2004.  
Aus dem <sup>1</sup>Institut für Humangenetik und der <sup>2</sup>Urologischen Universitätsklinik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg  
Korrespondenzadresse: Albrecht Röpke, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Magdeburg, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg; E-Mail: albrecht.roepke@medizin.uni-magdeburg.de

schrittenen Prostatakarzinomen oft nicht möglich. Hier bieten Hormontherapie, Orchiektomie, Strahlen- sowie Chemotherapie oder eine Kombination dieser Methoden eine Möglichkeit der palliativen Behandlung [17–20]. Die Inhibierung der Androgenproduktion bzw. die Blockade des AR spielen dabei eine zentrale Rolle, da primäre Prostatakarzinome in ihrem Wachstum androgenabhängig sind. Durch die Antiandrogentherapie kommt es zur Apoptose der androgenabhängigen Prostatazellen [21, 22]. Die hormonelle Androgenentzugstherapie erfolgt mit Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), die Blockierung der Funktion des AR entweder durch steroidale (Cyproteronacetat) oder nichtsteroidale (Hydroxyflutamid oder Bicalutamid) Verbindungen. Andere Therapieformen gehen von einer Hemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase, die das Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt, mit Finasterid aus.

Nachsorgeuntersuchungen zeigen jedoch bei vielen Patienten (etwa 80 %) nach einigen Monaten bis Jahren der zunächst erfolgreichen Antiandrogentherapie einen erneuten Anstieg der PSA-Konzentration im Serum [23]. Bei diesen Patienten kam es im Laufe der Antiandrogentherapie zu einer erneuten Progression oder Metastasierung der Erkrankung.

Etwa 25 % der Patienten zeigen bereits primär kein Ansprechen auf die Antiandrogentherapie [24]. Bei diesen hormonrefraktären Prostatakarzinomen kann eine zytostatische Chemotherapie angewandt werden. Die Effektivität dieser Behandlungsform ist jedoch gering und weist eine maximale Ansprechrate von 30 % auf [25].

Fünf unterschiedliche Pathomechanismen können zu einem androgenunabhängigen Prostatakarzinom führen [26]:

- a) Der hypersensitive Mechanismus beruht auf einer Amplifikation des AR-Genlokus [27] oder auf einer verstärkten Umwandlung von Testosteron in das aktivere Dihydrotestosteron [28].
- b) Aufgrund von Mutationen des AR-Gens kann der AR auch durch andere Steroidhormone oder Nicht-Steroide wie Hydroxyflutamid aktiviert werden [29]. Ebenfalls können auch veränderte Kofaktoren des AR zu einem Prostatawachstum, auch bei niedrigen Androgenkonzentrationen, führen [30].
- c) Eine dritte Möglichkeit des androgenunabhängigen Wachstums von Prostatakarzinomen ergibt sich aus der Aktivierung von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen, die wiederum über den Proteinkinase B- oder den MAP-Kinase-Signalweg zur Phosphorylierung des AR führen. Der AR wird somit bei diesem Mechanismus unabhängig von einem Liganden aktiviert [31, 32].
- d) Ein vierter Mechanismus könnte darin bestehen, daß androgenunabhängige Signalwege aktiviert werden. Das Protein BCL2 (B-cell lymphoma 2), welches die Apoptose blockiert, ist ein Kandidat für diesen Mechanismus. BCL2 wird in androgenunabhängigen Prostatakarzinomen häufig exprimiert, dagegen in den normalen sekretorischen Zellen der Prostata nicht [33].
- e) Schließlich postulierte Isaacs einen möglichen fünften Mechanismus, bei dem eine Subpopulation androgenunabhängiger Zellen bereits vor der Therapie vorhanden sein soll [34]. Aus dieser Subpopulation können sich Zellen rekrutieren, die unter dem Einfluß von androgenunabhängigen Wachstumsfaktoren weiter proliferieren [35].

In den folgenden Kapiteln wird auf die Veränderungen des AR-Gens eingegangen, die als mögliche Ursache einer Antiandrogenresistenz beim Prostatakarzinom in Frage kommen.

## Die Struktur und Wirkungsweise des AR

Seit der Klonierung des AR durch Lubahn et al. [36] und Trapman et al. [37] konnte in einer Vielzahl von Studien die zentrale Rolle des AR bei der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden. Der AR stellt als intrazellulärer Rezeptor die Verbindung zu den Androgenen her, die für die Entwicklung, Differenzierung und das Wachstum der Prostata verantwortlich sind. Über den AR entfalten die Androgene ihre regulierende Wirkung. Es konnte gezeigt werden, daß in vielen Fällen das androgenunabhängige Wachstum des Prostatakarzinoms mit genetischen Veränderungen im AR assoziiert ist (Abb. 1a).

Der AR gehört zur Gruppe der intrazellulären Steroidrezeptoren. Er beeinflusst als nukleärer Transkriptionsfaktor die Transkription spezifischer Zielgene über eine direkte Interaktion mit regulatorischen Sequenzen in der DNA [38]. Zur Familie der Steroidrezeptoren gehören unter anderem die Estrogen-, Glukokortikoid-, Mineral-kortikoid- und die Progesteronrezeptoren. In der Prostata wird der AR überwiegend in den sekretorischen Zellen nachgewiesen, während die Basalzellen ihn nur schwach exprimieren. Im Stromagewebe der Prostata ist der AR immunhistochemisch nicht oder nur sehr schwach nachweisbar [39].

Das AR-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und erstreckt sich über mehr als 90 kb in der chromosomalen Region Xq12 (Abb. 1a) [40]. Es besteht aus 8 Exons und exprimiert in der menschlichen Prostata zwei verschieden große mRNAs von 7 kb und 10 kb [36].

Das AR-Protein besteht aus ca. 917 Aminosäuren mit einer kalkulierten molekularen Masse von 98,845 kD [41]. Es enthält vier funktionelle Domänen [42]: 1. die aminoterminal Transaktivierungsdomäne, 2. die DNA-Bindungsdomäne, 3. die *hinge*-Region und 4. die karboxyterminale Ligandenbindungsdomäne (Androgenbindungsdomäne) (Abb. 1a). Die DNA-Bindungsdomäne und die Ligandenbindungsdomäne sind beide evolutionär hoch konserviert [43].

