

**Dr. med. Friedemann H. Zengerling**

Klinik für Urologie Universitätsklinikum Ulm

Projektvorhaben: **Untersuchung des Einflusses von Wachstumsfaktorsignalwegen auf die Funktion C-terminal verkürzter Androgenrezeptorformen in kastrationsresistenten Prostatakarzinomzellen**

ZeF1/FE-11

Gastgebende Institution: **Institut für Physiologie, Charité Centrum für Grundlagenmedizin CC2, Charité Universitätsmedizin Berlin**

Betreuer: **PD Dr. med. Michael Höpfner**

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (PCa) stellt die Entstehung von kastrationsresistenten PCa-Zellen unter hormonablativer Therapie ein Schlüsselereignis in der weiteren Progression der Tumorerkrankung dar. Ein kürzlich entdeckter Mechanismus, welcher es PCa-Zellen erlaubt, in Abwesenheit androgener Stimuli zu überleben und zu proliferieren, ist die Generierung C-terminal verkürzter Androgenrezeptor(AR)-Formen, sog. AR $\Delta$ LBD, welche keine Ligandenbindungsdomäne (LBD) mehr besitzen. Diese AR $\Delta$ LBD haben, im Gegensatz zum Wildtyp-AR (ARwt), die Fähigkeit, auch ohne hormonellen Stimulus in den Zellkern zu wandern und dort androgenabhängige Gene zu aktivieren. Durch das Fehlen der LBD bleibt die Aktivität der AR $\Delta$ LBD von einer Hormonentzugstherapie bzw. von der Gabe von synthetischen Anti-Androgenen, die an der LBD binden, unbeeinflusst.

Wie gezeigt werden konnte, führen Wachstumsfaktorsignalwege (IGF-/ EGF-/ KGF-Signalweg) zu Phosphorylierungsprozessen am ARwt, was dessen Funktion entscheidend beeinflusst. Ziel des Forschungsprojektes ist es zu klären, ob auch die Aktivität von AR $\Delta$ LBD durch Wachstumsfaktorsignalwege begünstigt wird.

Bei der Durchführung des Projektes werden Androgenrezeptor(AR)-negative PC3-Zellen mit bestimmten AR $\Delta$ LBD-Formen sowie verschiedenen AR-abhängigen Reportergenkonstrukten cotransfiziert. In weiterer Folge werden die Auswirkungen einer Inhibition verschiedener Wachstumsfaktorsignalwege auf AR $\Delta$ LBD generierte Signale analysiert. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen Auswirkungen auf die Expression AR-abhängiger Gene, den Zellzyklus, Proliferation und Apoptoseinduktion.

Die Untersuchung der für AR $\Delta$ LBD relevanten Wachstumsfaktorsignalwege wird am Institut für Physiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Höpfner durchgeführt. Diese verfügt über umfangreiche Erfahrungen auf dem Gebiet der Signaltransduktion. Des Weiteren bietet die dem Institut für Physiologie zugehörige Structural Bioinformatics Group am Max-Delbrück-Centrum beste Voraussetzungen für „in silico“ Untersuchungen nach optimalen Wachstumsfaktor-Inhibitoren.

Durch weiterführende Untersuchungen am Urologischen Forschungslabor des Universitätsklinikums Ulm, welches eine besondere Expertise auf dem Gebiet der AR-Forschung besitzt, ist die Nachhaltigkeit des Projektes auch nach Ablauf des Stipendiums

garantiert.