

J. Urol. Urogynäkol. AT 2021 · 28:21–24
<https://doi.org/10.1007/s41972-021-00129-7>
 Angenommen: 4. Februar 2021
 Online publiziert: 19. März 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Helge Taubert¹ · Markus Eckstein²

¹ Urologische und Kinderurologische Klinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

² Institut für Pathologie Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Ist die Expression des GP88-Proteins (Progranulin) ein klinisch relevanter Prognosefaktor für Prostatakarzinompatienten?

Die Suche nach unabhängigen, aussagekräftigen Biomarkern für das Prostatakarzinom (PCa) stellt nach wie vor gleichzeitig eine Notwendigkeit und eine Herausforderung dar. Diese Marker werden dringend benötigt für die Diagnose, die Prognose oder für das Therapieansprechen/Therapiemonitoring des PCa. Obgleich es bereits einige, vielversprechende Tests auf dem Markt gibt [1–4], ist keiner dieser Tests flächendeckend in der klinischen Praxis angekommen.

Progranulin/PGRN (synonym: GP88, Acrogranin, Proepithelin, „PC-cell derived growth factor“) ist ein autokrin wirkender Wachstumsfaktor, der sowohl im Gewebe als auch im Blut (Serum) nachweisbar ist. Der Name GP88 leitet sich davon ab, dass es sich um einen Granulinvorläufer mit einem Molekulargewicht von 88 kD handelt. Es besteht aus 7 ganzen (Granulin A–G) und einer halben Granulindomäne (Granulin P). Verschiedene Proteasen (z. B. MMP12, MMP14, ADAMTS-7) können einzelne Granulinpeptide abspalten. Sowohl GP88 als auch einzelne Granulinpeptide bzw. Granulinpeptidgruppen können in Prozessen der Wundheilung, der Entzündung, der Immunität, aber auch der Tumorgene- se eine Rolle spielen (Übersichten bei [5, 6]). Das GP88-Protein wird von einer Vielzahl von Zellen, z. B. epithelialen Zellen, Neuronen, hämatopoetischen Zellen, skeletalen Muskelzellen, Makrophagen, Chondrozyten, Adipozyten und

endothelialen Zellen exprimiert (Übersicht bei [5]). Hervorzuheben ist aber, dass es in der Regel nur sehr gering von normalen Zellen exprimiert wird. Bei einem Ausfall des GP88-Gens kommt es zu einer neurodegenerativen Erkrankung, der frontotemporalen Lobärdegeneration [7, 8]. Patienten mit schwerem Asthma haben deutlich niedrigere Progranulinserumlevel als gesunde Kontrollprobanden [9]. Eine verstärkte Synthese von GP88 ist für entzündliche Immunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis, aber auch für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bekannt [10–12]. Im Bereich der Onkologie ist eine erhöhte Proteinexpression von GP88 für zahlreiche bösartige Tumoren, wie die der Brust, des Gehirns, des Ovars, der Niere, der Blase, der Lunge und für hämatologische Tumoren beschrieben ([13–17], Übersicht bei [5]). Für einzelne Tumoren konnte eine Überexpression sowohl im Tumorgewebe als auch im Serum nachgewiesen werden, wie für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom oder das Mammakarzinom. Beim Mammakarzinom steigen die Serumlevel für GP88 stadienabhängig von durchschnittlich 41 ng/ml in den Tumorstadien T1–T3 (29 ng/ml bei Gesunden) auf 45 ng/ml (z. T. > 100 ng/ml) in T4-Tumoren an [18]. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom zeigten sich durchschnittliche Serumlevel von 50 ng/ml im Tumorstadium IIIb/IV, die wiederum einen

deutlichen Anstieg im Vergleich zu gesunden Kontrollen (28 ng/ml) aufwiesen [16].

Unsere Fragestellung lautete, zu überprüfen, ob der Nachweis von GP88 im Serum oder im Tumorgewebe als klinisch relevanter Biomarker auch für das Prostatakarzinom geeignet ist.

Es wurde bereits beschrieben, dass in normalem, benignem Prostatagewebe GP88 nur sehr schwach bis gar nicht exprimiert wird. GP88-Protein lässt sich aber bereits in frühen prostatistischen intraepithelialen Neoplasien (PIN) nachweisen, und die Proteinmenge nimmt in invasiven PCa deutlich zu [19]. Weiterhin ist bekannt, dass GP88 in der Zellkultur das Wachstum, die Bewegung (Migration) und die Invasion von Prostatakarzinomzellen fördert [20].