Das freie Testosteron diffundiert passiv durch die Zellmembran der Prostatazellen. Im Zytoplasma wird das Testosteron durch die 5 $\alpha$ -Reduktase in das Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, das die eigentlich wirksame Substanz darstellt. Nach Bindung des DHT an den AR bildet der AR Homodimere aus [44–46]. Die DNA-Bindungsdomäne des AR besitzt zwei Zinkfingerregionen, die eine Bindung an palindrome DNA-Sequenzen, die sogenannten Androgen-responsiven Elemente (ARE), ermöglichen. Durch den DNA-Proteinkomplex aus ARE und AR wird zusammen mit weiteren Proteinen ein Transkriptionskomplex aufgebaut, der die Transkription des regulierten Zielgens ermöglicht (Abb. 1b) [46–48].

## Auswirkungen der Trinukleotid-Wiederholungen auf das Prostatakarzinom

Innerhalb der aminoterminalen Transaktivierungsdomäne sind zwei, in ihrer Länge polymorphe Trinukleotidwiederholungen lokalisiert. Der im 5'-Bereich der Transaktivierungsdomäne gelegene CAG-Polymorphismus und der im 3'-Bereich gelegene GGN-Polymorphismus (N = T, G oder C) kodieren eine Polyglutamin- bzw. eine Polyglyzinwiederholung und führen so zu einer variablen Länge des AR-Proteins (Abb. 1a) [49].

Die 5'-gelegene CAG-Wiederholung ist polymorph und für die Aktivität des AR von besonderer Bedeutung. Bei Männern werden CAG-Längen von 11 bis 31 CAG-

Einheiten gefunden [50]. Zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen gibt es jedoch Unterschiede in der Verteilung der CAG-Länge [51, 52]. Bei den afrikanischstämmigen Amerikanern werden CAG-Längen von durchschnittlich 18 CAG-Wiederholungen und bei den weißen Amerikanern von durchschnittlich 21 CAG-Wiederholungen gefunden [53].

Durch mehrere Arbeitsgruppen konnte dargestellt werden, daß zusätzliche CAG-Wiederholungen eine verminderte Aktivität des AR-Proteins verursachen, während Verkürzungen zu verstärkten Proteinaktivitäten führen [54–56].

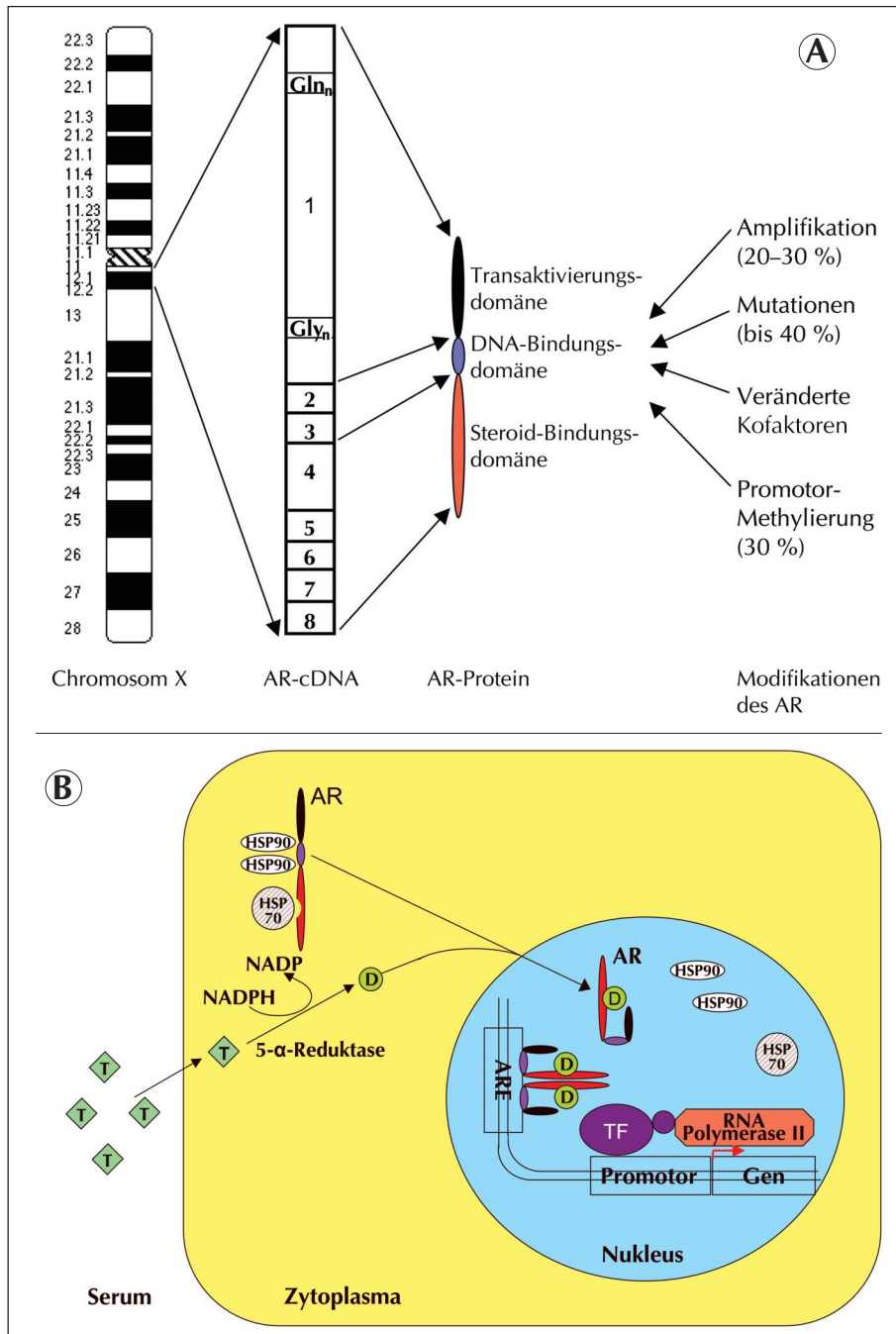
Patienten mit bulbo-spinaler Muskelatrophie (Kennedy-Krankheit) haben CAG-Längen zwischen 40 und 55

