

Der Urologe

Organ der Deutschen Gesellschaft für Urologie
Organ des Berufsverbandes der Deutschen Urologen

Elektronischer Sonderdruck für

R. Nawroth

Ein Service von Springer Medizin

Urologe 2011 · 50:221–226 · DOI 10.1007/s00120-010-2486-2

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

R. Nawroth · A. Hartmann · P.J. Olbert · A.S. Merseburger · R. Stöhr · R. Knüchel · M. Retz · S. Füssel

Blasenkarzinom – Update

Was gab es neues auf dem Jahreskongress 2010 der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf?

R. Nawroth¹ · A. Hartmann² · P.J. Olbert³ · A.S. Merseburger⁴ · R. Stöhr² ·
R. Knüchel⁵ · M. Retz¹ · S. Füssel⁶

¹ Urologische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München,
Klinikum rechts der Isar, München

² Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

³ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Philipps-Universität Marburg, Marburg

⁴ Klinik für Urologie und Urologische Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

⁵ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen

⁶ Klinik für Urologie, Technische Universität Dresden, Dresden

Blasenkarzinom – Update

Was gab es neues auf dem Jahreskongress 2010 der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf?

Der „Deutsche Forschungsverbund Blasenkarzinom e.V.“ (DFBK) hat es sich zum Ziel gesetzt wissenschaftliche Aktivitäten auf dem Gebiet des Blasenkarzinoms zu bündeln und insbesondere auch der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. In diesem Artikel werden verschiedene Aspekte der präklinischen Forschungsbeiträge der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. vom 22. bis 25. September 2010 in Düsseldorf kurz vorgestellt. Als einen Erfolg für die wissenschaftliche Aktivität des DFBK ist sicherlich die Tatsache zu werten, dass in allen wissenschaftlichen Sitzungen dieser Jahrestagung von der Grundlagenforschung bis hin zur Therapie des Blasenkarzinoms bis zu 70% der Beiträge von DFBK-Mitgliedern präsentiert wurden. Damit repräsentiert das nationale Forschungsnetzwerk 2 Jahre nach seiner Gründung einen wesentlichen Teil der auf diesem Gebiet wissenschaftlich aktiven Gruppen in Deutschland.

Pathologie und Molekularpathologie des Blasenkarzinoms

Erstmals wurde auf dieser Jahrestagung eine interdisziplinäre Sitzung Uropathologie (Forum 21) mit Urologen und Pathologen durchgeführt. In dieser Forumssitzung wurde der Dialog zwischen den Disziplinen Urologie und Uropathologie zum Thema Blasenkarzinom auf eine kleine Zahl sehr wesentlicher Fragen beschränkt, die jedoch den wissenschaftlichen Aufklärungsbedarf deutlich machten.

Einleitend stellte Fr. PD. Dr. M. Retz aus München die Diskrepanz zwischen der Mortalität dieser Erkrankung und dem Fördervolumen für die Forschung zu dieser Tumorentität heraus. Vergleichend wird pro verstorbenem Patienten ca. ein Sechstel des Forschungsgeldes zur Tumorentität Blasenkarzinom gegenüber der Förderung zum Prostatakarzinom vergeben. Fr. Retz betonte, dass die aktuellen Nomogramme für nichtinvasive Blasentumore, wie dem „EORTC Bladder Cancer Calculator“, kritisch zu bewerten sind, da sie die Progressions- und Rezidivrate nach wie vor nur unzureichend abschätzen. Daher wurde als Diskussionspunkt die WHO-Klassifikation von 2004

hervorgehoben mit der Frage, ob die aktuelle pathologische Klassifikation einen Vorteil in Bezug auf das Rezidiv- und Progressionsrisiko bieten kann.

