

# Warum scheitert die Antihormontherapie bei fortgeschrittenem Prostatakrebs?

A. C. B. Cato, L. Shatkina, A. Nestl, ITG; S. Mink, G2M Cancer Drugs AG

## Einleitung

In den letzten Jahren hat die Diagnose „Prostatakrebs“ in der westlichen Welt beständig zugenommen. Heute stellt das Prostatakarzinom die zweithäufigste, zum Tode führende Krebsart bei Männern dar [1]. Die Anfangstherapie besteht gewöhnlich in einer Entfernung der Prostata oder einer Bestrahlung, um die entarteten Zellen zu entfernen, die sich immer noch eingekapselt in der Prostata befinden. Während solche, lediglich auf die Prostata beschränkten Tumore durch eine Operation erfolgreich behandelt werden können, ist das fortgeschrittene oder metastasierende Prostatakarzinom nur durch eine lindernde Hormontherapie zu behandeln. Diese Behandlung basiert auf der seit 1941 bestehenden Erkenntnis, dass die Reduzierung der im Blut zirkulierenden Testosteronmenge die Krankheitssymptome bei Prostatakrebspatienten abschwächt [2]. Ursprünglich wurde diese Verringerung der Testosteronmenge durch eine operative Kastration erreicht (beidseitige Entfernung der Hoden). Später wurden andere, chemische Arten der Kastration eingeführt, die keine Operation erforderlich machten. So kam es zum Einsatz von Diethylstilbesterol oder Östrogenen, um über den Hypothalamus die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) in der Hypophyse zu verhindern [3]. Das luteinisierende Hormon regt beim Mann die Bildung von Testosteron in den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens an. Diese Behandlung hatte allerdings gravierende Nebenwirkungen; in erster Linie ein erhöh-

tes Risiko für Thrombosen und Infarkte [4, 5]. Daher setzte man später Peptide als verträglichere Mittel zur chemischen Kastration ein. Ähnlich wie die operative, blockiert die chemische Kastration aber nur die Ausschüttung von Testosteron im Hoden; sie verhindert jedoch nicht die Ausschüttung von Dehydroepiandrosteron oder Dehydroepiandrosteron-sulphat in der Nebenniere [6].

Bis zu 40% des Dihydrotestosterons in der Prostata kommt aber aus den Nebennieren. Dies bedeutet, dass eine kombinierte Therapie eingesetzt werden muss, um die Aktivität der männlichen Geschlechtshormone, die auch Androgene genannt werden, vollständig zu hemmen. Dieses Konzept einer totalen

Blockade der Androgene beinhaltet die Kombination aus operativer oder chemischer Kastration mit Antiandrogenen [7]. Androgene binden normalerweise in der Zelle an ein spezialisiertes Protein, das ihre Wirkung vermittelt und Androgenrezeptor genannt wird. Antiandrogene sind Moleküle, die eine ähnliche Struktur haben wie die Androgene, ebenfalls an den Androgenrezeptor binden können aber die Aktivierung des Androgenrezeptors durch Androgene verhindern. Dies bedeutet, dass die Androgenwirkung nicht weitervermittelt werden kann.

Die heute verfügbaren Antiandrogene sind Cyproteronacetat (CPA), Hydroxyflutamid, Nilutamid und Bicalutamid (Casodex) (Abb. 1). Diese hemmen die Aktivität al-