Im Setting einer „liquid biopsy“ untersuchten wir die Serumlevel von GP88 in 142 PCa-Patienten [21]. Dabei wiesen die Patienten ein durchschnittliches GP88-Protein-Level von 48,7 ng/ml auf (Median: 44,6 ng/ml). Die GP88-Serumlevel waren weder mit den PSA-Levels noch mit dem Tumorstadium korreliert. Aber Patienten mit einem Gleason-Grad 6 zeigten niedrigere Level (Median: 40,5 ng/ml) als Patienten mit Gleason-Grad 7 (Median: 46,6 ng/ml) oder Gleason-Grad ≥ 8 (Median: 45,2 ng/ml). Für Überlebensanalysen verwendeten wir einen optimierten Schwellenwert der GP88-Level bei 36,9 ng/ml (nied-

rige Level: $\leq 36,9$ ng/ml vs. hohe Level: $> 36,9$ ng/ml). Dabei zeigten die PCa-Patienten mit den höheren GP88-Leveln ein kürzeres Gesamtüberleben (88,8 Monate) als die Patienten mit niedrigeren Leveln (111,9 Monate). In der multivariaten Analyse (adjustiert für Gleason-Grad und Tumorstadium) zeigten die PCa-Patienten mit erhöhten Leveln ein 3fach erhöhtes Risiko, an ihrem Tumor zu versterben ($p=0,032$). Interessant war weiterhin, dass sich die GP88-Level mit zunehmendem Alter erhöhten. Wir teilten unsere PCa-Patienten nach dem Altersmedian in jüngere Patienten ($\leq 66,5$ Jahre) und ältere Patienten ($> 66,5$ Jahre) ein. Dabei liegen die Level der jungen Patienten (Median: 40,6 ng/ml) unter den Leveln der älteren Patienten (Median: 47,7 ng/ml). Hierbei zeigte es sich, dass die Assoziation zwischen erhöhtem GP88-Serumlevel und schlechterem Gesamtüberleben nur die jüngeren, aber nicht die älteren Patienten betraf. In der multivariaten Analyse wiesen die jüngeren Patienten mit höheren GP88-Leveln ein 7,8fach erhöhtes Risiko auf, an ihrem Tumor zu versterben, gegenüber den jüngeren Patienten mit niedrigeren GP88-Leveln, allerdings war dies nur im Trend signifikant ($p=0,076$; [21]). Obgleich wir keine GP88-Level von Gesunden bestimmen konnten, liegen die Level der jüngeren PCa-Patienten über denen der gesunden Probanden in der Literatur (28–29 ng/ml; [16, 18]). Allerdings muss erwähnt werden, dass in der Literatur verschiedene GP88-Antikörper bzw. ELISA-Tests eingesetzt wurden, sodass absolute Messergebnisse nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können.

In einer weiteren PCa-Patientenkohorte mit 442 Fällen untersuchten wir die GP88-Protein-Expression im Tumorgewebe mittels Immunhistochemie [22]. Die Auswertung erfolgte über einen immunreaktiven Score (IRS; Werte von 0–12; analog zu [23]) Insgesamt zeigten 233 Fälle (52,7%) eine negative Reaktion ($IRS < 2$) und 209 Fälle (47,3%) eine positive GP88-Färbung ($IRS \geq 2$; **Abb. 1**). Die GP88-Protein-Expression im Tumorgewebe (d.h. der IRS) war positiv korreliert mit dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Prostatektomie. Als

J. Urol. Urogynäkol. AT 2021 · 28:21–24 <https://doi.org/10.1007/s41972-021-00129-7>
© Der/die Autor(en) 2021

H. Taubert · M. Eckstein

Ist die Expression des GP88-Proteins (Progranulin) ein klinisch relevanter Prognosefaktor für Prostatakarzinompatienten?

