

# The Journal Club

Resistenzmechanismen unter  
antihormoneller Therapie des  
fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

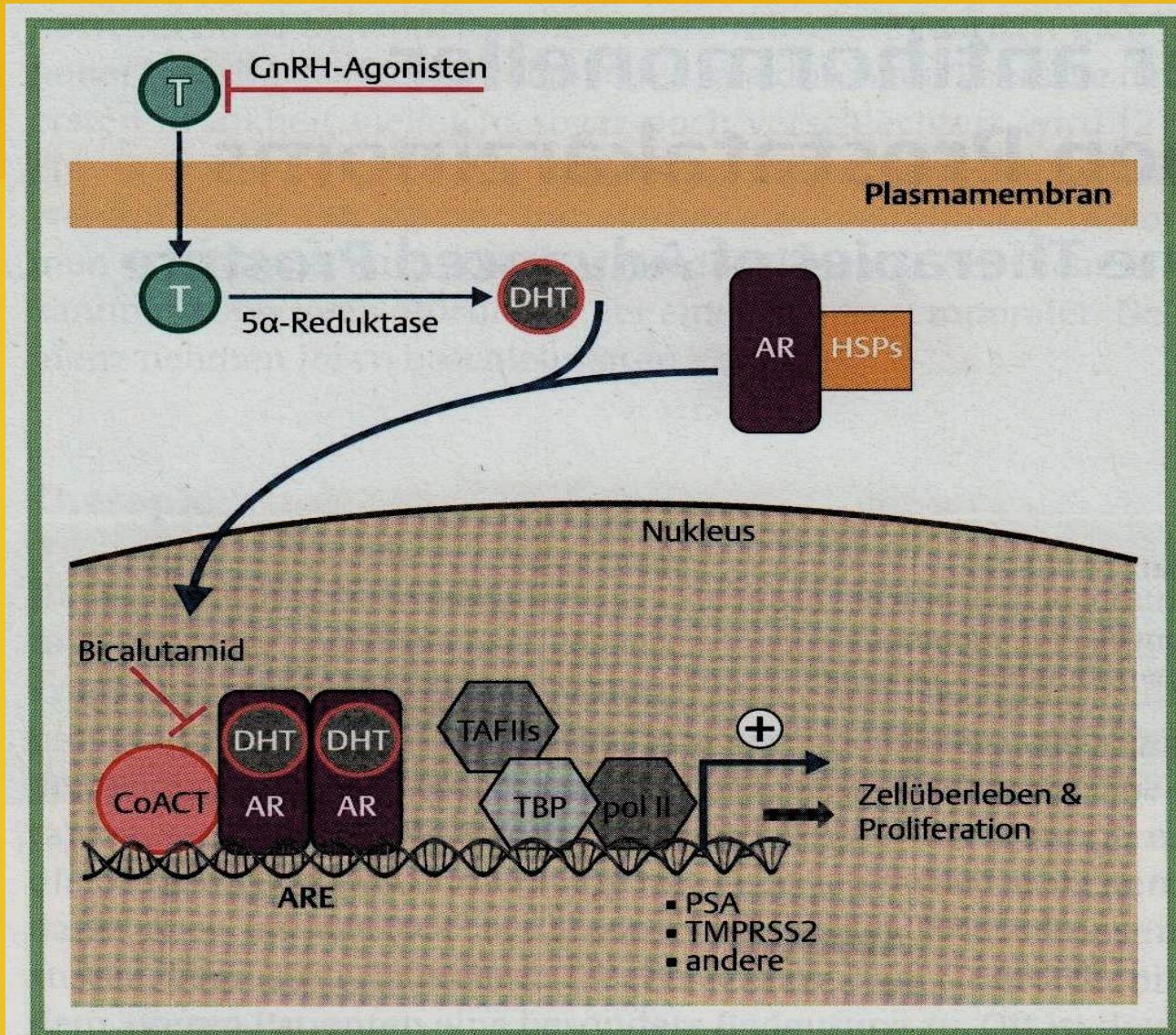
# Kastrationsresistente metastasierende P-Ca (mCRPCa)