Wiederholungen [57]. Diese neurodegenerative Erkrankung beginnt etwa um das 40. Lebensjahr und führt zu einer langsamen progredienten Muskelschwäche bzw. zu einem Muskelschwund. Charakteristisch für diese Erkrankung sind ferner Faszikulationen und oft eine hypertrophe Wadenmuskulatur. Weitere Symptome bestehen in Artikulations- und Schluckstörungen, einer Gynäkomastie und einer Hodenatrophie mit verminderter Libido und Fertilität. Häufig treten bei diesen Patienten auch ein Diabetes mellitus und eine Hyperlipidämie auf. Andererseits zeigen Patienten mit über 25 CAG-Wiederholungen ein höheres Risiko für einen Defekt in der Spermatogenese [58]. Männer mit einer CAG-Länge von unter 19 CAG-Trinukleotidfolgen weisen ein höheres Risiko für die

Entwicklung einer benignen Prostat hyperplasie auf [59].

Es gibt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen CAG-Länge und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Ein Teil der Studien konnte zeigen, daß Männer mit wenigen CAG-Wiederholungen (< 19 CAGs) häufiger am Prostatakarzinom erkranken als Männer mit einer CAG-Länge von mehr als 25 CAG-Repeats [60–62]. In weiteren Studien konnte eine Korrelation zwischen kürzeren CAG-Längen und einem jüngeren Alter bei Diagnose des Prostatakarzinoms festgestellt werden. Weitere Ergebnisse verweisen auf eine Assoziation von kurzen CAG-Längen zu einer möglichen Ausdehnung des Karzinoms außerhalb der Prostata [60, 62]. Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keine Korrelation zwischen CAG-Länge und dem Prostatakarzinomrisiko, dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung, dem histologischen Stadium der Erkrankung oder dem klinischen Stadium bei der Diagnose feststellen [51, 63–67].

Der GGN-Polymorphismus im 3'-Bereich der Transaktivierungsdomäne zeigt ebenfalls eine Assoziation zum Prostatakarzinom. In der normalen Bevölkerung wurden GGN-Längen von 10–30 Wiederholungen gefunden [68]. Allerdings ist diese Wiederholungssequenz weniger polymorph als der CAG-Polymorphismus [66]. Wie bei den CAG-Wiederholungen gibt es auch bei den GGN-Wiederholungen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen GGN-Länge und dem Risiko zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms, dem Alter zur Diagnose oder der Mortalität. Stanford et al.



**Abbildung 1:** Struktur und Wirkungsweise des Androgenrezeptors (AR). **A)** Genomische Struktur des AR-Gens auf dem Chromosom Xq12 sowie die cDNA- und Protein-Struktur des AR. Zusammenfassung der genetischen und epigenetischen Modifikationen im AR. **B)** Mechanismus der AR-Wirkungsweise: T: Testosteron; D: Dihydrotestosteron; HSP: Hitzeschock-Protein; ARE: Androgen-responsible Element; TF: Komplex aus verschiedenen Transkriptionsfaktoren [37].

[64] und Hakimi et al. [61] fanden bei Patienten mit GGN-Längen von < 16 bzw. < 14 eine positive Assoziation zum Prostatakarzinomrisiko. Dagegen konnten andere Studien keine Assoziation zwischen der GGN-Länge und einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom feststellen [65, 66]. Stanford et al. [64] fanden ebenfalls eine positive Assoziation von Prostatakarzinomrisiko und Krankheitsverlauf. Hakimi et al. [61] konnten diese Assoziation nicht bestätigen, ebenso konnten sie keine Assoziation zum Alter der Patienten bei Diagnosestellung herstellen. In der Studie von Edwards et al. [66] konnte eine Korrelation von vielen GGN-Wiederholungen und einem erhöhten Risiko der erneuten Progression sowie zur Mortalität durch das Prostatakarzinom festgestellt werden.

### Mutationen im AR-Gen

Konstitutive Mutationen im AR-Gen sind seit längerem als Ursache des kompletten oder partiellen Androgeninsensivitätssyndroms (AIS) bekannt. Bei Prostatakarzinomen wurden vorwiegend somatische Mutationen im AR-Gen gefunden. Es gibt nur wenige AR-Mutationen, die konstitutiv bei Patienten mit Prostatakarzinom vorliegen [69]. Elo et al. [70] beschrieben bei einem finnischen Prostatakarzinompatienten eine konstitutive Mutation (R726L), die auch bei seinen beiden Töchtern nachgewiesen werden konnte. Eine flächendeckende Studie an 418 Patienten mit sporadischen und 106 Patienten mit hereditären Prostatakarzinomen sowie 900 Kontrollpersonen aus Finnland fand bei 1,91 % der Patienten mit sporadischen, bei 1,89 % der Patienten mit hereditären Prostatakarzinomen und bei 3 der 900 Kontrollpersonen (0,33 %) diese Mutation [13]. Die Autoren konnten mit dieser Studie zeigen, daß Patienten mit der Mutation R726L ein 6fach höheres Risiko haben, ein Prostatakarzinom zu entwickeln.

Bisher wurden 94 somatische Mutationen im AR-Gen bei Patienten mit Prostatakarzinom gefunden, darunter 88 Missense- und 6 Nonsense-Mutationen (siehe [www.mcgill.ca/androgendb](http://www.mcgill.ca/androgendb)). Allerdings gibt es in den einzelnen Studien starke Unterschiede bei der Detektion von Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Mutation des AR-Gens im Tumor aufweisen [71–75]. Dies liegt zum Teil an der Tatsache, daß bei einigen Patienten das Exon 1 nicht analysiert wurde. Ebenfalls hat die Art des untersuchten Tumorgewebes einen großen Einfluß auf die Detektion von Mutationen. Paraffineingebettetes Tumorgewebe läßt sich zum Teil schlechter amplifizieren als kryokonserviertes Tumorgewebe. Andererseits handelt es sich beim Prostatakarzinom um ein fokales Karzinom.