Zusammenfassung

Progranulin (GP88), ein autokriner Wachstumsfaktor, stellt einen für zahlreiche Tumorentitäten vielversprechenden Biomarker dar. Da sich GP88 sowohl im Tumorgewebe als auch im Serum von Tumorpatienten nachweisen lässt, ist ein minimal-invasiver Test („liquid biopsy“) zum Nachweis von GP88 möglich. Im Prostatakarzinom (PCa) wurde dieser Marker bisher nur in wenigen Voruntersuchungen auf seine diagnostische Aussagekraft hin charakterisiert. In unseren eigenen Arbeiten analysierten wir die Proteinlevel von GP88 im Serum (ELISA-Test) und im Tumorgewebe (Immunhistochemie) in 2 Prostatakarzinom-

patientenkohorten. Dabei erwies sich der verstärkte Proteinnachweis sowohl im Serum als auch im Tumorgewebe als negativer Prognosefaktor. Interessanterweise traf dies nur auf die jüngeren PCa-Patienten zu. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen bzw. eine Eignung von GP88 auch für die Diagnose und das Therapiemonitoring von PCa-Patienten einzuschätzen.

Schlüsselwörter

Biomarker · Prostatakarzinom · Progranulin · Prognose · Immunhistochemie

Is the expression of GP88 protein (progranulin) a clinically relevant prognostic factor for prostate cancer patients?

Abstract

Progranulin (GP88), an autocrine growth factor, has been recognized as a biomarker in several tumor entities. GP88 can be detected in the tumor tissue and serum of patients, which enables its detection in a minimally invasive (liquid biopsy) test. In prostate cancer (PCa), studies on this marker have been only preliminary as yet. The authors' own studies analyzed the protein level of GP88 protein in the serum (enzyme-linked immunosorbent assay) and tumor tissue (immunohistochemistry) in two PCa patient

cohorts separately. The detection of increased GP88 protein in both tumor tissue and serum appeared to be a negative prognostic biomarker. Interestingly, this result related only to younger PCa patients. Further studies are needed to confirm these results and to estimate the eligibility of GP88 for diagnosis and treatment monitoring in PCa patients.

Keywords

Biomarker · Prostate cancer · Progranulin · Prognosis · Immunohistochemistry

nächstes führten wir Überlebensanalysen durch (Kaplan-Meier, univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen). Eine erhöhte GP88-Protein-Expression erwies sich als unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamt-, tumorspezifische und rezidivfreie Überleben für alle PCa-Patienten. Als nächstes trennten wir die Patienten bei ihrem Altersmedian von 65 Jahren in eine jüngere Patientengruppe (≤ 65 Jahre) und eine ältere Patientengruppe (> 65 Jahre). Dabei war die GP88-Protein-Expression auch hier nur für die jüngere Patientengruppe, aber nicht für die ältere Patientengruppe mit der Prognose assoziiert. Es zeigte sich bei GP88-Positivität eine Asso-

ziation mit einem 3,8fach ($p=0,004$); 6,0fach ($p=0,008$) bzw. einem 3,7fach ($p=0,003$) erhöhten Risiko, generell zu versterben bzw. ein Rezidiv zu entwickeln. Es lässt sich sagen, dass der Nachweis des GP88-Proteins im Tumorgewebe einen unabhängigen Prognosemarker für PCa-Patienten darstellt, wobei dies erneut für die jüngeren PCa-Patienten zutrifft.

Insgesamt lässt sich einschätzen, dass das GP88-Serumlevel nicht als spezifischer Diagnosemarker für das PCa oder andere maligne Tumoren geeignet ist, da eine Erhöhung von GP88-Serumleveln auch bei nichtmalignen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, systemi-