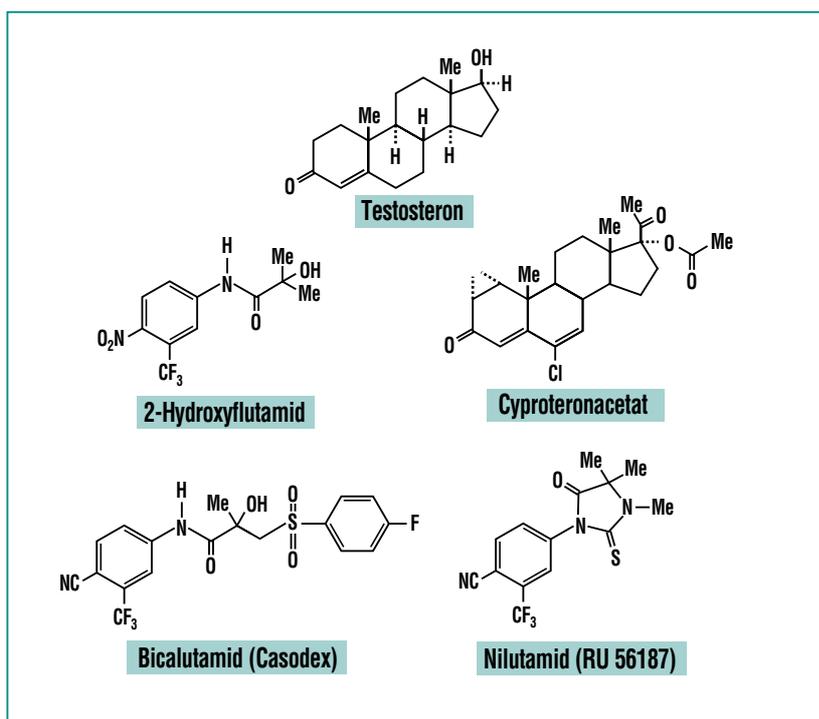


Abb. 1: Darstellung der Struktur des Androgens Testosteron und der steroidalen (CPA) und nicht steroidalen Antiandrogene (Casodex, Hydroxyflutamid und Nilutamid).

ler Androgene im ganzen Körper und gehen in ihrer Wirkung deshalb über operative und chemische Kastration hinaus, welche die Androgene aus der Nebenniere nicht erreicht [8]. Allerdings kann die Hormontherapie den fortgeschrittenen Prostatakrebs nicht heilen. Die Behandlung bewirkt zunächst eine antiandrogenabhängige Hemmung des Tumorzellwachstums. Nach durchschnittlich zwei Jahren können die Antiandrogene aber das Wachstum der Tumorzellen aus unzureichend verstandenen Gründen nicht mehr bremsen [9]. Die Erforschung der Ursache dieser Unempfindlichkeit von Prostata-tumoren gegenüber der Antiandrogen-therapie stellt heutzutage eine der Herausforderungen der Krebsforschung dar. Dies ist auch einer der Schwerpunkte un-

serer Forschungsgruppe am Institut für Toxikologie und Genetik.

### Ursachen für das Scheitern der Antihormontherapie

Es gibt mindestens vier Erklärungen für das Scheitern der Antihormontherapie bei fortgeschrittenem Prostatakrebs, die alle zu der Insensitivität gegenüber der Antiandrogen-therapie beitragen könnten (Abb. 2):

1. Mutationen im Androgenrezeptor, die das Verhalten dieses Proteins gegenüber Antiandrogenen verändern
2. Eine von Androgenen unabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors
3. Eine neue Wirkungsweise des Androgenrezeptors, welche

nicht der klassischen entspricht und nicht durch Antiandrogene gehemmt werden kann

4. Eine Veränderung der Wirkungsweise des Rezeptors durch assoziierte Proteine, die seine Aktivität modulieren

### Mutationen des Androgenrezeptors bei Prostatakrebs

Der Androgenrezeptor befindet sich im Zytoplasma der Androgen-Zielzellen in einem inaktiven Zustand. Wenn Androgene im Blutkreislauf vorhanden sind, können sie wie alle Steroidhormone problemlos die Zellmembran durchdringen und im Zytoplasma an den Androgenrezeptor binden. Diese Bindung bewirkt, dass der Androgenrezeptor aus

