

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Androgenrezeptor - Basic Science

Cronauer MV

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (Sonderheft

7) (Ausgabe für Österreich), 4

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Androgenrezeptor – Basic Science

M. V. Cronauer

■ Einleitung

Das Prostatakarzinom (PC) ist der Prototyp eines androgenabhängigen Tumors. Die Hormonabhängigkeit der meisten PC-Zellen wird deshalb durch Androgenentzug bzw. durch Gabe von Antiandrogenen therapeutisch genutzt. Obwohl die Mehrzahl der Patienten anfänglich gut auf eine antiandrogene Therapie anspricht, kommt es nach einem Zeitraum von durchschnittlich 2 Jahren zur Tumordiversion mit der Bildung sog. kastrationsresistenter PC-Zellen (CRPC). Während in Zellkulturen der Verlust des AR oft beim Übergang in ein kastrationsresistentes Stadium beobachtet werden kann, weisen klinische Untersuchungen darauf hin, dass sowohl bei hormonsensitiven als auch bei kastrationsresistenten Tumoren der Prostata die Expression sowie Funktion des AR weitgehend erhalten bleibt.

■ Stand der Forschung

Verschiedene Mechanismen, welche die Generierung AR-induzierter Signale in Abwesenheit von Androgenen erlauben, wurden bisher diskutiert (Abb. 1) [1].

Im Fokus derzeitiger Forschungen steht die Untersuchung konstitutiv aktiver, C-terminal verkürzter AR-Formen, welche keine intakte Ligandenbindedomäne (LBD) mehr exprimieren [2]. Ohne

eine funktionierende Liganden/Hormon-Bindung sind diese, auch als AR Δ LBD bezeichneten AR-Formen resistent gegen jede Form der bisher bekannten Hormontherapien [3]. Im Hinblick auf die zentrale Rolle AR- bzw. AR Δ LBD-induzierter Signale in CRPC-Zellen ergibt sich die Notwendigkeit neuer Therapieansätze, welche nicht mehr auf die im C-Terminus gelegene LBD abzielen. So führten erste experimentelle Arbeiten kürzlich zur Entwicklung eines Inhibitors (EPI-001) der im N-Terminus des AR gelegenen Transaktivierungsdomäne (TAD) [4]. Da die TAD sowohl dem AR als auch allen AR Δ LBD gemeinsam ist, stellt sie die „Achillesferse“ aller funktionell aktiven AR-Varianten in CRPC-Zellen dar [4]. Erste *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Untersuchungen zeigten, dass EPI-001 in der Lage ist, das Wachstum von CRPC-Zellen deutlich zu vermindern [4, 5]. Wie Mitarbeiter des Urologischen Forschungslabors in Ulm zeigen konnten, sind auch pflanzliche Polyphenole aus der Gruppe der Stilbene in der Lage, AR- bzw. AR Δ LBD-induzierte Signale zu inhibieren und somit das Wachstum von CRPC-Zellen zu vermindern. Im Gegensatz zu EPI-001 ist die Bindestelle der Stilbene am AR nicht bekannt. Erste vorläufige Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass Stilbenderivate die für das „AR“- bzw. „AR Δ LBD-Signalling“ notwendige Rezeptordimerisierung vermindern (unveröffentlichte Ergebnisse).

■ Zusammenfassung

Die vermehrte Expression konstitutiv aktiver, C-terminal deletierter AR Δ LBD spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Progression des CRPC. Inhibitoren, welche sowohl AR- als auch AR Δ LBD-induzierte Signale vermindern, stellen eine neues innovatives Therapiekonzept zur Behandlung des CRPC dar.

Literatur:

1. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2013 [Epub ahead of print].
2. Haile S, Sadar MD. Androgen receptor and its splice variants in prostate cancer. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3971–81.
3. Schrader AJ, Schrader MG, Cronauer MV. Words of wisdom. Re: androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Eur Urol* 2013; 64: 169–70.
4. Andersen RJ, Mawji NR, Wang J, et al. Regression of castrate-recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor. *Cancer Cell* 2010; 17: 535–46.
5. Myung JK, Banuelos CA, Fernandez JG, et al. An androgen receptor N-terminal domain antagonist for treating prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 2948–60.

Korrespondenzadresse:

PD Mag. Dr. Marcus V. Cronauer
Klinik für Urologie – Forschungslabor
Universitätsklinikum Ulm
D-89075 Ulm, Prittwitzstraße 43
E-Mail: marcus.cronauer@uni-ulm.de

Siehe Printversion

Abbildung 1: Theorien zur Entstehung eines CRPC. Mod. nach [1] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)