

- **Dr. med. Hannes Cash**

Fördernummer: CaH1/FE-14

Heimatklinik: Klinik für Urologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Gastlabor: Sequencing Core Facility, Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Betreuer: PD Dr. med. Dr. rer nat. Michal Schweiger

Projekt: „Prädiktion der Therapienotwendigkeit des Prostatakarzinoms bei Patienten unter Active-Surveillance“

Projektbeschreibung (Zusammenfassung):

Durch die zunehmende Verbreitung der vorwiegend PSA-basierten Früherkennung hat die Inzidenz insignifikanter Prostatakarzinome stark zugenommen. So erhöhte sich der prozentuale Anteil von Prostatakarzinomen, die bei Erstdiagnose durch Prostatastanzbiopsie ein niedriges Progressionsrisiko nach D'Amico aufweisen von 27,5% im Zeitraum 1990 bis 1994 auf 46,4% im Zeitraum 2000 bis 2001. Um eine Übertherapie zu vermeiden, besteht das Konzept der Aktiven Überwachung bzw. „Active Surveillance“ (AS), bei der sich die Betroffenen statt einer kurativ intendierten Behandlung zunächst regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Ein Verlassen dieser Strategie des kontrollierten Zuwartens wird erst bei Anzeichen einer Tumorprogression empfohlen. Mit diesem Konzept kann vielen Patienten eine unnötige Therapie und deren potentielle Komplikationen erspart werden. Die Risiken einer AS-Strategie wiederum bestehen darin, dass die Aggressivität des Tumors bei Diagnosestellung unterschätzt oder eine Tumorprogression nicht früh genug erkannt wird und so eine kurative Behandlung möglicherweise nicht rechtzeitig erfolgt. Die derzeit noch sehr geringe Akzeptanz von AS-Konzepten bei vielen Ärzten und Patienten basiert v.a. auf diesen Bedenken, denn die Genauigkeit gegenwärtiger Modelle zur Vorhersage eines insignifikanten Prostatakarzinoms beträgt nur ca. 70 %. Aktuell beruht die Einstufung eines Prostatakarzinoms in die Niedrigrisikogruppe dabei ausschließlich auf der Basis einer Kombination von klinischen, laborchemischen und histopathologischen Parametern. Es ist davon auszugehen, dass die Integration molekularer Parameter die Genauigkeit der Prädiktion von insignifikanter Prostatakarzinomen deutlich verbessern kann. Früh in der Karzinogenese auftretende und stabil vererbte epigenetische Veränderungen im Bereich der Methylierung der DNA spielen für die Entstehung und Progression nahezu aller Tumoren eine wichtige Rolle und stellen so eine attraktive Ressource für die Entwicklung neuer Biomarker dar. Neueste Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich methylierungsbasierte Marker auch zur Abschätzung der individuellen Tumoraggressivität eignen.

Ziel unseres Forschungsvorhabens ist es, an der durch Exprimaturin gewonnenen Urin-DNA von vermeintlich für eine AS-Strategie geeigneten Prostatakarzinompatienten tumorspezifische Methylierungsmuster zu entdecken, anhand derer sich diejenigen Patienten identifizieren lassen, die eigentlich an aggressiveren und somit primär therapiebedürftigen Tumoren leiden. Dieses Vorgehen beinhaltet gleichzeitig, dass die Genauigkeit der Prädiktion insignifikanter Tumoren im Vergleich zu aktuellen Modellen entscheidend verbessert werden kann. Um eine uneingeschränkte genomweite Analyse an Prostatakarzinom-DNA durchzuführen, wird in unserem Forschungsvorhaben Next-Generation-Sequencing (NGS) angewendet werden. In einer genomweiten Screening-Phase

sollen zunächst subgruppenspezifisch veränderte methylierte DNA-Regionen gefunden werden, die Gleason 3- von Gleason 4-Gewebe zuverlässig unterscheiden können. Dafür soll die MeDIP-Seq-Technologie eingesetzt werden. Das Ziel dieser Phase besteht in der Auswahl von etwa 16 Gleason-Score-spezifischen Regionen, die in der Validierungsphase genauer untersucht werden sollen. In der folgenden Validierungsphase werden diese ausgewählten Regionen mit einer unabhängigen Technologie (Sequenom EpiTyper) in einem weiteren Probenset untersucht. Die in der Validierungsphase gewonnenen Erkenntnisse fließen in die Entwicklung von Q-MSP/Restriktionstests (methylierungsspezifische quantitative PCR/methylierungssensitive Restriktion) ein. In der Etablierungsphase werden die analytischen Testparameter (Falsch-Positiv-Rate, Falsch-Negativ-Rate, Sensitivität) mithilfe enzymatisch methylierter DNA in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen abgeschätzt. In der abschließenden Testphase sollen die entwickelten Tests in einer prospektiven klinischen Studie an Patienten-Exprimaturinen unter Einbeziehung gepaarter Gewebeproben untersucht werden.

Unser Kooperationspartner im Max Planck Institut für Molekulare Genetik hat in hervorragender Weise die Exploration von DNA-Methylierungsmustern als Biomarker für das Prostatakarzinom auf genomweiter Ebene etabliert. Damit verfügen wir neben dem „know-how“, gepaart mit der Bereitstellung geeigneten klinischen Untersuchungsmaterials, über eine technologische Plattform, die die Grundlage zur angestrebten Entwicklung neuer urin-basierter Marker zur klinischen Entscheidungsfindung der Therapiebedürftigkeit des Prostatakarzinoms bildet.