

## TMPRSS2-ERG Genfusionen korrelieren mit jungem Patientenalter in Low-grade-Prostatakarzinomen

**Autoren: Steurer S, Mayer PS, Adam M, Krohn A, Koop C, Ospina-Klinck D, Tehrani AA, Simon R, Tennstedt P, Graefen M, Wittmer C, Brors B, Plass C, Korbel J, Weischenfeldt J, Sauter G, Huland H, Tsourlakis MC, Minner S, Schlomm T, European Urology 07/2014**

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thorsten Schlomm

### Hintergrund

Die TMPRSS2-ERG Genfusion ist die häufigste bekannte genetische Veränderung beim Prostatakarzinom. Ihre Bedeutung für die Biologie dieser Erkrankung wird bisher nur in Ansätzen verstanden.

Letztes Jahr konnte unsere Arbeitsgruppe mithilfe der Next Generation Gensequenzierung in einem kleinen Patientenkollektiv zeigen, dass die TMPRSS2-ERG Genfusion eine deutliche Altersabhängigkeit zeigt. So konnten wir diese Genveränderungen bei ca. 90% der sehr jungen Patienten, jedoch lediglich bei 30% der über 70jährigen Patienten feststellen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass für die gehäufte Vermehrung dieser androgen-abhängigen Veränderungen aller Wahrscheinlichkeit nach der höhere Testosteronspiegel bei jüngeren Männern verantwortlich ist.

In der aktuellen Studie haben wir die Untersuchung der TMPRSS2-ERG Fusion auf über 11.000 Patienten ausgeweitet und auch weitere, häufig auftretende genetische Veränderungen, wie DNA-Verluste (Deletionen) an den Genorten PTEN, 6q15 und 5q21 im Zusammenhang mit TMPRSS-ERG untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die vorher beschriebene Altersabhängigkeit auf die Untergruppe der gut differenzierten (Gleason Grad 3) Karzinome beschränkt ist, während in fortgeschrittenen (Gleason 4 oder 5) Prostatakarzinomen dieser Zusammenhang nicht zu beobachten ist. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass im Gegensatz zur ERG-Fusion die oben genannten Deletionen mit einem erhöhten Patientenalter korrelieren. Dieser Zusammenhang ist jedoch im Falle der 5q und 6q Deletion auf die Gruppe der ERG-negativen Tumoren und im Falle der PTEN Deletion auf die Untergruppe der ERG-positiven Tumoren beschränkt. Diese Daten weisen auf eine Anreicherung der Androgen-unabhängigen Deletionen im höheren Alter hin, wobei bestimmte Deletionen (wie PTEN) besonders vom einem ERG-positiven molekularen Umfeld zu profitieren scheinen.

Der von uns beschriebene Zusammenhang zwischen der ERG-Fusion sowohl mit low-grade Tumoren als auch mit jungem Patientenalter liefert eine mechanistische Erklärung für die klinische Beobachtung, dass junge Patienten häufiger low-grade Tumoren aufweisen als ältere. Zudem untermauern unsere Daten die Hypothese, dass low-grade und high-grade Tumoren durch unterschiedliche molekulare Mechanismen entstehen.

### Kommentar

Die TMPRSS-ERG Fusion wurde vor fast 10 Jahren das erste Mal identifiziert. Mittlerweile zeigen zahlreiche Studien, dass sie bei ca. 50% der Prostatakarzinome zu finden ist. Bei der TMPRSS-ERG Fusion kommt es durch einen definierten Bruch auf Chromosom 21 zur Verschmelzung des androgen-abhängigen Gens TMPRSS2 und des Transkriptionsfaktors ERG, welcher normalerweise nur im Embryonalstadium aktiv ist und beim Erwachsenen inaktiviert vorliegt. Mittlerweile wissen wir durch funktionelle Studien, dass die permanente Aktivierung von Androgen-Rezeptor-abhängigen genetischen Programmen zu den DNA-Brüchen führt, die

letztendlich die Fusion des ERG und des TMPRSS2-Gens verursachen. Aus diesen Studien ist auch bekannt, dass je mehr Testosteron auf die Zelle einwirkt, desto höher das Risiko für das Auftreten dieser Brüche ist.

In unserer Publikation vom letzten Jahr (Weischenfeldt J. et al., Cancer Cell 2013) konnten wir durch funktionelle Analysen beweisen, dass die TMPRSS-ERG Fusion parallel mit der Androgenrezeptordichte in der Zelle korreliert. Das aus dieser Arbeit resultierende Modell zeigt, dass bei Männern mit hoher Androgenaktivität rein statistisch häufiger Genfusionen mit androgen-regulierten Genen entstehen. Parallel konnten wir zeigen, dass andere nicht androgen-abhängige genomische Veränderungen, wie Deletionen in nicht androgen-kodierten Genen, wie z. B. das PTEN-Gen, bei älteren Patienten wesentlich häufiger vorkommen. Das ist ein schon lang bekanntes Phänomen der Akkumulation von genetischen Veränderungen mit dem Alter, was auch erklärt, warum das Risiko an einer Krebserkrankung zu erkranken mit dem Alter deutlich ansteigt. Andere Studien lassen vermuten, dass ca. pro Lebensdekade eine relevante genetische Veränderung in einer Zelle akkumulieren kann.