- Es gibt unterschiedliche Resistenzmechanismen unter langfristiger antiandrogener Therapie
- Eine zentrale Rolle spielt die Androgenrezeptor- Signalkaskade  
→ Therapiewechsel ist notwendig [1]

# Androgenrezeptor- Signalkaskade

- Androgenrezeptor (AR) im inaktiven Zustand
  - im Cytoplasma
  - an Heat-shock-Proteine gebunden
- Testosteron oder Dihydrotestosteron bindet an AR → Konformationsänderung → Dissoziation des AR -Komplexes (AR-K) von Heat-shock-Proteinen
- Dimerisierung des AR-K
- Translokation in den Zellkern [2]
- Bindung an DNA-bindende Domäne des AR an androgenresponsive Elemente der DNA →
- Initiierung der Transkription der Androgenabhängigen Zielgene [3,4]

# Androgenrezeptor-Signalkaskade



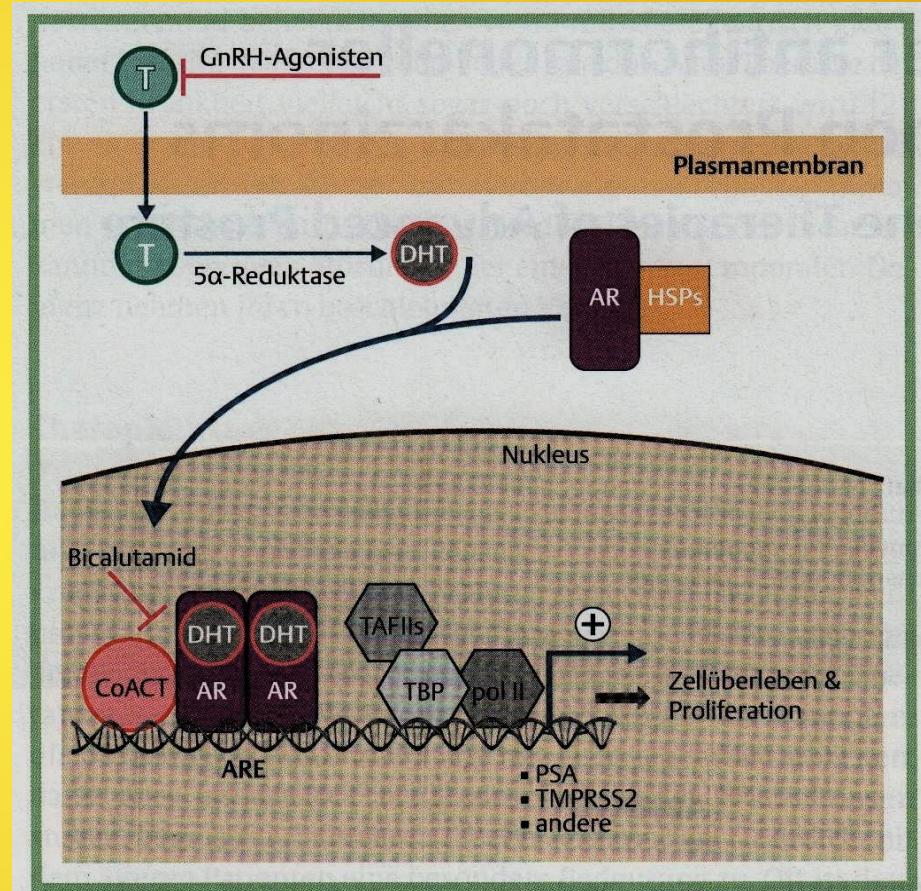
**Abb. 1** Aktivierung der Proteinbiosynthese über die Androgenrezeptor-Signalkaskade und therapeutische Ansatzpunkte von GnRH- (bzw. LHRH-) Agonisten sowie dem Androgenrezeptor-Inhibitor Bicalutamid. T = Testosteron, AR = Androgenrezeptor, DHT = Dihydrotestosteron, HSPs = Hitze-schockproteine, ARE = androgen responsive element.

# Androgenabhängiges PSA-produzierendes Zielgen:

- gut identifizierbar
- gut messbar →
- geeignet für Diagnose und Messung des Therapieverlaufes [1] →
- Möglichkeit, den Therapieverlauf sowie eine Resistenzentwicklung zu erkennen
  - z.B. neuroendokrine Tumore mit Verlust der AR-Expression [5]

# Therapie des mPCa

- Primärtherapie des metastasierten P-Ca durch Androgenblockade
  - z.B. LH-RH-Analoga (**Leuprorelin**) oder
  - Antagonisten (**Abirateronacetat**)
  - Direkte Antiandrogene (**Bicalutamid**)
  - 5- $\alpha$ -Reductase-Hemmer (**Finasteride**)
- Folge:
  - Absinken der PSA-Werte auf Kastrationsniveau (<0,1ng/ml)
    - nach gewisser Zeit → Wiederanstieg des PSA
    - klinischer Progress
    - radiologischer Progress
- Kastrationsresistenz:
  - erneutes Tumorwachstum
  - Testosteronkonzentration befindet sich weiterhin im Kastrationsbereich [6]



**Abb. 1** Aktivierung der Proteinbiosynthese über die Androgenrezeptor-Signalkaskade und therapeutische Ansatzpunkte von GnRH- (bzw. LHRH-) Agonisten sowie dem Androgenrezeptor-Inhibitor Bicalutamid. T = Testosteron, AR = Androgenrezeptor, DHT = Dihydrotestosteron, HSPs = Hitze-schockproteine, ARE = androgen responsive element.

# Therapie des mCRPCa

## Ziel: Überwindung der Kastrationsresistenz

### Substanzen:

- **Doxetacel** (Mikrotubulihemmer)
- **Abirateronacetat**
  - hemmt Schlüsselenzym CYP17A1 der Testosteronsynthese in den Hoden, Nebennieren und Tumorzellen selbst
- **Enzalutamid** (Androgenrezeptor-Signalkaskade-Inhibitor)
  - greift auf 3 Ebenen in AR-Signalkaskade ein:
    - blockiert Ligandenbindungsdomäne des AR im Zytoplasma
    - unterbindet Translokation in den Zellen
    - verhindert Bindung des AR-Dimers an DNA

### Zusätzliche Therapie:

Fortführung der Androgendeprivationstherapie mit LH-RH-Antagonisten [7,8] auch unter Resistenzbedingungen.

# Resistenzmechanismen unter mCRPCa-Therapie

Nach gewisser Zeit der Therapie mit **Abirateronacetat** und **Enzalutamid** kommt es zum Therapieversagen.