Nach Ansicht der Uropathologin Fr. Prof. Dr. R. Knüchel-Clarke haben die klassischen histologischen Parameter nach wie vor einen wichtigen Stellenwert zur Abschätzung des Rezidiv- und Progressionsrisikos von nichtinvasiven Blasentumoren, dazu gehören die Tumorfiltrationstiefe, der Differenzierungsgrad, die Multifokalität, das Wachstumsmuster, das konkomitante Carcinoma in situ (CIS) sowie die Proliferationsrate. Zusätzlich konnte in zahlreichen Genexpressionsuntersuchungen in den letzten 5 Jahren eine Reihe von Genprädictoren identifiziert werden, die die Rezidiv- und Progressionsrate des Blasenkarzinoms vorhersagen können. Dabei sei v. a. auf die Erforschung des Fibroblastenwachstumsfaktors 3 (FGFR3) am Blasenkarzinom hingewiesen, die ermutigende und bestätigende Daten für die rezente WHO-Klassifikation erbracht hat [1]. Die aktivierende Mutation ist mehrheitlich mit nichtinvasiven Blasentumoren vom niedrigen Malignitätsgrad assoziiert und schließt eine p53-Mutation fast aus. Neben FGFR3 weisen diese Tumore häufig auch Muta-

tionen in proliferationsfördernden Onkogenen wie *PIK3CA* oder *HRAS* und Deletionen auf beiden Armen von Chromosom 9 auf. In einer prospektiven europäischen, durch das 7. Rahmenprogramm der EU-geförderten Studie (UROMOL) an 2000 nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinomen, an der auch deutsche Universitäten aktiv teilnehmen, werden aktuell Genexpressionsmuster systematisch und prospektiv validiert.

Demgegenüber sind muskelinvasive und wenig differenzierte Blasenkarzinome durch ihre genetische Instabilität und molekularen Veränderungen in zahlreichen chromosomalen Regionen und Genen charakterisiert. Im klinischen Alltag ist jedoch die Frage nach der Differenzierung muskelinvasiver Tumoren im Hinblick auf die Prognose wesentlich entscheidender. Hier ist es Aufgabe der Forschung, Untergruppen dieser Tumoren wie das kleinzellige, das mikropapilläre, das plasmazytoide und das sarkomatoide Blasenkarzinom zu charakterisieren, damit die Entwicklungen der individualisierten Therapie auch systematisch in diesen Untergruppen zum Einsatz kommen können.

Molekulare Marker mit prognostischer oder diagnostischer Bedeutung

In Bezug auf neue molekulare Marker wurde in 2010 gezeigt, dass die Expressionsintensität des „multidrug resistance gene 1“ (*MDR1*) und des „excision repair cross-complementing 1“ (*ERCC1*) mit einem schlechteren Therapieverlauf nach Cisplatin-basierender adjuvanter Chemotherapie korreliert [2]. Ein möglicher neuer molekularer Marker mit prognostischem Potential könnte auch das Protein EMMPRIN („extracellular matrix-metalloproteinase inducer“, *CD147*) darstellen, das in der jüngeren Vergangenheit von verschiedenen Gruppen im Urothelkarzinom beschrieben wurde [3]. EMMPRIN ist ein multifunktionales Transmembranprotein, das u. a. die Aktivität von Matrix-metalloproteinasen (MMP) stimuliert.

Die Berliner Arbeitsgruppe um A. Erbersdobler zeigte an Geweben von 70 Patienten eine Korrelation erhöhter EMMPRIN-Expression und Reduktion des

MMP-Inhibitors „reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs“ (RECK), (P 21.5). Die Expression von EMMPRIN nahm in invasiven und hochgradigen Tumoren im Vergleich zu nichtinvasiven Tumoren zu, wobei gleichzeitig die Expression von RECK abnahm. Ein interessanter Befund in dieser Studie war auch, dass die untersuchte Aktivität von MMP nicht verändert war. Damit werden Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen unterstützt, die für EMMPRIN eine multifunktionale Rolle bei der Regulation unterschiedlicher Signalwege zeigen konnten [4]. Auch wenn weitere Studien notwendig sein werden, um die Bedeutung von EMMPRIN nicht nur als einen prognostischen Marker, sondern auch als molekulares Ziel einer Target-Therapie zu validieren, scheint dieses Protein großes Potential als Biomarker zu haben.