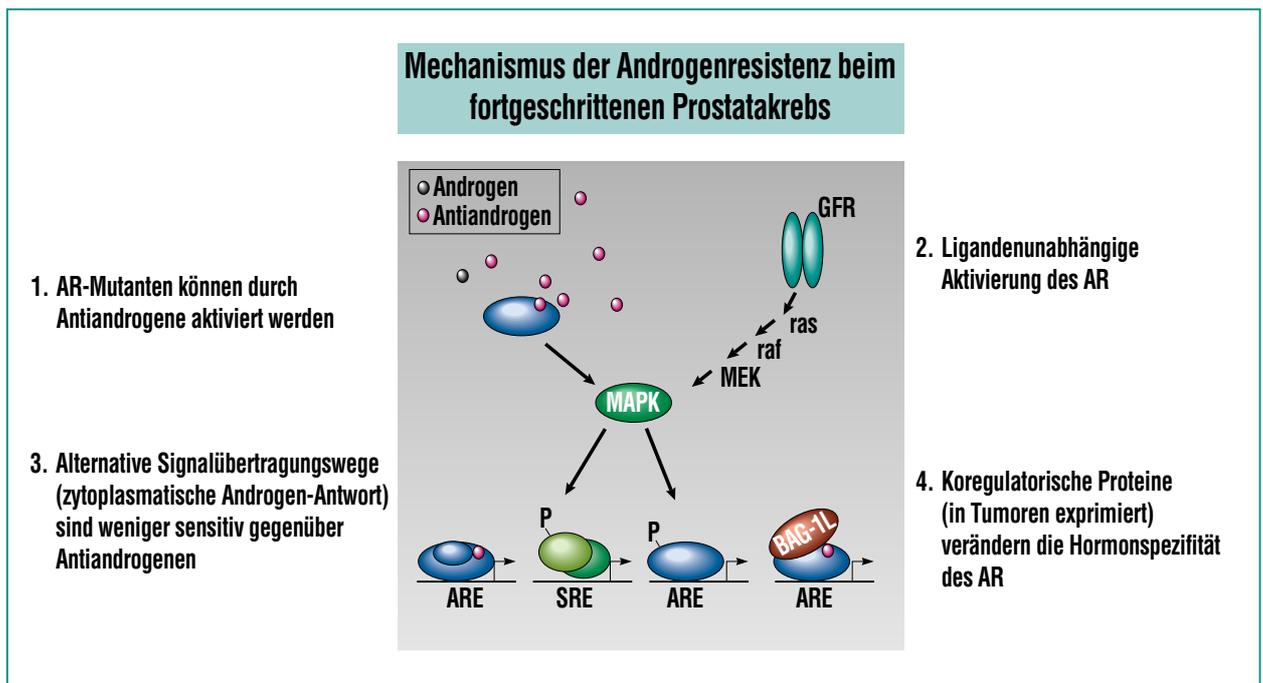


Abb. 2: Schematische Darstellung der Signaltransduktionswege des Androgenrezeptors, welche möglicherweise an der Entwicklung der Androgeninsensitivität bei der Antiandrogen-Behandlung beim fortgeschrittenen Prostatakrebs beteiligt sind.

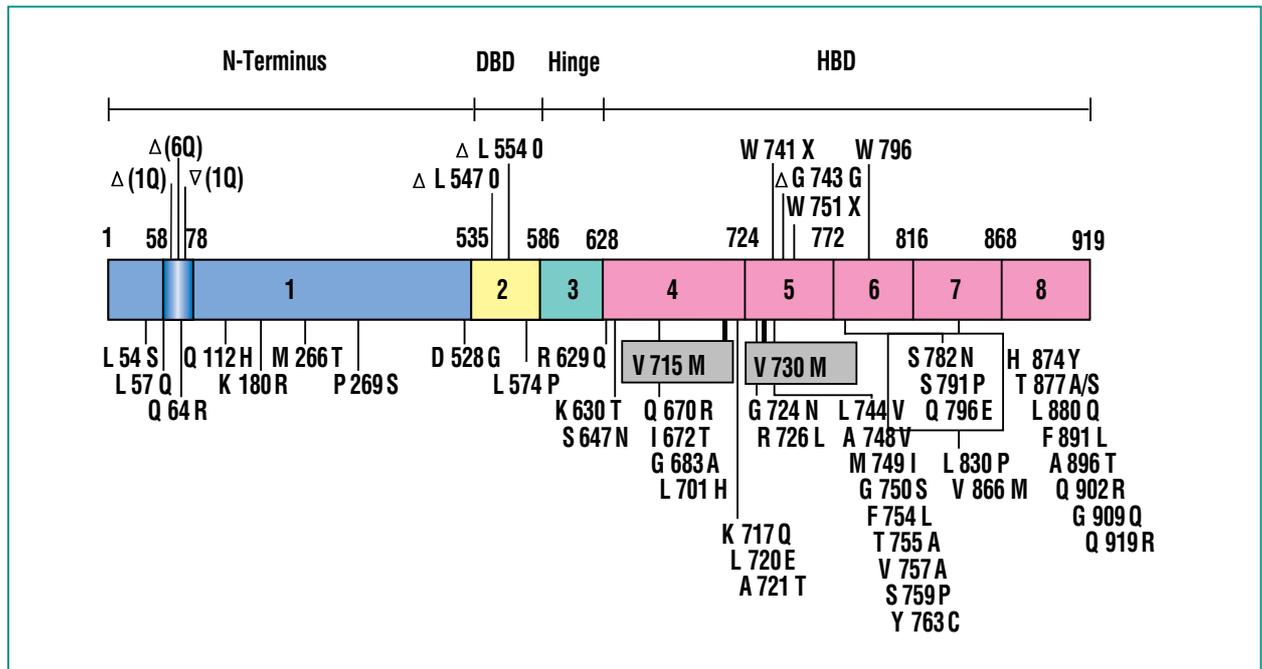
dem Zytoplasma in den Zellkern transportiert wird. Dort bindet er an das Erbmaterial DNA und aktiviert die Ablese bestimmter Gene [10]. Antiandrogene binden ebenfalls an den Rezeptor und verhindern dadurch seine Aktivierung durch seinen eigentlichen Bindungspartner (Liganden). Ausgehend davon nahm man an, dass die Menge des Androgenrezeptors bei Fortschreiten des Prostatakarzinoms erniedrigt wird und das Wachstum der Tumorzellen nicht mehr durch den Rezeptor gesteuert werden kann. Immunologische Analysen von Gewebeschnitten haben aber gezeigt, dass der Androgenrezeptor in allen Stadien des Prostatakarzinoms vorhanden ist [11]. Dies deutet darauf hin, dass die Insensitivität gegenüber der Antiandrogentherapie nicht in einem Verlust des Rezeptors begründet sein kann. Genetische Studien haben gezeigt, dass 30% aller hormoninsensitiven Prostatakarzinome sogar mehrere Gene für den Androgenrezeptor enthalten. Dies war in den Ausgangstumoren vor der Antihormontherapie noch nicht der Fall [12, 13]. Die Vervielfachung der Gene ist möglicherweise das Ergebnis einer Selektion von Tumorzellen, die besonders viel Androgenrezeptor enthalten und auch bei sehr geringen, aber trotzdem noch wirksamen Androgenmengen wachsen können.

Eine weitere Anpassung an eine Umgebung mit geringer Androgenmenge stellen Mutationen im Androgenrezeptor dar, die es erlauben, die normale Wachstumsregulation durch Androgene zu umgehen. Bei diesen Mutationen

handelt es sich normalerweise um den Austausch von einzelnen Aminosäuren. Dies erniedrigt die Spezifität der Ligandenbindung und erlaubt die Aktivierung des Rezeptors durch verschiedene, nicht androgene Steroide und sogar durch Antiandrogene. Generell kann man sagen, dass die Häufigkeit von Androgenrezeptor-Mutationen in Tumoren nach der Antihormontherapie gegenüber primären Tumoren vor der Therapie signifikant erhöht ist. Dies bedeutet nicht, dass die Therapie die Mutationsrate erhöht sondern, dass solche Zellen einen Selektionsvorteil haben, die eine Mutation im Androgenrezeptor-Gen tragen. Mutationen spielen deshalb höchstwahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Insensitivität gegenüber Antiandrogenen.

Die erste Mutation dieses Typs, die bei einem Patienten identifiziert wurde, war eine Mutation im Androgenrezeptor-Gen, die zu einem Austausch der Aminosäure Threonin gegen Alanin an der Position 877 (T877A) des Androgenrezeptor-Proteins führt [14]. Molekulare Studien haben gezeigt, dass Progesteron, Östrogene und Antiandrogene an diesen mutierten Rezeptor binden, ihn aktivieren und das Wachstum der ihn enthaltenden Tumorzellen stimulieren. Kristallographische Untersuchungen der Ligandenbindungsdomäne des Wildtyp-Rezeptors, d.h. des normalen Androgenrezeptors und seiner T877A-Variante zeigten, dass durch die Mutation die Tasche, welche das Hormon aufnimmt, derart verändert wird, dass nun auch Progesteron, Östrogene

und Antiandrogene hineinpassen [15]. Prostatakarzinomzellen, die im Androgenrezeptor zusätzlich zu der T877A-Mutation die Mutation L701H (Austausch der Aminosäure Leucin gegen Histidin an der Position 701) tragen, können sogar durch Glukokortikoide wie Cortisol aktiviert werden [16]. Da die zirkulierende Menge an Glukokortikoiden relativ hoch ist, wird dieser mutierte Rezeptor auch bei extrem niedrigen Androgenkonzentrationen aktiviert. Abb. 3 zeigt eine Zusammenfassung der Mutationen, die bisher in Androgenrezeptorgen von Prostatakrebspatienten gefunden wurden (<http://ww2.mcgill.ca/androgenb/prost.gif>). Die meisten dieser Mutationen sind noch nicht funktionell untersucht worden, so daß der Effekt, den sie auf das Fortschreiten des Prostatakarzinoms ausüben, noch unbekannt ist. Eine begrenzte Anzahl von Studien, darunter unsere in Kollaboration mit der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Innsbruck durchgeführten Untersuchungen an den mutierten Rezeptoren V715M und V730M, bestätigen eine breitere Steroidspezifität der veränderten Rezeptoren [17]. Anhand der hier beschriebenen Rolle der Mutationen im Androgenrezeptor beim androgeninsensitiven Prostatakarzinom, muss klargestellt werden, dass derartige Mutationen keineswegs alle Fälle von antiandrogenresistenten Prostatatumoren erklären können. Da nicht alle fortgeschrittenen Tumore Mutationen im Androgenrezeptorgen tragen, muss es andere Mechanismen geben, die zur Resistenz gegen die Antiandrogentherapie führen.