Dementsprechend wurden in Studien, die mikrodissektiertes Tumorgewebe analysierten, auch mehr Mutationen gefunden [73, 75, 76]. Ebenfalls wurde in einigen Studien das Tumorgewebe mittels SSCP (single strand conformation polymorphism-) Analysen untersucht, wobei mit dieser Methode nicht alle Mutationen erkannt werden können [77].

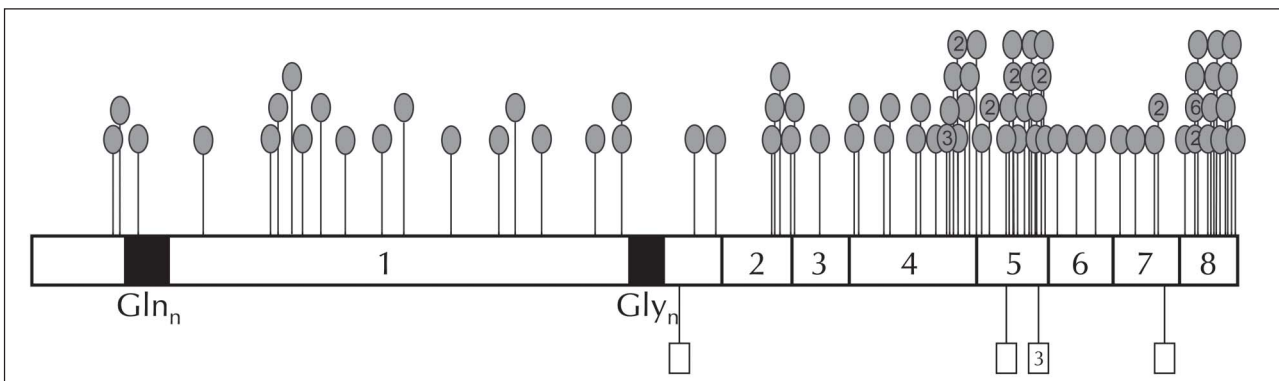
Die Mutationen im AR-Gen häufen sich in bestimmten Regionen. In den Exons 4, 5 und 8 werden die meisten Mutationen beschrieben. Insgesamt wurden in diesen drei Exons 61 der 94 Mutationen (65 %) im AR-Gen gefunden, obwohl diese drei Exons nur 21 % der gesamten kodierenden Region des AR-Gens entsprechen (Abb. 2).

Oft betreffen die verschiedenen Mutationen die selbe Aminosäure. Z. B. werden an der Aminosäureposition 877 (Threonin) gehäuft Mutationen beschrieben. An diesem Hotspot für Mutationen wurde das Threonin achtmal durch Nukleotid-Substitutionen in ein Alanin (7x) oder in ein Serin (1x) umgewandelt [76, 78–82]. Auch in der Prostatakarzinom-Zelllinie LNCaP wurde diese häufige Mutation von Threonin nach Alanin an der Aminosäureposition 877 gefunden [83]. An den Aminosäurepositionen 554 (Pro), 619 (Cys), 701 (Leu), 715 (Val), 730 (Val), 748 (Ala), 751 (Trp), 757 (Val), 874 (His) wurden jeweils zwei- oder dreimal Mutationen gefunden, die zu einer veränderten Aminosäuresequenz führten.

Insgesamt zeigen jedoch nur wenige Patienten mit Prostatakarzinom eine Mutation im AR-Gen. Auffallend ist, daß frühe Prostatakarzinome seltener eine Mutation im AR-Gen aufweisen als hormonrefraktäre Karzinome [70, 72, 75, 84]. Das führte zu der Erkenntnis, daß der AR einen Einfluß auf die Progression des Prostatakarzinoms beim Übergang vom klinisch lokalisierten zum fortgeschrittenen, hormonrefraktären oder metastasierenden Prostatakarzinom hat [85].

Im Gegensatz zur Wildtypform zeigen die mutierten AR-Gene oft eine veränderte Spezifität bei der Bindung von unterschiedlichen Steroidhormonen. Die Analyse einiger mutierter AR zeigte, daß tumorspezifische Mutationen die Steroidbindungseigenschaften und somit die Antwort auf Antiandrogene, Estrogene und Gestagene beeinflussen können [72, 74, 76, 83, 86]. Anhand der Mutation Threonin nach Alanin an der Aminosäureposition 877, die in der Zelllinie LNCaP gefunden wurde, konnte gezeigt werden, daß der mutierte AR verschiedene Steroidhormone binden kann und eine erhöhte transkriptionelle Aktivierungsfunktion auf das Zielgen zeigt [87, 88].

Die funktionelle Analyse von 44 verschiedenen Mutationen im AR-Gen bestätigte diese Aussage [86]. Während die Wildtypform des AR stark von Dihydrotestosteron (DHT) aktiviert wird, kommt es durch Testosteron



**Abbildung 2:** Verteilung der Mutationen im AR-Gen. ● Missense-Mutationen, die zu einem Aminosäureaustausch führen; □ Nonsense-Mutationen, die einen vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese einleiten.

und R1881 (ein synthetisches Androgen) zu einer schwächeren Aktivierung des Rezeptors. Das adrenale Androgen Dehydroepiandrosteron (DHEA) aktiviert den Wildtyp-AR ebenfalls nur schwach [86, 88]. Die Auswertung der AR-Mutationen zeigte eine unterschiedliche transkriptionelle Aktivität, die durch verschiedene Steroidhormone hervorgerufen wird. Von den 44 analysierten Mutationen zeigten 7 (16 %) der veränderten AR-Proteine einen Verlust der Funktion, 14 (32 %) eine verminderte Aktivierungsfunktion, 3 (7 %) eine Aktivität entsprechend der des Wildtyps und 20 (45 %) einen Zugewinn in der durch die Hormone hervorgerufenen AR-Aktivität [86]. Die biologische Bedeutung der Mutationen, die zu einer fehlenden oder verminderten Aktivierungsfunktion führen, erscheint im Kontext der Tumorprogression derzeit unklar, während die Mutationen mit einem Funktionsgewinn zu einem Selektionsvorteil der Tumorzellen führen dürften.