Die uroonkologische Forschungsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover um M. Kramer und A.S. Merseburger befasst sich in enger Kooperation mit V. Lokeshwar an der University of Miami um Erkenntnisgewinn bezüglich der Hyaluronsäure, bzw. den Hyaluronidasen beim Blasenkarzinom ([5, 6, 7]; P 5.5). Hyaluronidasen sind Enzyme, die v. a. die Hyaluronsäure, ein Polysaccharid der extrazellulären Matrix (EZM), abbauen. Dabei entstehen nicht nur Oligosaccharide mit einem breiten Wirkungsspektrum auf die Angiogenese, Inflammation und Immunstimulation, sondern es werden auch Wachstumsfaktoren, Zytokine und verschiedene Enzyme mit regulatorischen Funktionen auf das Zellwachstum freigesetzt [8]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine immunhistochemisch nachweisbare Zunahme der Hyaluronsäure und dessen abbauenden Enzyms, der Hyaluronidase-1 mit aggressiveren Formen des Blasenkarzinoms assoziiert sind [9]. In einer prospektiven Studie konnten diese Ergebnisse nun bestätigt werden. Darüber hinaus fand sich bei der transkriptionellen Analyse mittels Real-time-PCR eine 4- bis 16fach erhöhte Expression der Hyaluronidase-1 in Tumorgewebe verglichen mit Kontrollgruppen. Auf der Grundlage von Tumorproben von 72 Patienten mit Nachsorgedaten von im Median 24 Monaten war der verstärkte Nachweis der Hyaluronidase-1

sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit dem Auftreten von Metastasen sowie mit einem schlechteren tumorspezifischen Überleben assoziiert. Da sich auch die Hinweise hinsichtlich einer erhöhten Hyaluronidase-1-Expression bei Tumorpatienten im Urin verdichten und diese potentiell mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Blasenkarzinom in der Vorgeschichte einhergeht, soll dies in laufenden Studien weiter analysiert werden.

Einer Sonderform des Blasenkarzinoms, dem plasmazytoiden Urothelkarzinoms (PUC), widmete sich die Studie, die B. Keck von der Klinik für Urologie aus Erlangen vorstellte (P 5.10). Der für diese Blasenkarzinomsubform typische Verlust von membranständigem E-Cadherin wurde mit dem im konventionellen muskelinvasiven, wenig differenzierten Blasenkarzinom verglichen, wobei ein deutlicher Unterschied (64,5% vs. 13,5%) gezeigt werden konnte. In einem ähnlichen Verhältnis (52,6% vs. 11,4%) wurde hingegen eine nukleäre Anreicherung von E-Cadherin beobachtet. In 78,1% der PUC-Fälle wurde die Expression von „Snail“, einem bekannten E-Cadherin-Suppressor, anhand von immunhistochemischen Färbungen nachgewiesen. Hingegen konnte kein mutiertes E-Cadherin detektiert werden. Untersuchungen hinsichtlich des Auftretens von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) in der Promotorregion von E-Cadherin (*CDH1*) mit dem SNP-rs16260 zeigten keine Unterschiede zwischen PUC-Patienten und gesunden Probanden. Fazit der Studie war, dass weder Mutationen noch SNP-Veränderungen im *CDH1*-Gen als Ursache für den E-Cadherin-Verlust in Frage kommen. Hingegen wird eher eine Regulation durch den überexprimierten E-Cadherin-Suppressor „Snail“ angenommen. Diese funktionellen Untersuchungen bezüglich der negativen Regulation der E-Cadherin-Expression werden anhand von Analysen des Promotormethylierungsstatus fortgeführt.

Große Beachtung fand auf der diesjährigen DGU-Jahrestagung auch das Thema des Nachweises zirkulierender Tumorzellen (CTC) im venösen Blut und mögliche Aussagen hinsichtlich Diagnostik, Prognostik aber auch als neuer Parameter für

das therapeutische Ansprechen. Zu diesem Thema gab es bereits am Mittwoch ein Akademieforum (AF6), in dem Aspekte verschiedener Methoden zur Detektion von CTC im Mittelpunkt standen. Ein Schwerpunkt wurde insbesondere auf die Nutzung des CellSearch-Systems gelegt. Dieses System reichert zirkulierende Tumorzellen mittels Antikörpern gegen das Zelloberflächenprotein EpCAM aus 7,5 ml peripherem Blut an, womit ausschließlich EpCAM-positive Zellen detektiert werden können.