**Abb. 3:** Auflistung bekannter Mutationen des Androgenrezeptors, welche bei Prostatakrebspatienten gefunden wurden. Beschreibung der Nomenklatur dieser Mutationen: Der erste Buchstabe, dem eine Nummer folgt, bezeichnet die Aminosäure mit der entsprechenden Position in der Sequenz des Androgenrezeptors. Der letzte Buchstabe steht für den Aminosäureaustausch, welcher bei der Mutation stattgefunden hat. So bedeutet die Bezeichnung „L701H“, daß die Aminosäure Leucin an der Position 701 gegen die Aminosäure Histidin ausgetauscht wurde. Die umrandeten Mutationen wurden in unserem Labor analysiert [17]. Weitere Informationen sind über <http://ww2.mcgill.ca/androgenb/prost.gif> erhältlich.

### Die ligandenunabhängige Aktivierung des Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor ist ein Protein, das an DNA binden und die Ablesung (Transkription) von Genen regulieren kann. Solche Proteine bezeichnet man als Transkriptionsfaktoren. Wie andere Steroidrezeptoren ist der Androgenrezeptor ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor, der nur in Anwesenheit von Androgenen aktiv wird. Neuere Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass der Androgenrezeptor in bestimmten Fällen auch in Abwesenheit seines Liganden

(Androgen) als Transkriptionsfaktor wirken kann. Solche ligandenunabhängigen Aktivierungen sind für den sogenannten Wildtyp-Rezeptor, d.h. den normalen Androgenrezeptor, beschrieben worden; eine Veränderung des Rezeptorproteins stellt hierfür also keine Voraussetzung dar. Die Aktivierung erfolgt durch bestimmte Wachstumsfaktoren, wie den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (IGF, für englisch: insulin like growth factor), den Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) oder den Epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) [18]. Bei diesen Wachstumsfaktoren handelt es sich um Peptide, die an

spezialisierte membranständige Rezeptoren binden. Wie solche Wachstumsfaktorrezeptoren den Androgenrezeptor in Abwesenheit von Androgenen aktivieren können, ist im Detail noch nicht geklärt. Die Tatsache, dass die beschriebenen Wachstumsfaktoren über ihre Rezeptoren sogenannte MAP-Kinasen (für englisch: mitogen activated protein kinase) aktivieren, legt aber die Vermutung nahe, dass eine Phosphorylierung des Androgenrezeptors zu seiner Aktivierung führen könnte. Tatsächlich konnten Untersuchungen, die wir kürzlich in unserem Labor durchgeführt haben, zeigen, dass der

Androgenrezeptor ein Zielprotein für MAP-Kinasen ist. Zwei Serin-Seitenketten in dem Teil des Rezeptors, der für die Aktivierung von Genen verantwortlich ist, können durch die MAP-Kinase Erk-2 phosphoryliert werden. Die Mutation dieser Serin-Positionen hat *in vitro* einen Verlust der Phosphorylierbarkeit zur Folge und *in vivo* eine teilweise Hemmung der ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors durch Wachstumsfaktoren. Die Tatsache, daß die Mutationen die ligandenunabhängige Aktivierung aber nicht komplett blockieren können, läßt vermuten, dass der Signalweg, der von den Wachstumsfaktoren ausgeht, neben der Aktivierungsdomäne des Rezeptors noch andere Ziele hat. Dabei könnte es sich um mit dem Androgenrezeptor assoziierte Proteine handeln.

Zwei Eigenschaften der wachstumsfaktorvermittelten Aktivierung des Androgenrezeptors machen sie für die Erklärung der Androgeninsensitivität bei Prostatakrebs interessant. Zum einen werden einige Wachstumsfaktoren von fortgeschrittenen Prostatatumoren verstärkt produziert und zum anderen konnten wir bisher mit keinem der therapeutisch eingesetzten Antiandrogene die Aktivierung des Androgenrezeptors durch Wachstumsfaktoren hemmen. Dies deutet darauf hin, dass dieser weitere Mechanismus wahrscheinlich daran beteiligt sein könnte, dass fortgeschrittene Prostatatumore auch in Gegenwart von Antiandrogenen weiterwachsen können.