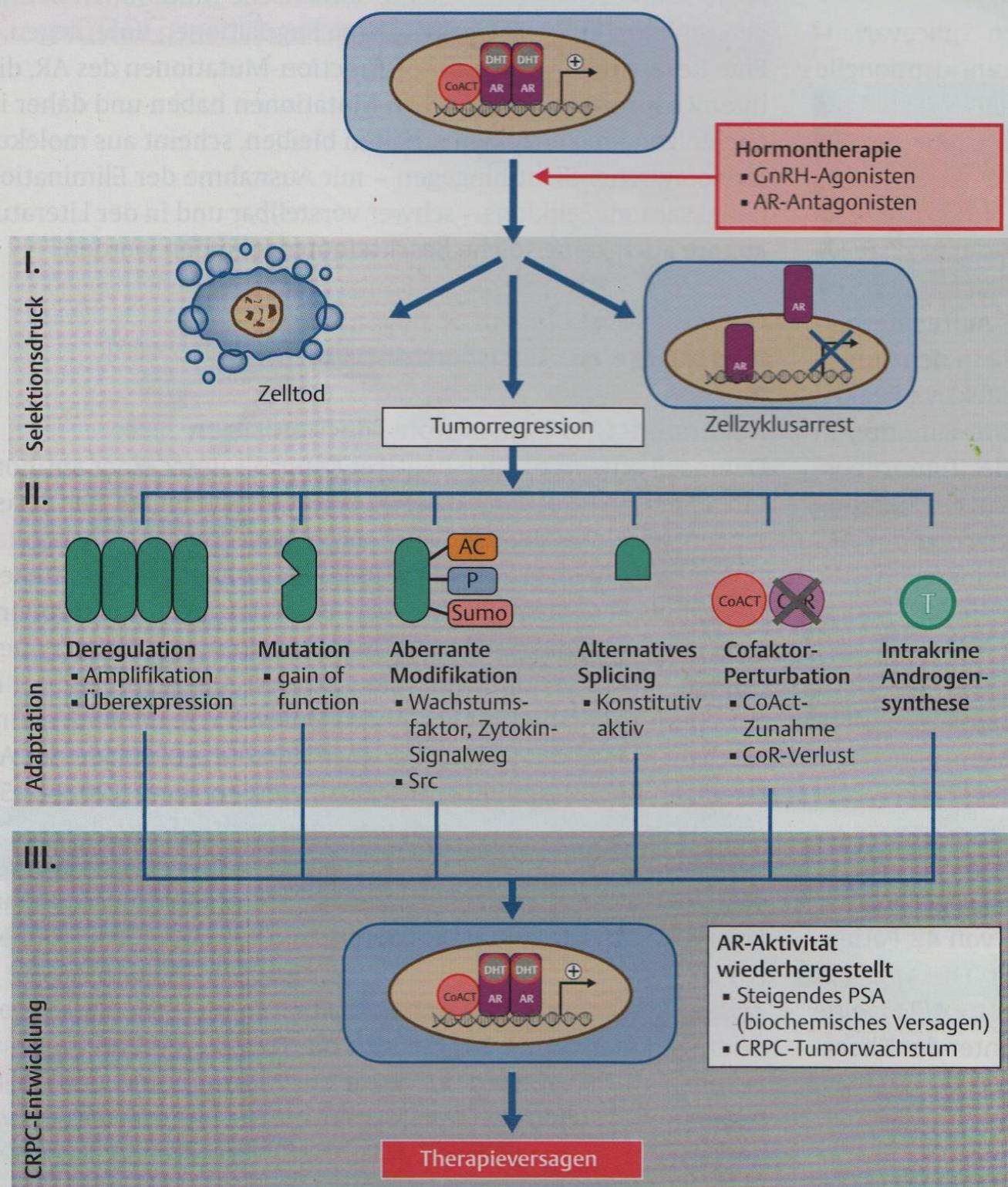
Grund: Escapemechanismen

diese betreffen die AR-Signalkaskade

- Veränderungen von AR-Cofaktoren  
(die für die Aktivität des AR notwendig sind)
- Ligandensynthese
- Mutation in Ligandenbindungsdomäne

Folge: Deregulation der Genexpression des AR [1]

**Abb. 2** Mögliche Resistenzmechanismen des Prostatakarzinoms unter einer Androgendeprivation oder Androgenrezeptor-Blockade, die die Androgenrezeptor-Signalkaskade betreffen.



# Modulation des AR durch

- Überexpression und Gain-of-Function-Mutationen
- Splicevarianten des AR
- Reaktivierung der Androgensynthese
- Nachlassen des Selektionsdruckes

# Überexpression und Gain-of-Funktion-Mutationen

## AR-Gen-Amplifikation

- kompensieren die reduzierten Androgenspiegel  
→ erneutes Tumorwachstum

Unter Androgenblockade kann das AR-Gen selbst mutieren →

- somatische Mutation in ca. 10% der Fälle

Punktmutation des Androgenrezeptors mit promiskuitiver Ligandenbindung [11-13], Austausch einer einzigen Aminosäure → Bindungsmöglichkeit für andere Steroide (Östrogene, Progesteron, Cortisol) mit Aktivierung des Androgenrezeptors [14]

- aberrante Transkription [10]

Antiandrogene der neueren Generation haben eine höhere Bindungsaffinität zum AR, sind also wirksamer als die alten [11,13].

Nach Auftreten einer Gain-of-Function-Mutation werden sie jedoch zu potenteren Liganden! D.h. diese Androgene induzieren verstärkt das Transkriptionsprogramm zur Zellteilung.

# Withdrawal-Effect

- bei Antiandrogen-Entzug → Absinken des PSA-Wertes um ca. 50%
- zeigt sich bei 11-27% [1,16]
- hält durchschnittlich 3-4 Monate an
- tritt erst nach einigen Wochen ein [16]

# Splicevarianten des AR (AR-V)

Durch aberrante posttranskriptionelle Modifikationen z.B. Fehlen der Ligandenbindungsdomäne am AR bleibt AR trotzdem aktiv

d.h. kann trotzdem translozieren und das sonst androgenkontrollierte Transkriptionsprogramm initiieren [17,18].

Eine Dimerisierung mit dem AR-Wildtyp ist möglich.

Folge:

Therapieresistenz gegen Abirateronacetat oder Enzalutamid → Verkürzung des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens [19].

# Reaktivierung der Androgensynthese

- betrifft Ligandensynthese
- Resistenz durch Überexpression Testosteron-produzierender Enzyme (vor allem CYP17A1) [20].

# Nachlassen des Selektionsdruckes

**Beendigung des Selektionsdruckes durch die Androgendeprivation oder der Androgenrezeptorinhibition führt zu:**

- Reduktion des AR-Wildtyp-Levels
- Reduktion des AR-V-Levels [17]
- Reduktion des CYP 17A1 – Levels

**Mögliche Erklärung für Reversibilität:**

- Deregulationen erfolgen auf Proteinebene
- bedingen keine somatischen Mutationen
- unterliegen einem Rückkoppellungsmechanismus [23]

# Hypothese zur Resistenzentwicklung

- Reversible und irreversible Mechanismen
- Einfluss der Therapie

# Hypothese zur Resistenzentwicklung

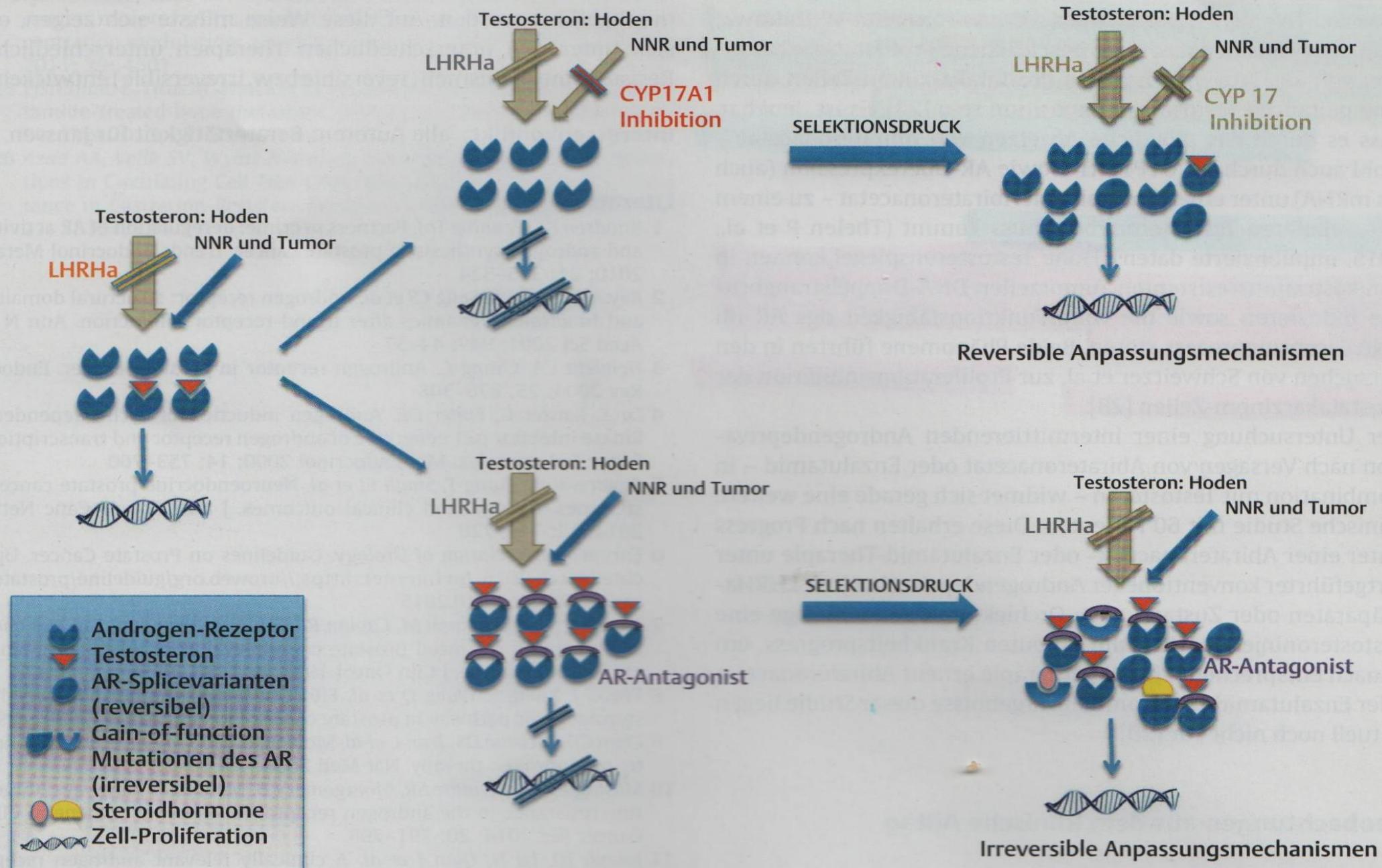
- reversible Deregulationen:
  - Primärveränderungen auf Proteinebene
  - zeigen sich in Überexpression von Zielgenen
    - z.B. CYP17A1 [20,24,25]
  - vermehrte Ligandensynthese
    - (Testosteron, Östrogene, Progesteron) [21,22]
  - vermehrte Expression des AR selbst [17,22,26]
  - Beendigung des Selektionsdruckes [14,22]
- irreversible Mechanismen
  - vermehrte Splice-Varianten
  - fehlende Ligandenbindungsdomäne → keine Liganden zur Aktivierung des AR mehr notwendig
  - Gain-of-Function-Mutationen [26]

# Einfluss der Therapie

Welche Resistenzenmechanismen aktiviert werden, scheint maßgeblich vom gewählten Therapeutikum abzuhängen,

- z.B. hochaffine Antiandrogene (Enzalutamid) bei Gain-of-Function-Mutationen
- Antiandrogen-Withdrawal-Effect bei Androgendeprivation und Androgenrezeptorsignal-Transduktion [16]

# mCRPC: antihormonelle Therapiemöglichkeiten



**Abb. 3** Mögliche Resistenzmechanismen unter CYP17A1-Inhibition (oben) bzw. Inhibition des Androgenrezeptors (unten) in Addition zur Kastration (LHRHa) beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC).

# Konsequenzen

- Beginn der Therapie mit Androgendeprivation, Wirkungsmechanismus voll auschöpfen, bis Resistenzen auf mRNA- und Proteinebene entstehen (sind reversibel!)
- danach intermittierende Androgenblockade mit **Abirateronacetat** (Hemmung der Signalkaskade) [27,28]
- nach Absetzen Withdrawal-Effect.  
Vorteil: Verzögerung des Therapieversagens
- danach **Enzalutamid + LH-RH-A**
- nach Therapieversagen Weiterführung der Androgendeprivation + **Testosteron** bis zum Progress
- danach wieder **Abirateronacetat** oder **Enzalutamid**

# Ziel

Herauszögern der Tumorprogression

Verbesserung der Lebensqualität

# Quelle: Thelen P et al. Aktuelle Urologie 2016;47:79-85

## Literatur

- 1 Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 315–324
- 2 Roy AK, Tyagi RK, Song CS et al. Androgen receptor: structural domains and functional dynamics after ligand-receptor interaction. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 44–57
- 3 Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004; 25: 276–308
- 4 Lu S, Jenster G, Epner DE. Androgen induction of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene: role of androgen receptor and transcription factor Sp1 complex. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 753–760
- 5 Aggarwal R, Zhang T, Small EJ et al. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 719–726
- 6 European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015. Im Internet: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer> Stand: 14.10.2015
- 7 Manni A, Bartholomew M, Caplan R et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1456–1466
- 8 Pinski J, Xiong S, Wang Q et al. Effect of luteinizing hormone on the steroidogenic pathway in prostate cancer. *Prostate* 2011; 71: 892–898
- 9 Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33–39
- 10 Mostaghel EA, Plymate SR, Montgomery B. Molecular pathways: targeting resistance in the androgen receptor for therapeutic benefit. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 791–798
- 11 Joseph JD, Lu N, Qian J et al. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 2013; 3: 1020–1029
- 12 Korpal M, Korn JM, Gao X et al. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). *Cancer Discov* 2013; 3: 1030–1043
- 13 Balbas MD, Evans MJ, Hosfield DJ et al. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *Elife* 2013; 2: e00499
- 14 Azad AA, Volik SV, Wyatt AW et al. Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2315–2324
- 15 Josan JS, Katzenellenbogen JA. Designer antiandrogens join the race against drug resistance. *Elife* 2013; 2: e00692
- 16 Lorente D, Mateo J, Zafeiriou Z et al. Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 37–47
- 17 Yu Z, Chen S, Sowalsky AG et al. Rapid induction of androgen receptor splice variants by androgen deprivation in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1590–1600
- 18 Liu LL, Xie N, Sun S et al. Mechanisms of the androgen receptor splicing in prostate cancer cells. *Oncogene* 2014; 33: 3140–3150
- 19 Antonarakis ES, Lu C, Luber B et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015; 1: 582–591
- 20 Liu C, Lou W, Zhu Y et al. Intracrine Androgens and AKR1C3 Activation Confer Resistance to Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 1413–1422
- 21 Bremmer F, Jarry H, Strauß A et al. Increased expression of CYP17A1 indicates an effective targeting of the androgen receptor axis in castration resistant prostate cancer (CRPC). *Springerplus* 2014; 3: 574
- 22 Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5913–5925
- 23 Cheng J, Wu Y, Mohler JL et al. The transcriptomics of de novo androgen biosynthesis in prostate cancer cells following androgen reduction. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 1033–1042
- 24 Efstathiou E, Titus MA, Tsavachidou D et al. MDV3100 effects on androgen receptor (AR) signaling and bone marrow testosterone concentration modulation: a preliminary report. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: 4501
- 25 Efstathiou E, Titus M, Wen S et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 53–60
- 26 Azad AA, Volik SV, Wyatt AW et al. Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2315–2324
- 27 Bournakis E, Kostouros E, Soupos N et al. Abiraterone Acetate withdrawal in selected m CRPC patients. The European Cancer Congress (ECC). Abst 2015; 2559 (Poster Session)
- 28 Schweizer MT, Antonarakis ES, Wang H et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci Transl Med* 2015; 7: 269ra2
- 29 RE-sensitizing. With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistant (The RESTORE Study). (Restore) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02090114>