Für die Gruppe um S. Riethdorf aus Hamburg in Zusammenarbeit mit K. Pantel stellte M. Rink sehr interessante Daten für das Blasenkarzinom vor, die mittlerweile auch publiziert wurden (P 21.3 [10]). In 15 von 50 Patienten (30%) mit einem nichtmetastasierten Harnblasenkarzinom wurde durchschnittlich 1 CTC detektiert. In 5 von 5 Patienten (100%) mit einem metastasierten Blasenkarzinom wurden im Median 100 CTC detektiert. Die vorgestellten Ergebnisse sind v. a. deshalb erstaunlich, da die Expression von EpCAM in primären Tumoren zwar mit erhöhtem Tumorgrad im Blasenkarzinom zunimmt, jedoch auch dann nur in 63% der Tumore EpCAM positiv sind [11]. Für einen Einsatz in der Klinik sollte daher dringend geklärt werden, ob und weshalb sich CTC hinsichtlich ihrer EpCAM Expression vom Primärtumor unterscheiden, um die Spezifität dieses Verfahrens zu evaluieren. Erste Nachsorgeergebnisse dieser Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten weisen darauf hin, dass der Nachweis von CTC auch in den nicht metastasierten Patienten mit einem schlechteren Progressionsfreiem- und Gesamtüberleben korreliert.

Zusammenfassend steht die molekulare Diagnostik für das Blasenkarzinom in einer präklinischen Phase. Gerade in der jüngeren Vergangenheit konnten jedoch mithilfe von Hochdurchsatzverfahren und der Einführung internationaler Standards sowohl in der histopathologischen Bewertung, als auch in der molekulargenetischen Charakterisierung von Blasenkarzinomen richtungsweisende Erkenntnisse gewonnen werden. Diese müssen jedoch in prospektiven, multizentrischen Studien validiert werden, damit sie in den nächsten Jahren die klinische Be-

Urologe 2011 · 50:221–226 DOI 10.1007/s00120-010-2486-2
© Springer-Verlag 2011

R. Nawroth · A. Hartmann · P.J. Olbert · A.S. Merseburger · R. Stöhr · R. Knüchel · M. Retz · S. Füssl

Blasenkarzinom – Update. Was gab es neues auf dem Jahreskongress 2010 der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf?

Zusammenfassung

Ein vorrangiges Ziel des nationalen Netzwerkes „Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom e.V.“ ist es, eine Plattform zu bieten, auf der wissenschaftliche Aktivitäten im Bereich der Blasenkarzinomforschung gebündelt und kommuniziert werden. Einen fundierten Überblick über aktuelle Arbeiten auf diesem Forschungsgebiet bot die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie vom 22. bis 25. September 2010 in Düsseldorf. In diesem Artikel werden einige der in-

teressanten Beiträge zum Thema Blasenkarzinomforschung inhaltlich zusammengefasst und kommentiert. Ein Schwerpunkt wurde insbesondere auf das Urothelkarzinom im Bereich der Urologie und die präklinische Forschung gelegt.

Schlüsselwörter

Blasenkarzinom · Nationales Netzwerk · Deutsche Gesellschaft für Urologie · Urologie · Präklinische Forschung

Bladder cancer update. What was new at the 2010 Annual Congress of the German Association of Urology in Düsseldorf?

Abstract

One of the principal objects of the scientific research network “German Bladder Cancer Network” is to consolidate research activities on bladder cancer. An overview about directions of current projects on this research topic was given at the annual meeting of the German Association of Urology in Düsseldorf from September 22 to 25 September 2010. As representatives of the “German Bladder Cancer Network” we summarize and comment on some of the most interesting projects on

bladder cancer presented at this meeting. A special focus will be on current developments in the field of urology and on different aspects in preclinical research on bladder cancer.

Keywords

Bladder cancer · National network · German Bladder Cancer Network · Urology · Preclinical research

handlung von Blasen tumorpatienten beeinflussen können.

