

Pathologie 2016 · 37 (Suppl 2):S173–S174
 DOI 10.1007/s00292-016-0215-3
 Online publiziert: 14. September 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



J. Pencik

Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

STAT3-reguliertes ARF hemmt Metastasierung von Prostatakrebs

Prostatakrebs (PK) ist der zweithäufigste Tumor bei Männern. Die Mehrheit der Patienten unterzieht sich einer Therapie mit häufig drastischen Nebenwirkungen, wie z. B. Inkontinenz und/oder Impotenz. Bei einer großen Mehrheit der Patienten wäre die Operation nicht notwendig, da PK langsam wachsen und sehr oft eine gute Gesamtprognose haben. Gegenwärtig gibt es allerdings keinen zuverlässigen Test, der zwischen aggressiven und nichtaggressiven Tumoren unterscheiden kann. In dieser Publikation identifizieren wir STAT3 und p14^{ARF} als neue Marker, welche den Gleason-Score als Goldstandard bzgl. der Vorhersage eines schlechten Verlaufs von PK über treffen können.

Erstaunlicherweise fanden wir, dass die IL-6/STAT3-Signalkaskade den Verlust von Phosphatase-and-tensin-homolog (PTEN)-induzierter Seneszenz via ARF vermittelt (Abb. 1). Weiter konnten wir erstmalig ARF als direktes Target-Gen von STAT3 identifizieren. Mithilfe prostataspezifischer Mausmodelle zeigten wir, dass der genetische Verlust von STAT3 zu aggressiven und metastasierenden PK führt. Dies kann mit der fehlenden STAT3-induzierten Unterdrückung von ARF erklärt werden. Diese Ergebnisse sind äußerst wichtig, da STAT3 in diesem Kontext als Onkogen bekannt ist. STAT3 wird hauptsächlich vom Zytokin IL-6 aktiviert. Wir konnten zeigen, dass auch die genetische Deletion von IL-6 im Mausmodell zu

aggressiveren PTEN-defizienten Prostatatumoren führt. Zusätzlich führte die In-vivo-Inhibierung von JAK1/JAK2-Ruxolitinib zu vergrößertem Wachstum und reduzierter STAT3/p14^{ARF}-Expression humaner Prostatakrebszellen in Xenograft-Modellsystemen.

Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist von äußerster Wichtigkeit, da wir anhand der Analyse von über 200 Patientenproben zeigen konnten, dass der Verlust der STAT3- oder p14^{ARF}-Expression mit einer schlechteren Überlebensrate korreliert. Daher konnten wir beide Faktoren als neue prognostische Marker identifizieren.

Zusätzlich korrelierte der Verlust der STAT3- oder p14^{ARF}-Expression signifikant mit einem erhöhten Gleason-Score, verfrühtem biochemischem Wiederauf-

treten sowie verstärkter Metastasierung. Weiter zeigen wir Mutationen in primären Prostatatumoren und, noch häufiger, genetische Verluste von STAT3 und ARF in metastasierenden Prostatatumoren.

Zusammenfassend kann die Analyse von STAT3- und ARF-Expression in Tumoren Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen aufteilen, was eine aktive Überwachung des Krankheitsverlaufs ermöglicht. Diese Ergebnisse sind nicht nur wichtig für das klinische Management von Prostatakrebspatienten, sondern auch für andere Tumorarten. Dadurch können die behandelnden Ärzte früher entscheiden, welche weiteren Therapieschritte notwendig sind.

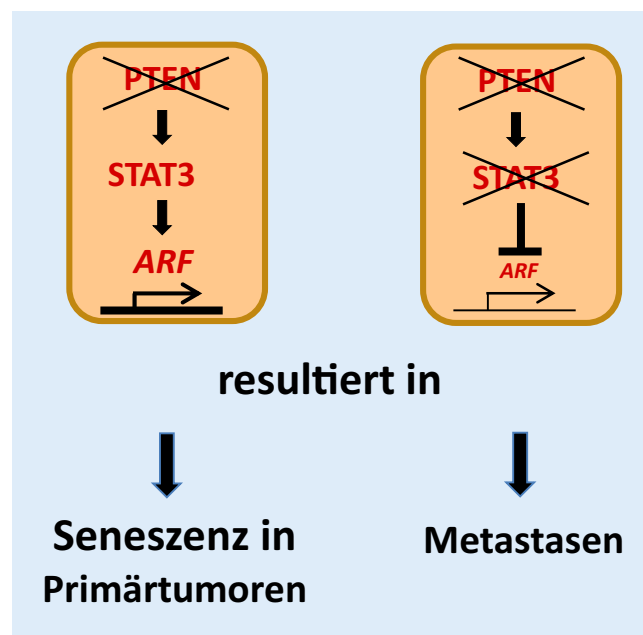


Abb. 1 ◀ Der Verlust des STAT3-ARF-Signalwegs fördert die Metastasierung von Prostatakrebs

Dieser Beitrag basiert auf der Originalpublikation Pencik J, Schleder M, Gruber W et al (2015) STAT3 regulated ARF suppresses prostate cancer metastasis. Nat Commun 6:7736

Korrespondenzadresse

Dr. J. Pencik

Medizinische Universität Wien
Spitalgasse 23, 1090 Wien, Österreich
jan.pencik@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Pencik gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle angewandten Verfahren stehen im Einklang mit den ethischen Normen der verantwortlichen Kommission für Forschung am Menschen (institutionell und national) und mit der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Fassung von 2008. Alle Patienten wurden erst nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Hiermit bestätige ich als korrespondierender Autor, dass alle nationalen Richtlinien zur Haltung und zum Umgang mit Labortieren eingehalten wurden und die notwendigen Zustimmungen der zuständigen Behörden vorliegen.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.