### Die zytoplasmatische Androgenantwort

Der Androgenrezeptor wird in der Literatur als ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor beschrieben, der seine Wirkung im Zellkern entfaltet, indem er an die regulatorischen Sequenzen bestimmter Gene bindet und deren Transkription aktiviert. In den letzten Jahren häufen sich aber die Indizien, dass ein hormonbeladener Androgenrezeptor bereits im Zytoplasma schon Signalwege aktiviert. Unsere eigenen Untersuchungen zeigen, daß Prostatakarzinomzellen bereits 2 min nach der Behandlung mit dem Androgen Dihydrotestosteron (DHT) eine Phosphorylierung der zytoplasmatischen MAP-Kinasen Erk-1 und Erk-2 zeigen [19]. Durch die Phosphorylierung werden diese Enzyme aktiviert, ihrerseits Phosphatreste auf andere Proteine zu übertragen. Diese Aktivierung ist aber nur von beschränkter Dauer, denn sie hält nur für etwa 60 min an. Sie setzt die Anwesenheit des Androgenrezeptors voraus und ist zelltypspezifisch, denn in anderen Zellen als Prostatakarzinomzellen kann diese Kinaseaktivierung nicht beobachtet werden. Da die Aktivität des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor erst Stunden nach Hormonbehandlung beobachtet werden kann, bezeichnen wir die Kinaseaktivierung wenige Minuten nach Hormongabe als schnelle Androgenantwort. Die Proteine Erk-1 und Erk-2 können die Zellteilung in Gang setzen. Daher ist es möglich, daß ihre Aktivierung durch Androgene zumindest zum Teil für die fördernde Wirkung von

Androgenen auf das Tumorstromwachstum verantwortlich ist. Überraschenderweise aktivieren auch verschiedene Antiandrogene wie Hydroxyflutamid oder Casodex ebenfalls Erk-1 und Erk-2; sie hemmen die Aktivierung von zytoplasmatischen Kinasen durch Dihydrotestosteron also nicht [19].

Es gibt aber Substanzen, welche die schnelle Androgenantwort hemmen können. Es handelt sich dabei um bekannte Hemmstoffe für zytoplasmatischen Kinasen. Substanzen, die alle Proteinsynthesevorgänge der Zelle blockieren, hemmen die schnelle Androgenantwort dagegen nicht. Dies spricht dafür, dass es sich bei der schnellen Androgenantwort um eine rein zytoplasmatische Wirkungsweise des Androgenrezeptors handelt, die keine neue Synthese von Proteinen benötigt. Dieser Befund wird unterstützt durch die Tatsache, dass in unserem Labor hergestellte Mutanten des Androgenrezeptors, die entweder rein zytoplasmatisch oder membranständig lokalisiert sind, ebenfalls zu einer hormonabhängigen Kinaseaktivierung fähig sind.

Es handelt sich hier also um eine neue, d.h. nicht klassische Wirkungsweise des Androgenrezeptors, die nicht durch eine Antiandrogenbehandlung zu hemmen ist und deshalb an der Entwicklung einer Androgeninsensitivität beteiligt sein könnte.

Der genaue Signalweg dieser zytoplasmatischen Androgenantwort ist noch nicht geklärt, ebenso sind die Zielproteine der Kinasekaskade unklar. Von den Ziel-

genen, die schlussendlich durch die zytoplasmatische Androgenantwort aktiviert werden, kennen wir bisher nur eines. Es handelt sich um das c-fos Gen [19], das auch durch viele andere wachstumsinduzierende Stimuli aktiviert wird.

Ein Zielprotein der Phosphorylierungskaskade könnte der Androgenrezeptor selbst sein. Über eine positive Rückkopplung könnte die zytoplasmatische Androgenantwort so eine ligandenunabhängige Genaktivierung durch den Androgenrezeptor vorbereiten.

Wie bereits dargestellt, beruht die ligandenunabhängige Wirkung des Androgenrezeptors nicht al-

lein auf einer Phosphorylierung des Rezeptors selbst, sondern schließt höchstwahrscheinlich mit dem Rezeptor assoziierte Proteine mit ein.

Solche koregulatorischen Proteine haben eine wichtige Funktion in der klassischen Wirkungsweise des Androgenrezeptors im Zellkern.

### Koregulatorische Proteine

Verschiedene Proteine, die in Prostatakarzinomzellen vorhanden sind, binden an den Androgenrezeptor und verstärken seine Aktivität sogar bei niedrigen Androgenmengen oder in der Ge-

genwart von Antiandrogenen. Eine besonders hohe Konzentration solcher koregulatorischen Proteine kann also einen ähnlichen Effekt wie eine Mutation im Androgenrezeptor haben. Abb. 4 zeigt einige dieser koregulatorischen Proteine, die als Partner des Androgenrezeptors identifiziert wurden (<http://ww2.mcgill.ca/androgenb/ARIPmap.gif>). Einige dieser Proteine wurden bisher nur als Interaktionspartner des Androgenrezeptors beschrieben, d.h., sie können zwar an den Rezeptor binden; die funktionelle Konsequenz dieser Bindung ist dennoch unklar. Die Wirkung weiterer koregulatorischer Proteine wurde intensiv untersucht, wie zum Beispiel die Funktion der

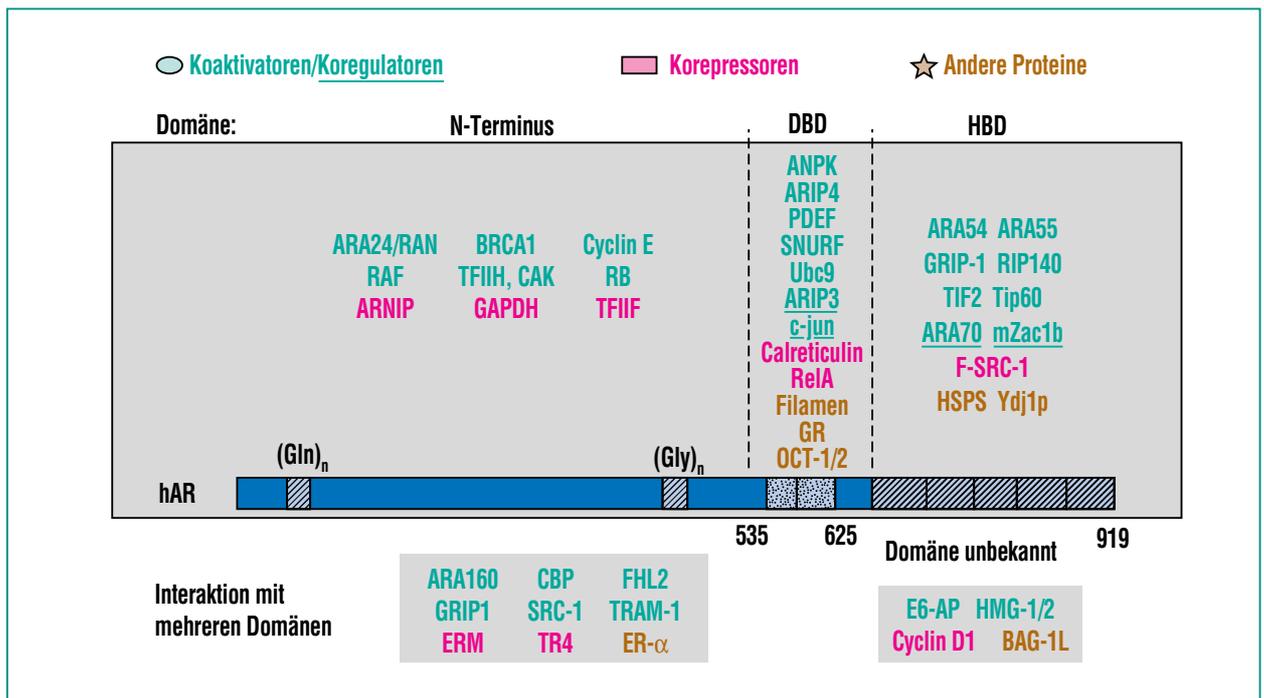


Abb 4.: Auflistung der Faktoren, deren Bindung an das Androgenrezeptorprotein bekannt ist. Diese Faktoren können die Wirkung des Androgenrezeptors entweder in positiver oder in negativer Weise regulieren. Anhand der schematischen Darstellung des Androgenrezeptors sind die Domänen, die bei den jeweiligen Interaktionen eine Rolle spielen, ersichtlich. Rechts unten sind die Faktoren aufgelistet, bei denen nicht bekannt ist, mit welcher Domäne des Androgenrezeptors sie interagieren. Weitere Informationen sind über <http://ww2.mcgill.ca/androgenb/ARIPmap.gif> erhältlich.

Proteine TIF-2 und SRC-1, deren Konzentration in einigen fortgeschrittenen Prostatatumoren erhöht ist [20]. Sie können die Aktivität des Androgenrezeptors auch in Gegenwart der physiologischen Konzentration der Androgene aus der Nebenniere verstärken. In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass der Koaktivator ARA70 in der Prostatatumor Zelllinie DU 145 nicht nur die Aktivität des Androgenrezeptors verstärkt, sondern auch die antagonistische Wirkung einiger Liganden in eine agonistische umwandeln kann [21].

