

Projektzusammenfassung Maximilian Brandt

Stellenwert des Glukokortikoidrezeptors in der Ausbildung von Resistenzmechanismen unter Taxan-basierter Therapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Der Einsatz von Glukokortikoiden in Kombination mit Docetaxel stellt heutzutage einen festen Bestandteil im Therapiealgorithmus für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) dar. Die Taxan-basierte Therapie hat in den letzten Jahren durch die Studienergebnisse von CHAARTED und STAMPEDE wieder an Bedeutung gewonnen, da Taxane auch für Patienten mit einem hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom zugelassen wurden. Im Verlauf der Erkrankung kommt es hingegen unweigerlich zu einer Resistenzbildung, wobei die Mechanismen der Resistenzentwicklung noch weitestgehend ungeklärt sind. Es scheint jedoch einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Expression von Glukokortikoidrezeptoren (GR) und der Resistenzentwicklung unter einer Therapie mit Docetaxel zu geben.

Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, den Einfluss von Glukokortikoiden auf Docetaxel-resistente Prostatazelllinien zu untersuchen, um die Entstehung von Resistenzmechanismen besser zu verstehen. Um die Gene zu identifizieren, welche durch den GR reguliert werden, wird unter anderem eine RNA-Sequenzierung (RNA-seq) in den Docetaxel-resistenten Zelllinien durchgeführt. Die RNA-seq kann genutzt werden, um verschieden exprimierte Gene zu identifizieren und eine Aussage über ein Hoch- oder Herunterregulation zu treffen. In einem weiteren Schritt sollen die vielversprechendsten Gene auf die Docetaxelresistenz und ihre Funktion hin untersucht werden. Um die funktionelle Relevanz der in der RNA-seq erhaltenen Gene auf die Docetaxelresistenz zu ermitteln, wird die Proteinexpression dieser Zielgene individuell in den Docetaxel-resistenten PCa-Zelllinien mittels siRNA geblockt. Schließlich soll noch der Effekt dieser blockierten Zielgene auf das Tumorwachstum, die Angiogenese und ebenso das Invasionspotential mittels CAM-Assay untersucht werden.

Bei der Forschungseinrichtung unter der Leitung von Professor Dr. Klocker und Professor Dr. Culig handelt es sich um ein etabliertes und international renommiertes Labor im Bereich der Grundlagenforschung des Prostatakarzinoms. Die Schwerpunkte der Abteilung für Experimentelle Urologie liegen in der Erforschung der Progression des Prostatakarzinoms und Ausbildung von Resistenzmechanismen unter Androgen- und Chemotherapie. Das Androgen-induzierte Wachstum des Prostatakarzinoms und die Entwicklung von Resistenzmechanismen unter Docetaxel sind Gegenstand aktueller Forschung und die Basis für die Entwicklung neuer Therapiestrategien in präklinischen und klinischen Modellen. Als mittel- und langfristiges Ziel sollen die erlernten in vitro Modelle für in vivo Versuche am Heimatlabor der Universitätsmedizin Mainz etabliert werden.