Zelluläre Signalwege – Implikationen für die zukünftige Therapie

Eine wichtige und sehr erfolgreiche Target-Therapie stellt aktuell der Einsatz von mTOR-Inhibitoren im Nierenkarzinom dar. Obwohl präklinische Daten im Blasenkarzinom zu diesem Signalweg fehlen, werden verschiedene Phase-I/II-Studien durchgeführt, die sich mit dem Nutzen dieser Therapie im Blasenkarzinom beschäftigen. Vorläufige Daten einer einarmigen Phase-II-Studie mit Everolimus in der Zweitlinientherapie wurden auf dem diesjährigen ASCO-Kongress vorgestellt. Dabei zeigten nur 3 von 17 Patienten eine geringe Ansprechrate nach Monogabe von Everolimus bei moderaten Nebenwirkungsraten [12]. Das Fazit aus diesen Ergebnissen muss sicher die Beantwortung der Frage sein, weshalb diese Ergebnisse so enttäuschend ausfallen und ob das Design klinischer Studien überhaupt dem Stand der Forschung entspricht.

Die Arbeitsgruppen von I. Kausch von Schmelting von der Klinik für Urologie der Universität zu Lübeck und R. Nawroth von der TU München stellten Ergebnisse ihrer Projekte vor, die sich präklinisch mit mTOR-Inhibitoren im Blasenkarzinom beschäftigen. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass anders als in der Literatur für verschiedene Tumorentitäten beschrieben [13], die Regulation des Zellwachstums nicht nur über mTORC1, den Proteinkomplex, der mittels der bekannten mTOR-Inhibitoren wie Everolimus oder Temsirolimus inhibiert wird, sondern auch über weitere Komponenten dieses Signalweges gesteuert wird und die klinisch zugelassenen mTOR-Inhibitoren daher für die Regulation dieses Signalweges nicht ausreichen. Zudem konnte ein komplexes Zusammenwirken zwischen dem PI3K/Akt/mTOR- und dem MAPK-Signalweg bei der Regulation von Tumorstadium beschrieben werden. Als Fazit kann deshalb festgehalten werden, dass diese beiden Signalwege basierend auf den vorliegenden Daten definitiv als zukünftige Therapieoption für eine medikamentöse Therapie einen hohen Stellen-

wert beim Blasenkarzinom erhalten werden. Allerdings ist eine direkte Übersetzung der Therapie einer mTOR-Inhibition wie sie vom Nierenkarzinom bekannt ist, nicht zu empfehlen, da die molekularen Mechanismen im Blasenkarzinom offensichtlich komplexer sind (P 5.1, P 5.3).

Neue Therapieansätze für das Blasenkarzinom

Zwei Arbeiten zeigten an orthotopen Mausmodellen neue Therapieoptionen für das Blasenkarzinom. Beide Projekte stehen kurz vor der Umsetzung in die Klinik und sollen daher hier erwähnt werden. Die Installationstherapie mit radioaktiv markierten Antikörpern gegen molekulare Marker des Blasenkarzinoms wurde bereits früher in klinischen Studien untersucht [14, 15]. In diesen Studien wurden Antikörper gegen EpCAM und „Human Milk Fat Globulin 2“ eingesetzt. Es konnte keine Radioaktivität im peripheren Blut oder anderen Organen als der Blase der Patienten nach Instillation nachgewiesen werden. Allerdings wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt, da die Radioaktivität an den Tumoren nicht ausreichend war, um zytotoxische Effekte auszulösen.

M. Authenrieth von der Urologischen Klinik und Poliklinik der TU München stellte nun neue Ergebnisse eines Projekts der Arbeitsgruppe um R. Senekowitsch-Schmidtke von der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München vor (P 5.2). Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es, die Wirksamkeit einer intravesikalen Therapie mit einem gegen den EGF-Rezeptor (EGFR) gerichteten und mit dem α -Strahler Bismuth-213 (^{213}Bi -anti-EGFR-mAb) konjugierten monoklonalen Antikörpers (mAb) im Vergleich mit Mitomycin C zu untersuchen. Dafür wurde ein orthotopes Blasenkarzinommodell in immuninkompetenten Swiss-Nu/Nu-Nacktmäusen etabliert. Für die Etablierung des Xenotransplantatmodells wurde die orthotop wachsende Blasenkarzinomzelllinie EJ28 genutzt, die aufgrund der zuvor erfolgten Transfektion mit dem Reportergen Luciferase ein nichtinvasives Monitoring des Tumorstadiums mittels „Bioluminesz Imaging“ (BLI) ermöglichte. Anhand von wöchentlichen BLI-Mes-

