

- **Dr. med. Isabella Syring**

Fördernummer: Syl1/FE-13

Heimatklinik: Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Bonn

Gastlabor: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn

Betreuer: Prof. Sven Perner, MD PhD

Projekt: „Die Mediator-Komplex-Untereinheit MED15 als potenzieller Angriffspunkt neuer Therapeutika bei der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und als prognostischer Marker beim primären Prostatakarzinom“

Projektbeschreibung (Zusammenfassung):

Das Prostatakarzinom gehört in den westlichen Nationen zu den häufigsten Krebserkrankungen mit ständig steigender Inzidenz und trägt maßgeblich zur Krebsmortalität bei. Der Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms ist sehr variabel. Die ausnahmslos letale Form des Prostatakrebses stellt das „kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC)“ dar, das durch minimale kurative Behandlungsmöglichkeiten und eine durchschnittliche Überlebensrate von wenigen Monaten bis wenigen Jahren charakterisiert ist. Die am häufigsten durchgeführte Therapiemaßnahme ist die zielgerichtete Therapie gegen den Androgen-Rezeptor. Initial sprechen die Patienten auf die Behandlung an, sind jedoch nie vollständig von ihrer Krebserkrankung geheilt. Die Behandlung des CRPC stellt weiterhin eine enorme Herausforderung dar. Um neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können, ist es wichtig, die dem CRPC zugrunde liegende Biologie zu entschlüsseln. Diese könnte dann als therapeutischer Angriffspunkt für neue niedermolekulare Inhibitoren oder Antikörper dienen. Im Rahmen der Erforschung molekularer Veränderungen in Krebszellen hat eine jüngste Studie an aggressiven primären Prostatakarzinomen Mutationen im Gen MED15 identifiziert. MED15 ist ein Teil des Subkomplexes des Mediator-Komplexes, dem so genannten „Kinasemodul“. Darüber hinaus konnte kürzlich gezeigt werden, dass MED15 durch Regulation des TGF β -Rezeptor-Signalweges das Ansprechen verschiedener Krebsarten wie beispielsweise Darmkrebs, Melanomen, Leberkrebs oder nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) auf multiple Krebsmedikamente beeinflusst. Der Mediator-Komplex ist ein aus 30 Untereinheiten bestehender, evolutionär konservierter Multi-Protein-Komplex, der als molekulare Brücke zwischen genspezifischen Ko-Aktivatoren oder Repressoren und der RNA-Polymerase II (RNA pol II)-assoziierten basalen Transkriptionsmaschinerie fungiert. Gesteigert, vermindert oder verändert exprimierte Teilkomplexe infolge von Genveränderungen können Dysfunktionen des Mediator-Komplexes verursachen, deren Konsequenzen die Relevanz des Proteinkomplexes verdeutlichen. Mehrere Studien haben bereits die Beteiligung des Mediators in diversen humanen Krankheiten, wie zum Beispiel Krebserkrankungen, impliziert. Interessanterweise stellt der Mediator-Komplex einen wichtigen Ko-Aktivator für eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren einschließlich des Androgen-Rezeptors dar. Seine Rolle im Prostatakrebs ist jedoch noch komplett unklar. Sowohl in Androgen-sensitiven als auch in Androgen-unabhängigen Prostatakrebs-Zelllinien konnte nach „Knockdown“ anderer Mediator-Untereinheiten (MED1 und MED12) eine verringerte Zellproliferation gezeigt werden. Die letzten Ergebnisse deuten darauf hin, dass

der Mediator-Komplex Zellproliferation sowohl in Präsenz als auch in Abwesenheit von Androgenen fördert.

Unsere Hypothese ist, dass die Mediatorkomplex-Untereinheit MED15 das Potenzial für einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt für die Behandlung von Patienten mit „kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC)“ sowie einen prognostischen Marker beim primären Prostatakarzinom aufweist. In unserem Projekt beabsichtigen wir diese Hypothese zu überprüfen, indem wir die im Folgenden zusammengefassten vier spezifischen Ziele verfolgen:

Ziel 1: Wir wollen herausfinden, ob eine in Vorversuchen zu diesem Projekt ermittelte MED15 Protein-Überexpression auf spezifischen Mutationen beruht.

Ziel 2: Um die klinische Relevanz einer Veränderung von MED15 zu validieren, werden wir untersuchen, ob eine MED15 Überexpression den klinischen Verlauf der jeweiligen Patienten bestimmt.

Ziel 3: Des Weiteren werden wir die Bedeutung von MED15 bei der Proliferation, Invasion, Migration sowie Überlebensfähigkeit verschiedener Androgen-sensitiver sowie Androgen-unabhängiger Prostatakarzinom-Zelllinien erforschen.

Ziel 4: Schließlich werden wir untersuchen, ob MED15 für die Transkription Androgen-abhängiger Gene in Prostatakarzinom-Zelllinien eine essentielle Bedeutsamkeit zukommt.

Nach erfolgreicher Bearbeitung dieser Ziele werden wir eine Aussage darüber treffen können, ob MED15 die Zellproliferation und -überlebensfähigkeit in Abwesenheit von Androgenen begünstigt und somit als Kandidat für neue therapeutische Angriffspunkte bei der Behandlung von Patienten mit CRPC weiter untersucht werden sollte.

Die Untersuchung des MED 15 wird in der Abteilung für Prostatakarzinom-Forschung der Pathologie des Universitätsklinikums Bonn unter Leitung von Prof. Dr. med. Sven Perner durchgeführt. Diese stellt eine führende Einrichtung bezüglich der Prostatakarzinomforschung dar. Ein Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung von innovativen Biomarkern für die Diagnose, Prognose und Vorhersagbarkeit von onkologischen Erkrankungen sowie auf der Identifizierung von therapeutischen Angriffsziele.