Wir haben uns in den letzten Jahren mit einem anderen koregulatorischen Faktor des Androgenrezeptors beschäftigt, dem Bag-1L Protein. Auch dieses Protein verstärkt die Aktivität des Androgenrezeptors; sowohl in Gegenwart von Dihydrotestosteron, als auch von Antiandrogenen. Analysen von Gewebeschnitten, die wir zusammen mit unseren Kollegen an der Universitätsklinik Innsbruck durchgeführt haben, haben gezeigt, dass das Bag-1L-Protein in der Prostata immer produziert wird; der genaue Ort dieser Produktion ändert sich hingegen während der Tumorprogression. In der normalen Prostata ist Bag-1L in den basalen Zellen vorhanden, im Prostatakarzinom findet sich Bag-1L in den sekretorischen Epithelzellen. Diese letzteren Zellen enthalten auch den Androgenrezeptor und es ist daher wahrscheinlich, dass Bag-1L nur im Tumorstadium seine Wirkung auf den Androgenrezeptor entfalten kann. Bezüglich einer therapeutischen Anwendung ist es für uns wichtig herauszufin-

den, ob die Unterbrechung der Interaktion des Androgenrezeptors mit Bag-1L das Tumorwachstum bremsen kann. Im Vorfeld müssen aber noch einige Fragen beantwortet werden. Erstens: wie wird die örtliche Verlagerung der Bag-1L Produktion während der Tumorprogression kontrolliert und wie kann sie verhindert werden? Zweitens: Wie genau sieht die physische Interaktion zwischen Androgenrezeptor und Bag-1L aus? Die entsprechenden Experimente werden zur Zeit in unserem Labor durchgeführt und wir hoffen, dass sie es uns ermöglichen werden, die Interaktion zwischen Bag-1L und dem Androgenrezeptor zu unterbrechen. Dabei gehen wir von der Annahme aus, dass diese Interaktion zu der Antiandrogeninsensitivität bei Prostatakrebs beiträgt.

### Perspektiven

Die Untersuchung verschiedener Entstehungsmöglichkeiten der Insensitivität gegenüber der Antihormontherapie bei Prostatakrebs haben zur Entdeckung wichtiger neuer Mechanismen in der Wirkungsweise des Androgenrezeptors geführt. Es gelang uns herauszufinden, daß maligne Zellen alternative Signaltransduktionswege entwickeln und das Hormonsystem dazu benutzen, therapeutische Versuche zu unterlaufen, welche das Zellwachstum durch Androgenentzug bremsen sollen.

Dennoch gehen wir davon aus, dass die vier Mechanismen, die in diesem Artikel beschrieben wurden, nicht alle Möglichkeiten

ausschöpfen, dem therapeutischen Androgenentzug zu entkommen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß weitere Studien zusätzliche Mechanismen aufdecken werden. Höchstwahrscheinlich ist eine einzelne Krebszelle sogar in der Lage, verschiedene Mechanismen zur Erreichung der Insensitivität gegenüber Antiandrogenen zu benutzen. Trotzdem sind wir davon überzeugt, dass eine Hierarchie der benutzten Signalwege existieren muss. Eine Entschlüsselung dieser Hierarchie und der dazugehörigen Mechanismen wird uns einen weiteren Schritt in die Richtung der Entwicklung von Medikamenten führen, welche das Tumorwachstum anhaltend bremsen können.

## Literatur

- [1] S. L. Parker, et al.  
*C. A. Cancer J. Clin.* 46, 5 (1996).
- [2] C. V. Huggins, C. V. Hodgess,  
*Cancer Res* 1, 293 (1941).
- [3] *Veteran's Administration Co-operative Urological Research Group.*  
*Surg. Gynecol. Obstert.* 124, 1011 (1967).
- [4] D. P. Byar,  
*Cancer* 32, 1126 (1973)
- [5] H. J. De Voogt, et al.  
*J. Urol.* 135, 303 (1986).
- [6] J. Geller, et al.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46, 440 (1978).
- [7] F. Labrie, et al.  
*Prog. Clin. Biol. Res.* 262, 11 (1988).
- [8] S. Goktas, et al.  
*Sem. Oncol.* 26, 162 (1999).
- [9] G. H. Ripple, G. Sem. Wilding,  
*Oncol.* 26, 217 (1999).
- [10] M. Beato, et al.  
*Cell* 83, 835 (1995).
- [11] T. Van der Kwast, et al.  
*Int. J. Cancer* 48, 189 (1991).
- [12] P. Koivisto, et al.  
*Cancer Res.* 57, 314 (1997).
- [13] T. Visakorpi, et al.  
*Nature Genet.* 9, 401 (1995).
- [14] J. Veldscholte, et al.  
*J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 41, 665 (1992)
- [15] P. M. Matias, et al.  
*J. Biol. Chem.* 275, 26164 (2000).
- [16] X.Y. Zhao, et al.  
*Nature Med.* 6, 703 (2000).
- [17] H. Peterziel, et al.  
*Int. J. Cancer* 63, 544 (1995).
- [18] Z. Culig, et al.  
*Cancer Res.* 54, 5474 (1994).
- [19] H. Peterziel, et al.  
*Oncogene* 18, 6322 (1999).
- [20] C. W. Gregory, et al.  
*Cancer Res.* 61, 4315 (2001).
- [21] H. Miyamoto, et al.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 7379 (1998).