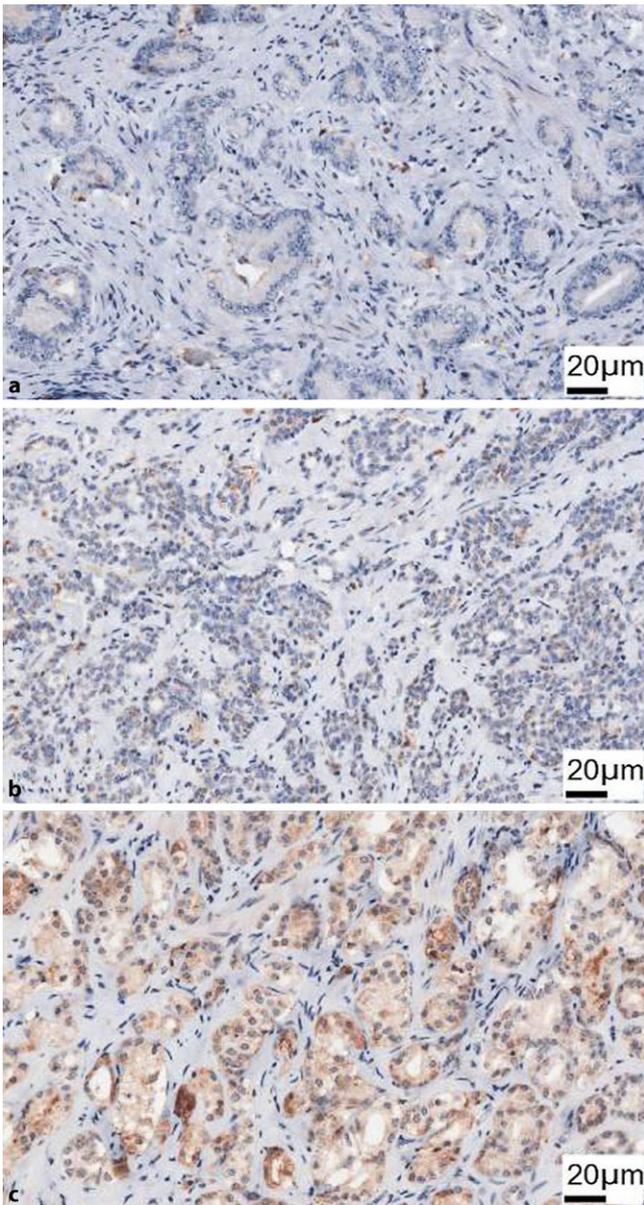


Abb. 1 ◀ GP88, immunohistochemischer Nachweis: **a** IRS = 0; **b** IRS = 2 (Intensität schwach: 1, prozentualer Anteil 30 %; 2); **c** IRS = 8 (Intensität moderat: 2, prozentualer Anteil: 100 %). (Mod. nach [22])

schem Lupus erythematoses oder Typ-2-Diabetes besteht. Bei einer bestätigten PCa-Diagnose ist es aber von Interesse, dass ein erhöhter GP88-Protein-Level für Patienten mit Gleason-Grad ≥ 7 im Vergleich zu Patienten mit Gleason-Grad 6 nachweisbar war. Somit lässt sich einschätzen, dass GP88 sowohl im Serum als auch im Tumorgewebe von PCa-Patienten einen prognostischen Biomarker für die Langzeitprognose darstellt. Inwieweit GP88 als prädiktiver Marker (Therapieansprechen oder Therapiemonitoring) für das Prostatakarzinom eingesetzt werden könnte, bleibt abzuwarten. Hierfür müssen weiteren Untersu-

chungen an großen, prospektiven PCa-Patienten-Kohorten folgen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Helge Taubert
Urologische und Kinderurologische Klinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen
Hartmannstr. 14,
91054 Erlangen, Deutschland
helge.taubert@uk-erlangen.de



