

PATHOBIOCHEMIE

Das Antimykotikum Terbinafin hemmt das Wachstum von Prostatakrebszellen

Prostatakrebszellen brauchen zum Wachstum das männliche Geschlechtshormon Testosteron, können dieses allerdings im fortgeschrittenen Krankheitsstadium aus Cholesterin selber herstellen. Dafür bilden Prostatakrebszellen besonders viel Squalen-Epoxidase, ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Cholesterin-Biosynthese. Das Antimykotikum Terbinafin, ein Hemmstoff der Squalen-Epoxidase, stoppt die Vermehrung kultivierter Krebszellen und reduziert das Wachstum von in Mäusen implantierten humanen Prostatatumoren. Daraus könnten sich neue Perspektiven für die Therapie des Prostatakarzinoms ergeben.

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern weltweit. Das klinische Bild und der klinische Verlauf ist beim Prostatakrebs jedoch sehr uneinheitlich und bei vielen Männern entwickelt sich auch im Alter keine Symptomatik. Da das Prostatakarzinom im frühen Stadium nahezu immer symptomlos ist, wird der Krebs oft erst spät erkannt. Der in der Prostatakrebsdiagnostik genutzte PSA-Wert (prostataspezifisches Antigen) ist für die Früherkennung des Prostatakarzinoms nur bedingt aussagekräftig, denn der PSA-Wert kann auch bei Harnwegsentzündungen, gutartiger Prostatavergrößerung, Harnverhalt oder mechanischer Beanspruchung im Beckenbereich erhöht sein. Im fortgeschrittenen Stadium treten zunächst Beschwerden beim Harnlassen oder durch Metastasen auf, wobei im letzteren Fall häufig das Prostatakarzinom selbst keine Beschwerden verursacht.

Da das Wachstum vieler Prostatakarzinome abhängig von Testosteron ist, kann Prostatakrebs mittels Hormonentzugstherapie behandelt werden, die dem Tumor männliche Geschlechtshormone entzieht und daher auch als Androgen-Deprivations-Therapie bezeichnet wird. Dabei kommt es anfänglich meistens zu einem deutlichen Stillstand bzw. Rückgang der Krankheit und der Patient hat oft über Jahre keine Beschwerden. Nach durchschnittlich zwei Jahren lässt die Wirksamkeit der Hormonentzugstherapie allerdings nach und das Prostatakarzinom beginnt wieder zu wachsen. Obwohl die Testosteronwerte durch den Einsatz von Medikamenten weiterhin niedrig sind, steigt der PSA-Wert, was als Zeichen für voranschreitendes Wachstum des Prostatakarzinoms gilt. Die Krebszellen sind unempfindlich geworden und vermehren sich jetzt auch in Abwesenheit von Testosteron. Es hat sich ein hormonrefraktärer oder kastrationsresistenter Prostatakrebs entwickelt.

Ein Mechanismus zur Entwicklung eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms besteht in der intratumoralen Biosynthese von Steroidhormonen durch die Krebszellen. Denn hormonrefraktäre Prostatakarzinome benötigen zum Wachstum weiterhin Steroidhormone und die intratumorale Bildung von Steroiden könnte somit ein wichtiger Faktor für einen progressiven Krankheitsverlauf sein. In diesen Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass das Ausgangsprodukt aller Steroidhormone das Cholesterin ist.

Um zu prüfen, ob dem Cholesterinstoffwechsel beim hormonrefraktären Prostatakarzinom eine entscheidende Rolle zukommt, hat nun eine Forschungsgruppe unter der Leitung des Biozentrums der Universität Würzburg die Rolle der Squalen-Epoxidase (SQLE; auch

bekannt unter dem Namen Squalen-Monooxygenase), ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Cholesterin-Biosynthese (Abb. 1), untersucht [1]. Tatsächlich bilden Prostatakrebszellen besonders viel Squalen-Epoxidase und die Expression des *SQLE*-Gens korreliert mit der Aggressivität eines Prostatakarzinoms. Ein kurzes RNA-Molekül, das als Regulator der Genexpression fungiert, die microRNA-205, reguliert die Expression des *SQLE*-Gens negativ. Infolgedessen führt eine Herunterregulierung der microRNA-205 zu einer erhöhten Expression des *SQLE*-Gens in Prostatakrebszellen. Mithilfe von radioaktiv markierten Ausgangsprodukten wurde gezeigt, dass eine Aktivierung der microRNA-205-Expression die *de-novo*-Synthese von Cholesterin in Prostatakrebszellen effizient blockiert; es wurde ein deutlich reduzierter Einbau von Radioaktivität in Cholesterin festgestellt.

Eine ähnliche Inhibierung der Cholesterin-Biosynthese wurde auch beobachtet, wenn Prostatakrebszellen mit dem Antimykotikum Terbinafin (Abb. 2), einem kompetitiven Hemmstoff der SQLE (Abb. 1), behandelt wurden. Eine Überexpression von SQLE bewirkte dagegen einen erhöhten Einbau von Radioaktivität in Cholesterin in den Krebszellen. Da die Inhibierung der Cholesterin-Biosynthese durch eine erhöhte Aufnahme von Cholesterin kompensiert werden kann, wurde der Einfluss einer Hemmung der SQLE auf die Cholesterin-Aufnahme durch Prostatakrebszellen untersucht. Wurden die Krebszellen in Gegenwart von radioaktiv markiertem Cholesterin und Terbinafin kultiviert, führte die Inhibierung der SQLE nicht zu einer erhöhten Aufnahme von Cholesterin durch die Krebszellen. Das heißt, durch Inhibierung der SQLE lässt sich die Cholesterin-Biosynthese in Prostatakrebszellen effizient und ohne kompensatorische Heraufregulierung der Cholesterinaufnahme blockieren.

Weiterhin wurde untersucht, ob Terbinafin auch das Wachstum der Krebszellen vermindert. Das Antimykotikum war in der Lage, das Wachstum verschiedener Prostatakrebs-Zelllinien einschließlich hormonrefraktärer Zellen zu hemmen. Neben der Inhibierung der SQLE scheint Terbinafin zudem Apoptose und Autophagie in bestimmten Prostatakrebszellen zu induzieren, was darauf hindeutet, dass das Antimykotikum zusätzliche toxische Wirkmechanismen besitzt.

Um festzustellen, ob Terbinafin das Wachstum eines Prostata Tumors *in vivo* unterdrücken kann, wurden Prostatakrebszellen in die Vorsteherdrüse männlicher immundefizienter Mäuse implantiert. Nach Bestätigung der Etablierung der Tumore mittels 3-D Ultraschalluntersuchung wurde die Hälfte der Mäuse mit 50 mg/kg Terbinafin behandelt (intraperitoneale Injektion alle 48 Stunden für 6 Wochen), während die andere Hälfte ein Placebo erhielt. Das Tumorwachstum wurde anhand des PSA-Wertes und mittels 3-D Ultraschall- und CT/MRT-Untersuchungen verfolgt. Nach 6 Wochen war der PSA-Wert der behandelten Mäuse um mehr als die Hälfte niedriger als der PSA-Wert der unbehandelten Tiere (230 ± 46 ng/ml im Vergleich zu 541 ± 50 ng/ml). Auch war der Tumor bei den behandelten Mäusen deutlich kleiner als bei den Kontrolltieren (626 ± 85 mm³ im Vergleich zu 1304 ± 142 mm³). Demnach war das Tumorwachstum in den mit Terbinafin-behandelten Mäusen deutlich reduziert. Allerdings zeigten weitere Untersuchungen, dass die toxische Wirkung von Terbinafin nicht allein auf eine Hemmung des Tumorwachstums beruht, sondern wie schon bei kultivierten Prostatakrebszellen beobachtet auch auf eine Induktion von Apoptose, Autophagie und zusätzlich Nekrose zurückzuführen ist.

Bemerkenswert ist, dass die Behandlung von Mäusen mit Terbinafin keinen systemischen Effekt auf den Cholesterinspiegel im Blut der Versuchstiere hatte. Es wurde kein Unterschied im freien Cholesterin zwischen behandelten und unbehandelten Tieren gefunden. Dies zeigt, dass der Antitumoreffekt von Terbinafin nicht auf eine systemische Inhibierung des Cholesterinstoffwechsels zurückzuführen ist, sondern auf eine spezifische Hemmung der intratumoralen Cholesterin-Biosynthese, wodurch den Prostatakrebszellen nicht genügend Cholesterin für die intratumorale Androgen-Synthese zur Verfügung steht.

Um zu sehen, ob Terbinafin auch bei Männern mit aggressivem Prostatakrebs im Endstadium wirkt, wurden im Rahmen einer Off-Label-Anwendung vier Patienten mit dem Antimykotikum behandelt. Drei Patienten erhielten zwei Wochen lang täglich 500 mg Terbinafin, die maximal zugelassene Dosis des Mittels, während der vierte Patient wegen Leberschäden nur die halbe Dosis über sechs Wochen bekam. Nach der zweiwöchigen Behandlung waren bei den drei mit der hohen Dosis behandelten Patienten die zuvor stark erhöhten und trotz aller Therapien weiter steigenden PSA-Werte messbar zurückgegangen. Auch beim vierten Patienten gab es anfänglich einen Abfall der PSA-Werte, die dann aber stagnierten. Obwohl die Behandlung mit Terbinafin die todkranken Patienten nicht mehr retten konnte, zeigten die sinkenden PSA-Werte an, dass die Tumore auf das Antimykotikum reagiert hatten.

Diese Studie hat gezeigt, dass die Squalen-Epoxidase kritisch für die Biosynthese von Cholesterin als Vorläufermolekül für die intratumorale Androgen-Synthese ist. Mit Terbinafin wurde ein zugelassener Wirkstoff und Squalen-Epoxidase-Inhibitor gefunden, der das Wachstum von Prostata Tumoren hemmt. In diesem Zusammenhang ist es auch interessant zu erwähnen, dass bei Prostatakrebspatienten, die aus anderen Gründen oral mit Terbinafin behandelt wurden, das Risiko eines krankheitsspezifischen Todes um bis zu 47% geringer ist [2]. Auch scheint eine Langzeiteinnahme (>10 Jahre) von Statinen, eine Gruppe von Medikamenten, die ebenfalls die Cholesterin-Biosynthese durch Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase blockieren (Abb. 1), das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken oder zu sterben, um 33% zu reduzieren [3]. Im Gegensatz zu Terbinafin zeigen Statine jedoch keine antitumorale Wirkung. Da Wirkungs- und Sicherheitsprofile von Terbinafin bereits bekannt sind, könnte der Wirkstoff schnell zum klinischen Einsatz kommen. Allerdings muss die Wirkung von Terbinafin zunächst in klinischen Studien bestätigt werden.

[1] C. Kalogirou et al., *Nat. Commun.* **12**, 5066 (2021). – [2] J. Ji et al., *Int. J. Cancer* **144**, 1888 (2019). – [3] A. M. Mondul et al., *Cancer Prev. Res. (Phila)* **11**, 779 (2018).

PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England

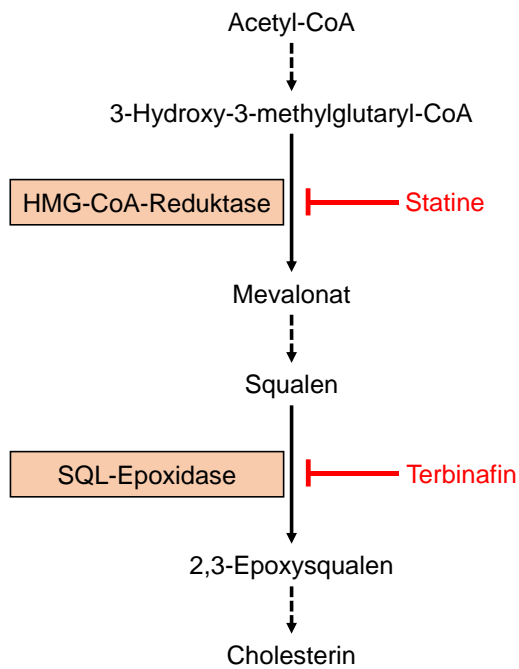


Abb. 1. Überblick über die Cholesterin-Biosynthese. Nur die beiden geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritte sowie Ausgangs- und Endprodukte sind dargestellt. Der erste geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA zu Mevalonat durch die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Die als Lipidsenker bekannten Statine sind kompetitive Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase und werden zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt. Der zweite geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Umwandlung von Squalen zu 2,3-Epoxysqualen durch die Squalen-Epoxidase (SQL-Epoxidase). Das Antimykotikum Terbinafin ist ein kompetitiver Hemmstoff der Squalen-Epoxidase. Gestrichelte Pfeile zeigen an, dass die Umwandlung durch mehrere Reaktionsschritte erfolgt.

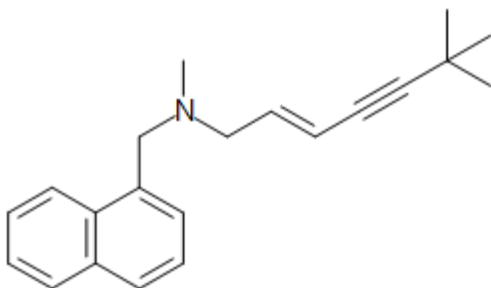


Abb. 2. Chemische Struktur von Terbinafin. Dieser Arzneistoff ist ein zugelassenes Antimykotikum zur topischen und systemischen Behandlung von Fußpilz, Nagelpilz und anderen Pilzkrankungen der Haut.