sungen wurden die Effekte einer Therapie mit 0,925 MBq ^{213}Bi -anti-EGFR-mAb, Mitomycin C oder nur dem EGFR-mAb auf das Wachstum der orthotopen EJ28-Tumoren verfolgt. Dabei zeigten alle mit dem ^{213}Bi -anti-EGFR-mAb behandelten Tiere eine deutliche Tumorregression. Die Überlebensrate dieser Gruppe war mit 90% nach 300 Tagen Beobachtungszeit signifikant höher als die der Mitomycin-C- (40%) bzw. der EGFR-mAb-Gruppe (0%; [16]). Diese tierexperimentelle Studie belegt, dass das nichtmuskelinvasive Blasenkarzinom zielgerichtet und mit einer geringen Schädigung der umliegenden gesunden Zellen therapiert werden könnte. Die klinische Wirksamkeit dieses zielgerichteten, antikörpervermittelten Wirkstofftransports direkt an die oberflächlich wachsenden Tumorzellen soll nun anhand einer klinischen Phase-I-Studie validiert werden.

In einem zweiten Modell beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um P. Olbert und A. Hegele von der Urologischen Universitätsklinik in Marburg mit der Wertigkeit von „toll-like receptor 9“ (TLR9) Agonisten (CpG-Oligonukleotiden, ODN) bei der Therapie des Blasenkarzinoms. In jüngerer Vergangenheit wurden TLR als therapeutische Zielmoleküle durchaus kontrovers diskutiert [17, 18]. Die Marburger Gruppe konnte nun erstmals an 40 Patienten die Expression von TLR9 in den Karzinomzellen von >50% der untersuchten Urothelkarzinomen nachweisen. Dies entspricht den Erfahrungen in anderen Tumorentitäten (z. B. dem Bronchialkarzinom oder hämatologischen Neoplasien). TLR9 ist beim Menschen normalerweise nur auf plasmazytoiden dendritischen Zellen und B-Zellen exprimiert. Hieraus ergibt sich für neue immuntherapeutische Agenzien (TLR9-Agonisten) die Frage, welche therapeutischen Konsequenzen eine TLR9-Expression in Tumorzellen hätte. In einem weiteren Schritt wurden im subkutanen und orthotopen murinen Blasenkarzinommodell antineoplastische Eigenschaften von TLR9-Agonisten (CpG-ODN) nachgewiesen. Diese Reaktion kann wahrscheinlich auf eine Immunreaktion zurück geführt werden, die nach intravesikaler CpG-ODN-Behandlung in der Blase und in Lymphknoten nachweisbar war. Da TLR9 bak-

terielle DNA erkennt, spielt dieses Molekül wahrscheinlich auch eine Rolle bei der BCG-Therapie. Die Charakterisierung der Funktion von TLR9 auf Tumorzellen sollte abschließend die Frage nach einer Translation dieser Therapieoption auf den Menschen klären (P 21.6, P 21.9)

Der Evaluierung neuer, molekular basierter Therapieansätze widmeten sich zwei weitere Posterbeiträge. Von der Arbeitsgruppe der Klinik für Urologie der TU Dresden um S. Füssel wurde ein präklinisches In-vitro-Therapiemodell zur Hemmung des Blasenkarzinomzellwachstums vorgestellt, das auf der Ausschaltung tumorassoziierter Faktoren mit Hilfe von „small interfering RNA“ (siRNA) beruht (P 5.4). Als Targets für diese Expressionsinhibitoren wurden 4 Apoptoseinhibitoren aus der BCL2- und der „inhibitor of apoptosis“ (IAP-)Familie ausgewählt, die essentiell für die Proliferation und Therapieresistenz von Blasenkarzinomzellen sind. Die gleichzeitige siRNA-vermittelte Expressionsminderung von mehreren Apoptoseinhibitoren bewirkte nicht nur eine Reduktion des Wachstums der Blasenkarzinomzelllinien EJ28 und J82, sondern auch eine deutliche Chemosensitivierung dieser Zellen. Durch die simultane Inhibierung verschiedener Apoptoseinhibitoren kann potentiell einer Expressionsgegenregulation nach Ausschaltung einzelner Faktoren durch äquivalente Faktoren der jeweiligen Apoptoseinhibitorfamilie entgegengewirkt werden. Dieser multimodale Ansatz bietet möglicherweise die Grundlage für eine neuartige Kombinationstherapie, insbesondere für die Behandlung des nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinoms.

