



Pfizer Forschungspreis 2008 (Teil 2)

Knochenmetastasen: Prostatakrebs zerstört die Bremse der Knochenbildung

Für neue Erkenntnisse über die ossäre Metastasenbildung bei Prostatakrebs erhielt Dr. med. Cyrill Rentsch, Bern, einen der neun Forschungspreise, die das Unternehmen Pfizer in diesem Jahr zum 17. Mal an junge Wissenschaftler für herausragende Arbeiten vergab. Das Team um Rentsch fand heraus, dass speziell die fehlende Produktion des Hemmstoffes Noggin verantwortlich für die speziellen Mechanismen der Knochenmetastasenbildung bei Prostatakrebs sei. Das Resultat revolutioniert die bisherige Meinung und ist wegweisend für neue spezifische Therapieansätze.

Anders als bei anderen Krebsarten entstehen Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom durch überschüssiges Knochenwachstum. Die Wechselwirkung der Tumorzellen mit dem Knochenumbau führt beim Prostatakrebs meist zu einer lokalen Reaktion mit überschüssiger Knochenbildung (Osteosklerose), beim Brustkrebs dagegen zu einem lokalisierten Knochenschwund (Osteolyse). Die Erforschung der Wechselwirkung zwischen Krebs und Knochen, ist daher im Hinblick auf neue Therapieoptionen von grosser Wichtigkeit.

Ursachen für die überschüssige Knochenbildung

Bisher war man der Meinung, dass Krebszellen beim Prostatakrebs Faktoren produzieren, die direkt die überschüssigen Knochenbildung stimulieren. Untersuchungen an Menschen mit überschüssiger Knochenbildung zeigen jedoch, dass dafür ein Mangel an Gegenspielern eine Rolle spielen. Das Team um Rentsch hat deshalb die Expression dieser Gegenspieler zusammen mit bekannten knochenregulierenden Faktoren, die zu osteosklerotischen und osteolytischen Knochenmetastasen führen im Prostata- und Brustkrebszelllinien untersucht.

Im Tiermodell zeigte sich, dass die Osteosklerose mit der fehlenden Produktion der Gegenspieler Bone morphogenetic protein (BMP)-Antagonist Noggin und WNT-Antago-

nist Dickkopf-1 (DKK-1) korreliert. Weiter fehlen zur Ausbildung der Osteosklerose wichtige der initial genannten Faktoren, die einen Knochenabbau begünstigen würden (parathormone related peptide, colony stimulating factor-1 und Interleukin 8). Im Gegensatz dazu produzieren die Krebszelllinien, die zu einer lokalen Osteolyse führen, die genannten Gegenspieler (Noggin und DKK-1) und zumindest einen der Faktoren, die die Osteolyse begünstigen.

Neuer Ansatz: induzierte Produktion des fehlenden Noggins

Aufgrund der fehlenden Produktion des BMP-Gegenspielers Noggin in osteosklerotischen Krebszellen hat das Team um Rentsch eine humane Prostatakrebszelllinie, die im Tiermodell zu einer Osteosklerose führt, gezwungen, diesen Gegenspieler wieder zu produzieren. Die Noggin-produzierenden Krebszellen wurden anschliessend in Unterschenkelknochen von nackten Mäusen implantiert. Die Messung der Knochenreaktion ergab, dass die überschüssige, osteosklerotische Knochenbildung durch Noggin auf ein normales Niveau reduziert werden kann. Zusätzlich ergab sich im Vergleich zu Kontrolltieren ein Rückgang der knochenauflösenden Zellen.

Die Arbeit des Berner Teams zeigt einen neuen Mechanismus der Entstehung von osteosklerotischen Knochenmetastasen auf. Zwingt man diese Krebszellen zur Produktion des fehlenden Noggins, ergibt sich einerseits eine Reduktion der überschüssigen Knochenbildung auf normales Ni-

veau, andererseits reduziert sich die Anzahl knochenauflösender Zellen am Ort der Metastasierung. Dieser duale Effekt von Noggin könnte, wie bei den Bisphosphonaten, zu einem verminderten Auftreten von Knochenfrakturen bei betroffenen Patienten führen. Zudem gibt es Hinweise aus anderen Studien, dass Noggin das Krebszellwachstum direkt hemmt. Die Antagonisierung spezifischer BMPs stellt daher eine neue Strategie in der Behandlung von osteosklerotischen Knochenmetastasen dar.

Forschungsarbeit:
R. Schwaninger, C.A. Rentsch, et al.: Lack of noggin expression by cancer cells is a determinant of the osteoblast response in bone metastases. *Am. J. Pathol.* 170: 160-175 (2007)

Weitere Informationen:
Dr. med. Cyrill Rentsch, MD-PhD
Urologische Universitätsklinik
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: cyrill.rentsch@dkf.unibe.ch



Dr. med. Cyrill A. Rentsch, Urologische Universitätsklinik, Inselspital Bern, hier als Operateur, erforscht die Entstehung von Knochenmetastasen