Als Fazit unserer Studie vom letzten Jahr haben wir gezogen, dass es zwei unterschiedliche Entstehungsmechanismen des Prostatakarzinoms gibt. Zum einen den androgen-abhängigen Typ, wo durch eine sehr klein umschriebene Veränderung, wie z. B. der TMPRSS-ERG Fusion, ein tumorrelevantes Gen unter Androgenkontrolle gerät sowie den sogenannten „accumulation type“, wo viele verschiedene genetische Veränderungen akkumulieren und dann letztendlich zum Tumor führen.

In der aktuellen Studie haben wir dieses Modell an einer sehr hohen Anzahl von über 11.000 Patienten ausführlich getestet und konnten ein noch genaueres Bild der Altersabhängigkeit von genomischen Veränderungen erzielen.

Erstaunlicherweise beschränkt sich die Altersabhängigkeit der TMPRSS-ERG Fusion lediglich auf die gut differenzierten Gleason 3 Tumore und kann in den Gleason 4 oder 5 Tumoren nicht mehr nachgewiesen werden. Das weist darauf hin, dass die TMPRSS2-ERG Fusion eher zu gut differenzierten Tumoren führt, was auch dadurch erklärt werden kann, dass der physiologische Androgeneffekt der Zelle bei der Tumorentstehung und –progression aufrechterhalten wird und die TMPRSS2-ERG-charakterisierte Zelle ein zelluläres Profil aufweist, welches dem einer normalen Prostatazelle ähnlicher (differenzierter) ist als Tumorzellen, die durch einen nicht androgen-abhängigen Mechanismus entstanden sind.

Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, haben wir zusätzlich drei häufige genetische Veränderungen beim Prostatakarzinom (Deletionen der Gene CHD1 (5q21), MAP3K7 (6q15) sowie PTEN) untersucht. Wenn man alle drei Veränderungen zusammen betrachtet, zeigt sich eine deutliche Akkumulation dieser androgen-unabhängigen Deletionen mit höherem Patientenalter. Wenn man diese Veränderungen jedoch einzeln betrachtet, fällt auf, dass die Gene CHD1 und MAP3K7 eine Altersassoziation ausschließlich in ERG-negativen Tumoren und die PTEN-Deletion nur bei ERG-positiven Tumoren zeigen.

Um die klinische Relevanz dieser Veränderungen zu untersuchen, haben wir univariate und multivariate statistische Tests angewendet, um spezifische Kombinationen der ERG-Fusionen und der genannten Deletionen zu untersuchen. Diese Analysen konnten unsere früheren Ergebnisse bestätigen, dass die TMPRSS2-ERG Fusion für sich alleine genommen keine prognostische Relevanz darstellt. Prognostische Unterschiede in den verschiedenen ERG-Gruppen ergeben sich erst durch das Auftreten weiterer genetischer Veränderungen, wie z. B. Deletionen, welche dann den prognostisch relevanten Faktor darstellen. Diese Daten sind konsistent mit dem Konzept, dass bei dem Prostatakarzinom molekulare Veränderungen während der Lebenszeit des Tumors akkumulieren und dass diese Veränderungen ein bestimmtes „micro-environment“ benötigen. So haben z.B. in-vivo Maus-Modelle gezeigt, dass die TMPRSS2-ERG Fusion kooperativ mit der PTEN-Deletion invasives Tumorwachstum begünstigt.

Somit unterstützen unsere Daten auch das Konzept vom definierten molekularen Subgruppen von Prostatakarzinomen wie z.B. ERG-positiven Tumoren mit PTEN Deletion oder ERG-negativen mit 6q oder 5q Deletion.

## Fazit

Zusammengefasst konnten unsere Studien ein Modell aufzeigen, in dem Prostatakarzinome entweder androgen-abhängig oder –unabhängig entstehen. Abhängig vom Entstehungsweg werden die molekularen Weichen für die weitere Entwicklung des Tumors gestellt. So entstehen zwar TMPRSS-ERG-positive androgen-abhängige Tumore primär als low-grade-Karzinome, jedoch begünstigt die ERG-Fusion die Selektion sekundärer genomischer Veränderungen (wie z. B. der PTEN-Deletion). Diese sekundären Veränderungen sind maßgeblich für den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung, einschließlich der Progression vom low-grade zum high-risk-Karzinom verantwortlich.

Insgesamt stellen diese Daten einen weiteren Schritt zum Verständnis der Entstehungsbiologie und der Progression des Prostatakarzinoms dar und unterstützen unsere Bestrebungen zur Entwicklung einer molekularen Klassifizierung des Prostatakarzinoms. So ist zu erwarten, dass unterschiedliche molekulare Subgruppen in Zukunft schnell durch routinemäßig durchgeführte Sequenzierung von Tumorbiopsien unterschieden werden können. Die Kenntnis der „molekularen Subgruppe“ wird in Zukunft möglicherweise eine bessere Stratifizierung des Prostatakarzinoms in die klinisch indolenten und klinisch relevanten Tumoren ermöglichen. Hierdurch könnte eine Ausweitung des Active Surveillance-Konzeptes ermöglicht und somit das Risiko einer Übertherapie, gerade bei älteren Patienten, verringert werden.

---

Martini-Klinik am UKE GmbH  
Martinstraße 52  
20246 Hamburg

Telefonnummer: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315

Faxnummer: +49 (0)40 7410-51323

E-Mail: [info@martini-klinik.de](mailto:info@martini-klinik.de)

[www.martini-klinik.de](http://www.martini-klinik.de)