Grundlagenforschung – zukünftige Modellsysteme und Fragestellungen

Ein bekanntes Problem der präklinischen Forschung ist es, die Komplexität eines Tumors in einem einfachen und reproduzierbaren Modell möglichst realitätsnah nachzustellen. Der Einsatz reiner Zellkulturen, die zwar durchaus Vorteile bei der Beantwortung bestimmter Fragestellungen bieten, vermittelt häufig ein falsches Bild bei der Charakterisierung des Verhaltens eines „Gesamt tumors“. Dieser setzt

Hier steht eine Anzeige.



sich nicht nur aus epithelialen Tumorzellen, sondern u. a. auch aus Fibroblasten und Endothelzellen zusammen, die sich gegenseitig beeinflussen. Fibroblasten sind ein wichtiger Bestandteil in der Tumorbio­logie, da dieser Zelltyp durch die Bildung von extrazellulärer Matrix oder der Expression von Wachstumsfaktoren spezifisch und maßgeblich das Tumormikromilieu beeinflusst.

Die Gruppe um K. Junker von der Klinik für Urologie des Universitätsklinikum Jena beschäftigt sich daher mit Modellsystemen, die ein gemeinsames Wachstum dieser verschiedenen Zelltypen unter definierten Kulturbedingungen erlaubt. So wurden tumorassoziierte Fibroblasten aus Gewebematerial isoliert und mit epithelialen Tumorzelllinien kultiviert. Bei anschließenden Proteom- und miRNA-Analysen konnte eine veränderte RNA- und Proteinexpression in den Tumorzellen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass zwar der Einsatz reiner Zellkulturen weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Grundlagenforschung sein wird, jedoch aufwendigere Modelle wie das beschriebene in der Zukunft bei der Charakterisierung tumorbiologischer Prozesse stärker berücksichtigt werden, um eine bessere Translation präklinischer Ergebnisse in die Praxis zu ermöglichen.

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass eine Subgruppe an Tumorzellen gewisse Stammeigenschaften wiedererwerben und damit nicht nur für die Progression des Tumors eine entscheidende Rolle spielen, sondern v. a. auch Resistenzen gegenüber medikamentösen Therapien zeigen. Der Notch-Signalweg reguliert zusammen mit dem Wnt-, „bone morphogenetic protein“ (BMP-) und dem Hedgehog-Signalweg die Stammzellentwicklung und Zelldifferenzierung. Alle diese Signalwege haben in den vergangenen Jahren eine erhöhte Aufmerksamkeit bei der Charakterisierung der Tumorgenese des Blasenkarzinoms erfahren.

Die Arbeitsgruppe um W.A. Schultz aus Düsseldorf hat in den vergangenen Jahren bereits grundlegende Arbeiten über die Aktivität dieser Signalwege im Blasenkarzinom veröffentlicht [19]. In dem aktuellen Projekt stellte diese Arbeitsgruppe eine interessante Arbeit

zum Notch-Signalweg im Blasenkarzinom vor (P 21.4). Darin wurde gezeigt, dass NOTCH1 im Urothelkarzinom weniger stark als im Normalgewebe exprimiert wird und in In-vitro-Studien als Tumorsuppressor wirkt. Weitere Untersuchungen zur genauen Funktion von Notch und dem Zusammenspiel weiterer Signalwege im Blasenkarzinom sollten ein besseres Verständnis der postulierten Tumorstammzelle und damit der Tumorgenese geben.