Interessanterweise wurden bei einigen Patienten mit Prostata Tumoren zwei Mutationen im AR-Gen beschrieben [73, 75, 76, 89–91]. Die funktionelle Auswirkung der Doppelmutation (L701H und T877A) ergab, daß die Prostatakarzinomzellen durch all die Steroide zur Proliferation stimuliert werden, die auch in den untersuchten Einzelmutationen eine Proliferation hervorrufen [89].

### Amplifikationen des AR-Gens

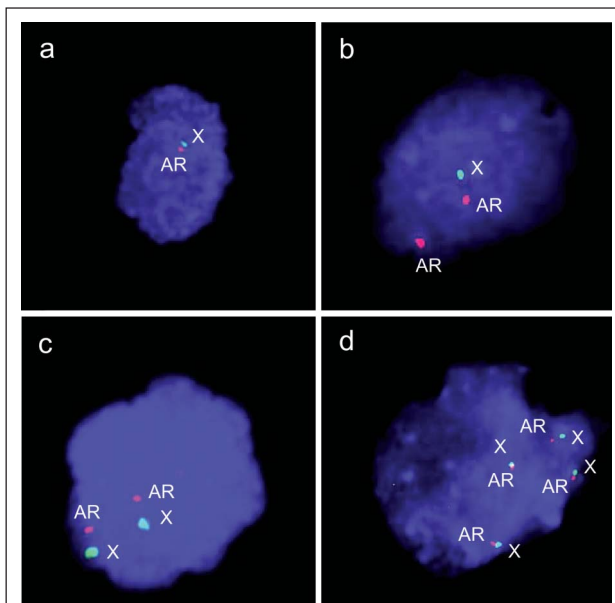
Eine Amplifikation des AR-Gens wurde bei 20–30 % der Prostatakarzinome mit Antiandrogenresistenz gefunden [27, 91–97]. Durch diese AR-Genamplifikation kommt es zu einer bis zu sechsfach höheren Expression des AR-Gens [97]. Allerdings konnte ein solcher Effekt in anderen Studien nicht nachgewiesen werden [98–100]. Im Gegensatz zu den hormonrefraktären Prostatakarzinomen wurde bei den unbehandelten primären Prostatakarzinomen nur sehr selten (1 %) eine Amplifikation des AR-Gens gefunden [94]. Eine Amplifikation des AR-Gens lag vorwiegend bei den Patienten vor, die primär gut auf

die Hormontherapie angesprochen hatten und bei denen eine längere Zeit (> 12 Monate) bis zur erneuten Progression verging. Bei Patienten, die bereits primär eine Resistenz gegenüber der Hormontherapie zeigten, wurde bisher keine Amplifikation des AR-Gens gefunden. Dies zeigt, daß für die primäre Resistenzentwicklung bei einer Antiandrogen Therapie andere Mechanismen als die Amplifikation verantwortlich sein müßten.

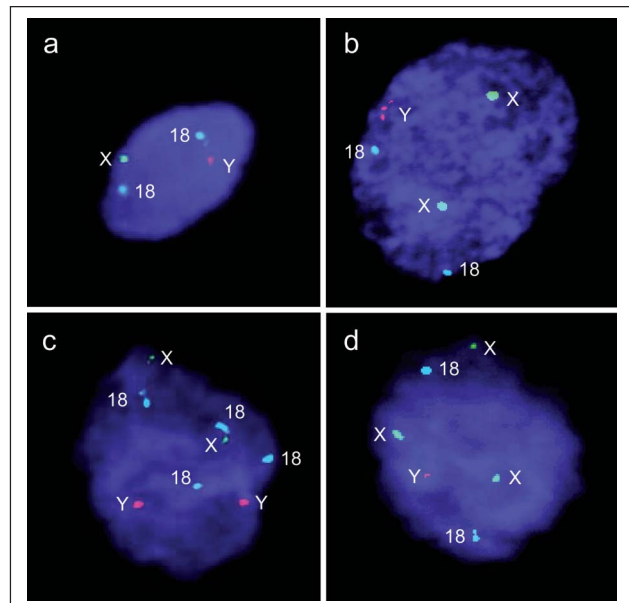
In einer eigenen Studie [101] konnten wir bei einer Subgruppe von Patienten mit Prostatakarzinom (9 von 80 untersuchten Patienten) bereits bei den unbehandelten primären Karzinomen eine Polysomie des X-Chromosoms nachweisen. Durch FISH-Analyse konnte gezeigt werden, daß die zusätzlichen X-Chromosomen auch das AR-Gen enthalten (Abb. 3). Da das Prostatakarzinom in seinem Wachstum stark androgenabhängig ist, kann vermutet werden, daß Prostatakarzinome mit einer Polysomie des X-Chromosoms einen Wachstumsvorteil auch bei sehr geringen Androgenkonzentrationen aufweisen. Bei dieser Studie konnte durch weitere FISH-Analysen mit zentromerspezifischen Sonden für die Chromosomen X, Y und 18 nachgewiesen werden, daß die Polysomie des X-Chromosoms nicht allein auf eine Tetraploidie des gesamten Chromosomensatzes zurückgeführt werden kann (Abb. 4). Tetraploidie war eher ein selteneres Ereignis bei den untersuchten Prostatakarzinomen und wurde in durchschnittlich 8,3 % der analysierten Zellkerne (Bereich 0,0–19,5 %) gefunden. Die untersuchten Nichtmorgewebe zeigten nur in durchschnittlich 1,9 % der Zellkerne (Bereich 0,0–5,5 %) eine Tetraploidie [101].

### Methylierung des AR-Promotors

Bei verschiedenen Karzinomen konnte bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Genen im Promotorbereich eine Methylierung von CpG-Dinukleotiden festgestellt werden. Diese Methylierungen im Promotorbereich führen zu einer verminderten Expression und somit zu einer Inaktivierung des Gens [102]. Auch im Promotor des



**Abbildung 3:** FISH-Analyse mit spezifischen Sonden für das AR-Gen (rot) und das Zentromer des X-Chromosoms (grün). **a**) Normaler männlicher Zellkern, **b–d**) auffällige Signalmuster mit den eingesetzten FISH-Sonden: eine zusätzliche Kopie des AR-Gens (b); eine zusätzliche Kopie des X-Chromosoms, einschließlich des AR-Gens (c); vier zusätzliche Kopie des X-Chromosoms und des AR-Gens (d).



