

## Neue Behandlungsansätze für Prostatakrebs

Im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit haben Forschende der Universität Bern bisher nicht bekannte Schwachstellen von therapieresistentem Prostatakrebs identifizieren können. Diese Erkenntnisse können die Entwicklung neuer Therapieansätze für Männer vorantreiben, die an der aggressivsten Form von Prostatakrebs leiden.

Prostatakrebs ist mit 78'800 Todesfällen und einer Sterblichkeitsrate von 10 pro 100 000 Einwohner die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache von Männern in der EU im Jahr 2020. Während ein lokalisiertes [Prostatakarzinom](#) mittels Chirurgie und [Strahlentherapie](#) erfolgreich entfernt werden kann, muss bei einem fortgeschrittenen, metastasierten [Karzinom](#) auf die sogenannte Anti-Androgen- oder [Hormontherapie](#) zurückgegriffen werden. Bei einer solchen, länger andauernden Therapie entwickeln die Tumorzellen jedoch Resistenzen und sprechen nicht mehr auf die Therapie an. Es bildet sich ein sogenanntes kastrationsresistentes [Prostatakarzinom](#).

Bisher haben sich die meisten Studien zu behandlungsresistenten Tumoren darauf konzentriert, inwiefern Veränderungen der [DNA](#) in Krebszellen für die Therapieresistenz verantwortlich sind. Therapieresistenz kann jedoch auch durch radikale Zelltyp-Veränderungen verursacht werden. Dies führt zu Tumoren, die nur noch wenig Ähnlichkeit mit den Tumoren aus dem Frühstadium der Behandlung aufweisen. Dieses Phänomen, welches als «lineage plasticity» bekannt ist, ist ein noch wenig erforschter Mechanismus des Tumorwachstums. «lineage plasticity» ermöglicht es den Krebszellen, ihr Aussehen und ihre Wachstumsmaschinerie zu verändern, um so der Therapie zu entgehen. Diese Transformation kann bei mehreren Krebsarten beobachtet werden, einschliesslich [Prostata-](#) und Lungenkrebs. Im Fall von Prostatakrebs entwickeln etwa 10 bis 15% der mit [Hormontherapie](#) behandelten Männer eine durch «lineage plasticity» ausgelöste hochaggressive Prostatakrebs-Variante, für die bis heute keine anerkannte Therapieform existiert.

### [Tumor](#) wechselt die Identität

In der Regel werden Identitätsveränderungen bei Tumoren durch spezifische genetische Mutationen ausgelöst. Dies allein reicht aber für einen Identitätswechsel nicht aus, wie eine internationale Forschungsgruppe um Prof. Mark Rubin vom Department for BioMedical Research (DBMR) und Center for Precision Medicine (BCPM) der Universität Bern und Inselspital, Universitätsspital Bern, nun entdeckt hat. Die Forschenden konnten zeigen, dass die Erklärung für das Auftreten der «lineage plasticity» in epigenetischen Veränderungen zu liegen scheint: Epigenetische Veränderungen regulieren die Genaktivität und -expression ohne dabei den genetischen [DNA](#)-Code zu verändern. In der [Epigenetik](#) bestimmen grosse Multiproteinkomplexe, je nach Zusammensetzung, die Art und Weise wie eine [Zelle](#) die in ihrer DNA enthaltenen Informationen verwendet. Dies bestimmt wiederum die Zellidentität. «Krebszellen können diese Maschinerie zweckentfremden, um so ihr Wachstum gegenüber dem der umgebenden normalen Zellen zu fördern», erklärt Rubin.

Mit Dr. Anke Augspach (Postdoktorandin, Universität Bern) und Dr. Joanna Cyrta (ehemals Weill Cornell Medicine, derzeit am Institut Curie, Frankreich), haben zwei Wissenschaftlerinnen der Gruppe von Mark Rubin erkannt, dass das Wachstum von Prostatakrebszellen von einem wichtigen epigenetischen Regulator abhängt, der SWI/SNF-Komplex genannt wird. Der SWI/SNF-Komplex verändert die Struktur der DNA und bestimmt so, welcher Teil der Informationen für die [Zelle](#)

zugänglich ist und welcher Teil «still» bleibt. Eine solche Regulation kann verschiedenste Auswirkungen auf Zellen haben, und beeinflusst unter anderem das Wachstum oder die Bewegung von Zellen. «Da der SWI/SNF-Komplex aus bis zu 15 verschiedenen Proteinen besteht, war dies eine technisch sehr anspruchsvolle Studie», sagt Mark Rubin.

### **Schwachstelle von Tumoren entdeckt**

Das Team von Mark Rubin konnte zeigen, dass bestimmte Einheiten des SWI/SNF-Komplexes in den aggressiven Prostatakrebstypen, die einen Identitätswechsel erfahren haben, «überexprimiert» werden, also übermässig vorhanden sind. Das Team konzentrierte sich auf Schlüsseleinheiten des Komplexes und konnte beobachten, dass das Wachstum verschiedener Prostatakrebs-Zelllinien von diesen Schlüsseleinheiten des SWI/SNF-Komplex abhängig ist. «Diese Abhängigkeit kann als Schwachstelle von therapieresistenten Prostatakrebs betrachtet und für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze untersucht werden», sagt Anke Augspach.

Das Team plant, die Forschung um SWI/SNF und Therapieresistenz auch in Zukunft weiter auszubauen. Die Entwicklung neuartiger Medikamente zur Unterstützung von Patienten, bei denen die Standardversorgung versagt, ist Anliegen und Schwerpunkt des Bern Center for Precision Medicine (BCPM), einer gemeinsamen Initiative der Universität Bern und der Insel Gruppe.

Die Studie wurde von den National Institutes of Health / National Institute of Cancer (USA) und Memorial Sloan Kettering Cancer Center (USA) finanziert, ebenso vom Europäischen Forschungsrat (ERC) und vom Schweizerischen Nationalfonds SNF. Die Universität Bern und die Cornell University haben eine Patentanmeldung zur SWI/SNF-Regulierung im Bereich des fortgeschrittenen Prostatakrebses als [Biomarker](#) und zur Therapie eingereicht. Joanna Cyrta, Anke Augspach und Mark Rubin sind als Miterfinder aufgeführt.

### **Details zur Publikation:**

Cyrta J, Augspach A, de Filippo MR, Prandi D, Thienger P, Benelli M, Cooley V, Bareja R, Wilkes D, Chae S-S, Cavaliere P, Dephoure N, Uldry A-C, Lagache SB, Roma L, Cohen S, Jaquet M, Brandt LP, Alshalalfa M, Sboner A, Feng F, Wang S, Beltran H, Lotan T, Spahn M, Kruithof-de Julio M, Chen Y, Ballman KV, Demichelis F, Piscuoglio S, Rubin MA. Role of Specialized Composition of SWI/SNF Complexes in Prostate Cancer Lineage Plasticity. Nat Commun, 3 November 2020, <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19328-1>

### **Bern Center for Precision Medicine (BCPM)**

Das Berner Zentrum für Präzisionsmedizin (BCPM) wurde 2019 auf Initiative und mit Unterstützung des Kantons, der Universität Bern und der Insel Gruppe gegründet. Das BCPM ist in Forschung, Vernetzung und Ausbildung tätig. Das Zentrum widmet sich der Förderung der Präzisionsmedizin durch Unterstützung der Forschung und Entwicklung von medizinischen Diagnosen und therapeutischen Methoden. Es bietet ein interdisziplinäres Netzwerk für Forscher und Kliniker aus verschiedenen Bereichen und Fakultäten und vereint mehr als 70 Mitglieder. Das BCPM wird auch in der Ausbildung engagiert sein.

<https://www.bcpm.unibe.ch/>