Fazit für die Praxis

Auf der Jahrestagung der DGU 2010 wurden verschiedene Ansätze für die Entwicklung neuer molekularer Marker und auch neuer Therapiestrategien vorgestellt. Für die klinische Etablierung molekularer Marker wurde jedoch auch deutlich, dass ein wichtiger Schritt ein gutes und groß angelegtes Studiendesign darstellt, wie es aktuell z. B. mit der UROMOL-Studie durchgeführt wird. Damit sollten neue Biomarker wie FGFR3 endgültig den Schritt in den angewandten klinischen Alltag finden. Für die Therapie konnten vor allem in dem Bereich der Instillationstherapie neue mögliche Ansätze aufgezeigt werden. Dabei kommt dem Einsatz von Antikörpern sicherlich eine große Bedeutung auch in der Zukunft zu. Aber auch im Bereich der Grundlagenforschung gibt es neue Denkansätze, die zu einem größeren Verständnis der Tumorbio­logie und damit auch der besseren Nutzung vorhandener oder der Entwicklung neuer Therapeutika führen sollte. Dabei zeigte sich für alle Projekte, dass eine enge Verzahnung und intensiver Austausch interdisziplinärer Gruppen ein grundlegender Katalysator für ein erfolgreiches Arbeiten ist.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. R. Nawroth
Urologische Klinik und Poliklinik, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München
roman.nawroth@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Goebell PJ, Knowles MA (2010) Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol* 28(4):409–428
- Hoffmann AC, Wild P, Leicht C et al (2010) MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 12(8):628–636
- Nawroth R, Hartmann A, Wild P et al (2010) EMM-PRIN (CD147): A prognostic and potentially therapeutic marker in urothelial cancer. *Pathologie* 31(Suppl 2):251–254
- Sidhu SS, Nawroth R, Retz M et al (2010) EMMPRIN regulates the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway, a potential role in accelerating lung tumorigenesis. *Oncogene* 29:4145–4156
- Golshani R, Lopez L, Estrella V et al (2008) Hyaluronic acid synthase-1 expression regulates bladder cancer growth, invasion, and angiogenesis through CD44. *Cancer Res* 68(2):483–491
- Lokeshwar VB, Estrella V, Lopez L et al (2006) HYAL1-1, an alternatively spliced variant of HYAL1 hyaluronidase: a negative regulator of bladder cancer. *Cancer Res* 66(23):11219–11227
- Lokeshwar VB, Gomez P, Kramer M et al (2008) Epigenetic regulation of HYAL-1 hyaluronidase expression. identification of HYAL-1 promoter. *J Biol Chem* 283(43):29215–29227
- Girish KS, Kemparaju K, Nagaraju S et al (2009) Hyaluronidase inhibitors: a biological and therapeutic perspective. *Curr Med Chem* 16(18):2261–2288
- Kramer MW, Golshani R, Merseburger AS et al (2010) HYAL-1 hyaluronidase: a potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. *Eur Urol* 57(1):86–93
- Rink M, Chun FK, Minner S et al (2010) Detection of circulating tumour cells in peripheral blood of patients with advanced non-metastatic bladder cancer. *BJU Int* (Epub ahead of print)
- Brunner A, Prelog M, Verdorfer I et al (2008) EpCAM is predominantly expressed in high grade and advanced stage urothelial carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 61(3):307–310
- Heck MM, Gschwend JE, Retz M (2010) Update on chemotherapy for bladder cancer. *Urologe A* 49(10):1294–1300
- Engelman JA (2009) Targeting PI3 K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 9(8):550–562
- Bamias A et al (1991) Intravesical administration of radiolabeled antitumor monoclonal antibody in bladder carcinoma. *Cancer Res* 51(2):724–728
- Bamias A, Keane P, Krausz T et al (1993) Intravesical administration of indium-111-labelled HMFG2 monoclonal antibody in superficial bladder carcinoma. *Int J Cancer* 54(6):899–903
- Pfost B, Seidl C, Autenrieth M et al (2009) Intravesical alpha-radioimmunotherapy with 213Bi-anti-EGFR-mAb defeats human bladder carcinoma in xenografted nude mice. *J Nucl Med* 50(10):1700–1708
- Huang B, Zhao J, Unkles JC et al (2008) TLR signaling by tumor and immune cells: a double-edged sword. *Oncogene* 27(2):218–224
- Conroy H, Marshall NA, Mills KH (2008) TLR ligand suppression or enhancement of Treg cells? A double-edged sword in immunity to tumours. *Oncogene* 27(2):168–180
- Schulz WA (2006) Understanding urothelial carcinoma through cancer pathways. *Int J Cancer* 119(7):1513–1518