Dr. med. Markus Eckstein
Institut für Pathologie Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstr. 8–10,
91054 Erlangen, Deutschland
Markus.Eckstein@uk-erlangen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Taubert und M. Eckstein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 und den später vorgenommenen Ergänzungen durchgeführt. Alle Patienten beginnend mit dem Jahr 2008 gaben ihre Einwilligung nach Aufklärung. Für Proben, die vor 2008 gesammelt wurden, gab die Ethikkommission ihre Zustimmung, dass keine individuelle Einwilligung nach Aufklärung erforderlich ist. Diese Studie basiert auf der Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Erlangen (Nr. 3755). Da für diese Studie ausschließlich retrospektives Untersuchungsmaterial genutzt wurde, hatten die Ergebnisse keinen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- McGrath S, Christidis D, Perera M, Hong SK, Manning T, Vela I, Lawrentschuk N (2016) Prostate cancer biomarkers: are we hitting the mark? *Prostate Int* 4:130–135
- Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Radziszewski P (2018) What can be expected from prostate cancer biomarkers a clinical perspective. *Urol Int* 100:1–12
- Anceschi U, Tuderti G, Lugnani F, Biava PM, Malossini G, Luciani L, Cai T, Marsiliani D, Filianoti A, Mattevi D et al (2019) Novel diagnostic biomarkers of prostate cancer: an update. *Curr Med Chem* 26:1045–1058
- Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S (2019) A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: opportunities and challenges. *Int J Mol Sci* 20:1813
- Abella V, Pino J, Scotece M, Conde J, Lago F, Gonzalez-Gay MA, Mera A, Gómez R, Mobasheri A, Gualillo O (2017) Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Discov Today* 22(10):1557–1564. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.006>
- Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C (2018) Progranulin: a key player in autoimmune diseases. *Cytokine* 101:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2016.08.007>
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442(7105):916–919. <https://doi.org/10.1038/nature05016>
- Cruts M, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C (2006) Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Curr Alzheimer Res* 3(5):485–491. <https://doi.org/10.2174/156720506779025251>
- Park SY, Hong GH, Park S, Shin B, Yoon SY, Kwon HS, Kim TB, Moon HB, Cho YS (2016) Serum progranulin as an indicator of neutrophilic airway inflammation and asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117(6):646–650. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2016.09.437>
- Youn BS, Bang SI, Klötting N, Park JW, Lee N, Oh JE, Pi KB, Lee TH, Ruschke K, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M (2009) Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue. *Diabetes* 58:627–636. <https://doi.org/10.2337/db08-1147>
- Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G, Hayaishi J, Yue B, Tsuboi A, Kubo H, Mitsuhashi T, Mannami K, Sato M, Matsunami H, Matuo Y, Saito K (2014) Increased serum GP88 (Progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis. *Inflammation* 37(5):1806–1813. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9911-4>
- Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, Ohta S, Inoue Y, Arinobu Y, Niino H, Horiuchi T, Akashi K (2012) Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther* 14(6):R244. <https://doi.org/10.1186/ar4087>
- Lovat F, Bitto A, Xu SQ, Fassan M, Goldoni S, Metalli D, Wubah V, McCue P, Serrero G, Gomella LG et al (2009) Proepithelin is an autocrine growth factor for bladder cancer. *Carcinogenesis* 30:861–868
- Serrero G, Ioe OB (2003) Expression of PC-cell-derived growth factor in benign and malignant human breast epithelium. *Hum Pathol* 34:1148–1154
- Serrero K, Hawkins DM, Yue B, Ioe O, Bejarano P, Phillips JT, Head JF, Elliott RL, Tkaczuk KR, Godwin AK et al (2012) Progranulin (GP88) tumor tissue expression is associated with increased risk of recurrence in breast cancer patients diagnosed with estrogen receptor positive invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res* 14:R26
- Edelman MJ, Feliciano J, Yue B, Bejarano P, Ioe O, Reisman D, Hawkins D, Gai Q, Hicks D, Serrero G (2014) GP88 (progranulin): a novel tissue and circulating biomarker for non-small cell lung carcinoma. *Hum Pathol* 45:1893–1899
- Yamamoto Y, Goto N, Takemura M, Yamasue W, Yabe K, Takami T, Miyazaki T, Takeuchi T, Shiraki M, Shimizu M et al (2017) Association between increased serum GP88 (progranulin) concentrations and prognosis in patients with malignant lymphomas. *Clin Chim Acta* 473:139–146
- Tkaczuk KR, Yue B, Zhan M, Tait N, Yarlagadda L, Dai H, Serrero G (2011) Increased circulating level of the survival factor GP88 (Progranulin) in the serum of breast cancer patients when compared to healthy subjects. *Breast Cancer* 5:155–162. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.57224>
- Pan CX, Kinch MS, Kiener PA, Langermann S, Serrero G, Sun L, Corvera J, Sweeney CJ, Li L, Zhang S et al (2004) PC cell-derived growth factor expression in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 10:1333–1337
- Monami G, Emiliozzi V, Bitto A, Lovat F, Xu SQ, Goldoni S, Fassan M, Serrero G, Gomella LG, Baa R et al (2009) Proepithelin regulates prostate cancer cell biology by promoting cell growth, migration, and anchorage independent growth. *Am J Pathol* 174:1037–1047
- Greither T, Fischer K, Theil G, Marcou M, Holzhausen HJ, Weigelt K, Serrero G, Hicks D, Yue B, Fornara P, Wullich B, Taubert H, Wach S, Lieb V (2018) Expression of GP88 (progranulin) in serum of prostate cancer patients is associated with Gleason scores and overall survival. *Cancer Manag Res* 10:4173–4180. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S172069>
- Abdulrahman A, Eckstein M, Jung R, Guzman J, Weigelt K, Serrero G, Yue B, Geppert C, Stöhr R, Hartmann A, Wullich B, Wach S, Taubert H, Lieb V (2019) Expression of GP88 (Progranulin) protein is an independent prognostic factor in prostate cancer patients. *Cancers* 11(12):2029. <https://doi.org/10.3390/cancers11122029>
- Remmele W, Stegner HE (1987) Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 8:138–140

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer