

# Androgenrezeptor-Signalisierung im normalen Brustepithelium und im östrogenrezeptor- $\alpha$ -positiven Brustkrebs

PhD Projekt

*Andrea Agnoletto, unter der Aufsicht von Cathrin Brisken, MD PhD*

In mehr als 70% aller Fälle wird Brustkrebs als östrogenrezeptor- $\alpha$ -positiver (ER+) Brustkrebs klassifiziert. Entsprechende Therapien richten sich gegen den Östrogenrezeptor (ER). Allerdings sind primäre und sekundäre endokrine Resistenzen ein häufiges Problem in der Klinik. Alternative therapeutische Ansätze sind vonnöten. Die Erkenntnis, dass ER+ Brustkrebse oft andere nukleare Rezeptoren - insbesondere den Androgenrezeptor (AR) - co-exprimieren wird kaum verstanden und es ist nicht klar, ob diese Gegebenheit therapeutisch genutzt werden kann.

Forschung auf dem Gebiet des hormonsensitiven Brustkrebses wurde durch den Mangel an physiologisch und klinisch relevanten Modellen erschwert. Mein Labor hat dieses Hindernis kürzlich überwunden und hat bewiesen, dass sowohl normale humane Brustepithelzellen als auch ER+ Tumorzellen von Patientinnen mittels intraduktaler Xenotransplantation etabliert werden können und dabei ihre Hormonantwort aufrechterhalten (Fiche *et al.*, 2018; Sflomos *et al.*, 2016).

Mithilfe solch intraduktaler, aus Patienten stammenden Xenograftmodelle (PDX, patient-derived xenograft) werde ich in physiologisch relevanter, endokriner Umgebung die Rolle der AR-Signalisierung im normalen Brustepithelium und in ER+ Brustkrebsen untersuchen und die Möglichkeit, dass AR-Inhibition als therapeutischer Ansatz benutzt werden kann, erkunden. In einem ersten Schritt werde ich mittels RNA-seq und ChIP-seq die AR-Zielgene identifizieren. Danach werde ich mithilfe von ATAC-seq untersuchen, wie in normalen Brustepithelzellen und in Tumorzellen von mindestens 10 verschiedenen Individuen pro Gruppe die Chromatinzugänglichkeit durch die AR-Signalisierung kontrolliert wird. Die bioinformatische Auswertung wird in Zusammenarbeit mit den Bioinformatikern G. Ambrosini und P. Bucher an der EPFL durchgeführt.

Der Vergleich der AR-vermittelten transkriptionellen Kontrolle in normalen und Tumorzellen wird Erkenntnisse über die an der Tumorentwicklung beteiligten Mechanismen ermöglichen. Danach werde ich die Auswirkungen der AR-Inhibition erforschen. Diese werde ich sowohl pharmakologisch als auch durch shRNA-vermittelte Herabmodulation der Rezeptorexpression *in vivo* herbeiführen. In normalen humanen Brustepithelzellen werde ich die Auswirkung auf die *in vivo* Proliferation und das transkriptionelle Profil untersuchen. In ER+ Tumorzellen werde ich die Auswirkungen der AR-Signalisierungsinhibition auf Zellproliferation, Tumorzellinvasion und Metastase unter die Lupe nehmen und die der Inhibition zugrunde liegenden transkriptionellen Veränderungen charakterisieren.

Diese Arbeit wird Erkenntnisse über die androgene Aktivität im normalen Brustepithelium und über die während der ER+ Brustkarzinogenese auftretenden Veränderungen liefern. Die Auswirkungen der *in vivo* AR-Signalisierungsinhibition und die ihr zugrunde liegenden

transkriptionellen Mechanismen werden charakterisiert. Dieses Wissen wird uns helfen zu verstehen, ob die AR-Signalisierung therapeutisch genutzt werden kann und wird uns dabei unterstützen, prädikative Biomarker für die Tumorantwort zu identifizieren.

## Referenzen

Fiche, M., Scabia, V., Aouad, P., Battista, L., Treboux, A., Stravodimou, A., Zaman, K., RLS, Dormoy, V., Ayyanan, A., et al. (2019). Intraductal patient-derived xenografts of estrogen receptor  $\alpha$ -positive breast cancer recapitulate the histopathological spectrum and metastatic potential of human lesions. *J. Pathol.* 247(3):287-292.

Sflomos, G., Dormoy, V., Metsalu, T., Jeitziner, R., Battista, L., Scabia, V., Raffoul, W., Delaloye, J.F., Treboux, A., Fiche, M., et al. (2016). A preclinical model for ER alpha-positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response. *Cancer Cell* 29, 407–422.