**Abbildung 4:** FISH-Analyse mit spezifischen Sonden für das Zentromer des Chromosoms X (grün), Y (rot) und 18 (blau). **a**) Normaler männlicher Zellkern, **b–d**) auffällige Signalmuster mit den eingesetzten zentromerspezifischen Sonden: Disomie des X-Chromosoms (b); Tetraploidie (c); Trisomie des X-Chromosoms (d).

AR-Gens konnte eine Methylierung von CpG-Dinukleotiden dargestellt werden, die zu einem Verlust der AR-Expression in Prostatakarzinom-Zelllinien und im Prostatakarzinomgewebe führen. Durch die Einwirkung von 5-Aza-2'-Deoxycytidin, einem Demethylierungsreagenz, oder Trichostatin A, einem Inhibitor der Histondeacetylase, konnte in Prostatakarzinom-Zelllinien, die den AR nicht exprimieren, eine Re-Expression des AR-Gens gezeigt werden [103, 104]. Diese Versuche demonstrieren, daß die epigenetische Regulation eine wichtige Rolle in der biologischen Aktivität des AR spielt.

Bei Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinomen konnte in 4 von 28 untersuchten Fälle (29 %) im Tumorgewebe eine Methylierung des AR-Promotors festgestellt werden. Dagegen zeigte das Tumorgewebe von Patienten mit unbehandelten primären Karzinomen in 2 von 10 untersuchten Fällen (20 %) eine Hypermethylierung [104]. In diesem Zusammenhang kann die Methylierung des AR-Promotors als möglicher Mechanismus einer Androgenunempfindlichkeit angesehen werden.

### Zusammenfassung

Der klinische Verlauf des Prostatakarzinoms ist vor allem von zwei kritischen Progressionsstufen abhängig: einerseits von der Entstehung von Metastasen und andererseits von einer möglichen Resistenz gegenüber einer Hormontherapie.

Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist meist ein androgenabhängiger Prozeß, der intrazellulär vom AR vermittelt wird. Genetische Veränderungen des AR scheinen eine wichtige Rolle in der Progression des Prostatakarzinoms zu spielen. Der CAG- oder GGN-Polymorphismus im Exon 1 des AR-Gens wurde in Verbindung mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko gebracht. Amplifikationen des AR-Genlokus können die Grundlage einer Antiandrogenresistenz sein. Aber auch somatische Mutationen im AR-Gen können zu veränderten Bindungseigenschaften gegenüber verschiedenen Androgenen führen.

Fortgeschrittene Prostatakarzinome werden häufig mit einer Antiandrogentherapie behandelt. Viele Patienten mit einer zunächst erfolgreichen Antiandrogentherapie entwickeln sekundär im Laufe der Behandlung eine Antiandrogenresistenz. Bei diesen Patienten werden vorwiegend Amplifikationen des AR-Gens, jedoch auch Punktmutationen im AR-Gen beschrieben.

Bei Patienten, die bereits primär eine Resistenz gegenüber der Hormontherapie zeigten, wurde bisher keine Amplifikation des AR-Gens gefunden. Daher müssen für diese primäre Resistenz gegenüber einer Antiandrogentherapie andere Mechanismen als die Amplifikation des AR-Gens verantwortlich sein.

Molekulargenetische und molekularzytogenetische Analysen von primären Prostatakarzinomen, die keiner Hormontherapie unterzogen wurden, zeigten ebenfalls Mutationen im AR-Gen, aber auch eine Polysomie des X-Chromosoms, einschließlich des AR-Gens. Es ist anzunehmen, daß Patienten mit einer Mutation im AR-Gen oder einer Polysomie des X-Chromosoms bereits im primären Tumor eher schlecht auf eine Hormontherapie ansprechen.

### Literatur:

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6–29.
2. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85: 60–7.

3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2002.
4. Pienta KJ, Espers PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann of Intern Med* 1993; 118: 793–803.
5. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP. Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 214–20.
6. Mebane C, Gibbs T, Horm J. Current status of prostate cancer in North American black males. *J Natl Med Assoc* 1990; 82: 782–8.
7. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 732–40.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3367–71.
9. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797–802.
10. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nature Genet* 2002; 30: 181–4.
11. Eagle LR, Yin X, Brothman AR, Williams BJ, Atkin NB, Prochownik EV. Mutation of the MX11 gene in prostate cancer. *Nature Genet* 1995; 9: 249–55.
12. Tavtigian SV, Simard J, Teng DHF, Abtin V, Baumgard M, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nature Genet* 2001; 27: 172–80.
13. Mononen N, Syrjakoski K, Matikainen M, Tammela TL, Schleutker J, Kallioniemi OP, Trapman J, Koivisto PA. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res* 2000; 60: 6479–81.
14. Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 552–7.
15. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425–38.
16. Nwosu V, Carpten J, Trent JM, Sheridan R. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2313–8.
17. Huggins C, Hodges CV. Studies in prostate cancer. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.
18. Harisiadis L, Veenema RJ, Senyszyn JJ, Puchner PJ, Tretter P, Romas NA, Chang CH, Lattimer JK, Tannenbaum M. Carcinoma of the prostate: treatment with external radiotherapy. *Cancer* 1978; 41: 2131–42.
19. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, Laberge JG, Emond JP, Fazekas AT, Raynaud JP, Husson JM. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982; 5: 267–75.
20. Arcangeli G, Saracino B, Micheli A, D'Angelo L, Pansadoro V, Cruciani E, Marchetti P. Radiotherapy with or without androgen deprivation in the treatment of localized adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 1–5.
21. Isaacs JT, Furuya Y, Berges R. The role of androgen in the regulation of programmed cell death/apoptosis in normal and malignant prostatic tissue. *Semin Cancer Biol* 1994; 5: 391–400.
22. Tang DG, Porter AT. Target to apoptosis: a hopeful weapon for prostate cancer. *Prostate* 1997; 32: 284–93.
23. Petylak DP. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urol* 1999; 54 (Suppl. 6A): 30–4.
24. Konety BR, Getzenberg RH. Novel therapies for advanced prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 33–42.
25. Wirth MP. Chemotherapy of advanced cancer of the prostate. *Prog Clin Biol Res* 1990; 350: 159–70.
26. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 34–45.
27. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401–6.
28. Makridakis N, Ross RK, Pike MC, Chang L, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Shi CY, Yu MC, Henderson BE, Reichardt JK. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase. *Cancer Res* 1997; 57: 1020–2.
29. Buchanan G, Greenberg NM, Scher HI, Harris JM, Marshall VR, Tilley WD. Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1273–81.
30. Gregory CW, He B, Johnson RT, Ford OH, Mohler JL, French FS, Wilson EM. A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res* 2001; 61: 4315–9.

31. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, Bartsch G, Klocker H. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994; 54: 5474–8.
32. Graff JR, Konicek BW, McNulty AM, Wang Z, Houck K, Allen S, Paul JD, Hbailu A, Goode RG, Sandusky GE, Vessella RL, Neubauer BL. Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. *J Biol Chem*. 2000; 275: 24500–5.
33. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, Tu SM, Campbell ML. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940–4.
34. Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26: 263–73.
35. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 1996; 28: 98–106.
36. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988; 240: 327–30.
37. Trapman J, Klaassen P, Kuiper GG, van der Korput JA, Faber PW, van Rooij HC, Geurts van Kessel A, Voorhorst MM, Mulder E, Brinkmann AO. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 241–8.
38. Culig Z, Hobisch A, Hittmair A, Peterziel H, Cato AC, Bartsch G, Klocker H. Expression, structure and function of androgen receptor in advanced prostatic carcinoma. *Prostate* 1998; 35: 63–70.
39. Sar M, Lubahn DB, French FS, Wilson EM. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissue. *Endocrinology* 1990; 127: 3180–6.
40. Wieacker P, Griffin JE, Wienker T, Lopez JM, Wilson JD, Breckwoldt M. Linkage analysis with RFLPs in families with androgen resistance syndromes: evidence for close linkage between the androgen receptor locus and the DXS1 segment. *Hum Genet* 1987; 76: 248–52.
41. Brinkman AO, Faber PW, van Rooij HCJ, Kuiper GJJM, Ris C, Klaassen P, van der Korput JAGM, van Laar JH, Mulder E, Trapman J. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 307–10.
42. Cude KJ, Dixon SC, Guo Y, Lisella J, Figg WD. The androgen receptor: genetic condensations in the development and treatment of prostate cancer. *J Mol Med* 1999; 77: 419–26.
43. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271–321.
44. Veldscholte J, Voorhorst-Ogink MM, Bolt-de Vries J, van Rooij HC, Trapman J, Mulder E. Unusual specificity of the androgen receptor in the human prostate tumor cell line LNCaP: high affinity for the progestagenic and estrogenic steroids. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1052: 187–94.
45. Zhou ZX, Sar M, Simental JA, Lane MV, Wilson EM. A ligand-dependent bipartite nuclear targeting signal in the human androgen receptor. Requirement for the DNA-binding domain and modulation by NH2-terminal and carboxyl-terminal sequences. *J Biol Chem* 1994; 269: 13115–23.
46. Beato M, Chavez S, Truss M. Transcriptional regulation by steroid hormones. *Steroids* 1996; 61: 240–51.
47. Ueda T, Bruchofsky N, Sadar M. Activation of the androgen receptor N-terminal domain by interleukin-6 via MAPK and STAT3 signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 7076–85.
48. Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T, Ito H. Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 209–16.
49. Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol* 1998; 21: 235–57.
50. Fischbeck KH, Ioanasescu V, Ritter AW, Ioanasescu R, Davies K, Ball S, Bosch P, Burns T, Hausmonova-Petrusewicz I, Borkowska J, Ringel SP, Stern LZ. Localization of the gene for X-Linked spinal muscular atrophy. *Neurology* 1986; 36: 1595–8.
51. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGG microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1937–40.
52. Caskey CT, Pizzuti A, Fu YH, Fenwick RG, Nelson DL. Triplet repeat mutations in human disease. *Science* 1992; 256: 784–9.
53. Edwards A, Hammond HA, Jin L, Caskey CT, Chakraborty R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992; 12: 241–53.
54. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affected transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 3181–6.
55. Knoke I, Allera A, Wieacker P. Significance of the CAG repeat for the phenotypic expression of missense mutations of the androgen receptor gene. *Hum Genet* 1999; 104: 257–67.
56. Ding D, Xu L, Menon M, Reddy GPV, Barrack ER. Effect of a short CAG (glutamine repeat on human androgen receptor function). *Prostate* 2004; 58: 23–32.
57. Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T, Takahashi A. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol* 1992; 32: 707–10.
58. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifido MA, Pinsky L, Young EL. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3777–82.
59. Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Kawachi I, Willett WC, Kantoff PW. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 121–5.
60. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166–70.
61. Hakimi JM, Schoenberg MP, Rondinelli RH, Piantadosi S, Barrack ER. Androgen receptor variants with short glutamine or glycine repeats may identify subpopulations of men with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1599–608.
62. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J, Hennekens AH, Kantoff PW. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320–3.
63. Bratt O, Borg A, Kristofferson U, Lundgren R, Zhang QX, Olsson H. CAG repeat length in the androgen receptor gene is related to age at diagnosis of prostate cancer and response to endocrine therapy, but not to prostate cancer risk. *Br J Cancer* 1999; 81: 672–6.
64. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, Ostrander EA. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997; 57: 1194–8.
65. Correa-Cerro L, Wöhr G, Haussler J, Berthon P, Drelon E, Mangin P, Fournier G, Cussenot O, Kraus P, Just W, Paiss T, Cantu JM, Vogel W. (CAG)nCAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 357–62.
66. Edwards SM, Badzioch MD, Minter R, Hamoudi R, Collins N, Ardern-Jones A, Dowe A, Osborne S, Kelly J, Shearer R, Easton DF, Saunders GF, Dearnaley DP, Eeles RA. Androgen receptor polymorphisms: association with prostate cancer risk, relapse and overall survival. *Int J Cancer* 1999; 84: 458–65.
67. Latil AG, Azzouzi R, Cancel GS, Guillaume EC, Cochon-Priollet B, Berthon PL, Cussenot O. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer* 2001; 92: 1130–7.
68. Platz EA, Giovannucci E, Dahl DM, Krithivas K, Hennekens CH, Brown M, Stampfer MJ, Kantoff PW. The androgen receptor gene GGN microsatellite and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 379–84.
69. Gottlieb B, Leivaslaiho H, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acid Res* 1998; 26: 234–8.
70. Elo JP, Kvist L, Leinone K. Mutated human androgen receptor gene detected in a patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3494–500.
71. Newmark JR, Hardy DO, Tonb DC, Carter BS, Epstein JI, Isaacs WB, Brown TR, Barrack ER. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6319–23.
72. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Cato AC, Hittmair A, Radmayr C, Eberle J, Bartsch G, Klocker H. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1541–50.
73. Tilley WD, Buchanan G, Hickey TE, Bentel JM. Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence. *N Engl J Med* 1996; 25: 1393–8.
74. Peterziel H, Culig Z, Stober J, Hobisch A, Radmayr C, Bartsch G, Klocker H, Cato ACB. Mutant androgen receptors in prostatic tumors distinguish between amino-acid-sequence requirements for transactivation and ligand binding. *Int J Cancer* 1997; 63: 544–50.
75. Marcelli M, Ittmann M, Mariani S, Sutherland R, Nigam R, Murthy L, Zhao Y, DiConcini D, Puxeddu E, Esen A, Eastham J, Weigel NL, Dolores JL. Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 944–9.

76. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 25: 1393–8.
77. Sheffield VC, Beck JS, Kwitek AE, Sandstrom DW, Stone EM. The sensitivity of single-strand conformation polymorphism analysis for the detection of single base substitutions. *Genomics* 1993; 16: 325–32.
78. Suzuki H, Sato N, Watabe Y, Masai M, Seino S, Shimazaki J. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 46: 759–65.
79. Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Finger MJ, Moul JW, Srivastava S. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer Res* 1994; 54: 2861–4.
80. Suzuki H, Akakura K, Komiya A, Aida S, Akimoto S, Shimazaki J. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* 1996; 29: 153–8.
81. Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ, Small EJ, Upton M, Rajeshkumar B, Balk SP. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res* 1999; 59: 2511–5.
82. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2673–8.
83. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E, van Rooij HC, Trapman J, Brinkmann AO, Mulder E. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 534–40.
84. Evans BAJ, Harper ME, Daniells CE, Watts CE, Matenhelia S, Green J, Griffiths K. Low incidence of androgen receptor gene mutations in human prostatic tumors using single strand conformation polymorphism analysis. *Prostate* 1996; 28: 162–71.
85. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, Hyytinen ER, Karhu R, Tammela T, Isola JJ, Kallioniemi OP. Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995; 55: 342–7.
86. Shi XB, Ma AH, Xia L, Kung HJ, de Vere White RW. Functional analysis of 44 mutant androgen receptors from human prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1496–502.
87. Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. Anti-androgens and the mutated androgen receptor of LNCaP cells: differential effects on binding affinity, heat-shock protein interaction, and transcription activation. *Biochemistry* 1992; 31: 2393–9.
88. Tan J, Sharief Y, Hamil KG, Gregory CW, Zang DY, Sar M, Gumerlock PH, deVere White RW, Pretlow TG, Harris SE, Wilson EM, Mohler JL, French FS. Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 450–9.
89. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000; 6: 703–6.
90. Taplin ME, Ho SM. Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3467–77.
91. Hyytinen ER, Haapala K, Thompson J, Lappalainen I, Roiha M, Rantala I, Helin HJ, Janne OA, Vihinen M, Palvimo JJ, Koivisto PA. Pattern of somatic androgen receptor gene mutations in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Lab Invest* 2002; 82: 1591–8.
92. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, Trapman J, Cleutjens K, Noordzij A, Visakorpi T, Kallioniemi OP. Androgen receptor gene amplification: A possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 314–9.
93. Gregory CW, Hamil KG, Kim D, Hall SH, Pretlow TG, Mohler JL, French FS. Androgen receptor expression in androgen-independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen-regulated genes. *Cancer Res* 1998; 58: 5718–24.
94. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC, Willi N, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999; 59: 803–6.
95. Miyoshi Y, Uemura H, Fujinami K, Mikata K, Harada M, Kitamura H, Koizumi Y, Kubota Y. Fluorescence in situ hybridization evaluation of c-myc and androgen receptor gene amplification and chromosomal anomalies in prostate cancer in Japanese patients. *Prostate* 2000; 43: 225–32.
96. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3550–5.
97. Kaltz-Wittmer C, Klenk U, Glaessgen A, Aust DE, Diebold J, Lohrs U, Baretton GB. FISH analysis of gene aberrations (MYC, CCND1, ERBB2, RB, and AR) in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy. *Lab Invest* 2000; 80: 1455–64.
98. Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sleddens HM, Verleun-Mooijman MC, Trapman J, Brinkmann AO, Santerse AB, Schroder FH, van der Kwast TH. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol* 1994; 144: 735–46.
99. Hobisch A, Culig Z, Radmayr C, Bartsch G, Klocker H, Hittmair A. Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein. *Cancer Res* 1995; 55: 3068–72.
100. Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, Meisner LF, Chang C, Choon A, Reznikoff CR, Bova GS, Friedl A, Jarrard DF. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 3623–30.
101. Röpke A, Erbersdobler A, Hammerer P, John K, Stumm M, Wieacker PF. Gain of androgen receptor gene copies in primary prostate cancer due to X chromosome polysomy. *Prostate* 2004; 59: 59–68.
102. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6–21.
103. Jarrard DF, Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, Hoff D, Meisner LF, Chang C, Herman JG, Isaacs WB, Nassif N. Methylation of the androgen receptor promoter CpG island is associated with loss of androgen receptor expression in prostate cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 5310–4.
104. Nakayama T, Watanabe M, Suzuki H, Toyota M, Sekita N, Hirokawa Y, Mizokami A, Ito H, Yatani R, Shiraishi T. Epigenetic regulation of androgen receptor gene expression in human prostate cancers. *Lab Invest* 2000; 80: 1789–96.

ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 80,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 80,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 80,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

Name

---

Anschrift

---

E-Mail

---

Datum, Unterschrift

---

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---