



Klinik für Urologie

Direktor: Prof. Dr. Jörg Schubert

Adresse: Klinik für Urologie
Lessingstr. 1
07743 Jena
E-Mail: Annerose.krausse@med.uni-jena.de
Internet: www.med.uni-jena.de/urologie

Forschungsprojekte

Forschungsthema:

**Etablierung von molekularbiologischen
Prognoseparametern bei Patienten mit
Nierenzellkarzinomen im Rahmen der Immun-
Chemotherapie**

Projektleiter/in: PD Dr. Kerstin Junker, PD Dr. Thomas Steiner

Mitarbeiter/innen: Dr. J. Sanjmyatav

Schlagwörter: Nierenzellkarzinom; Immun-Chemotherapie; SELDI-TOF-MS; Micro-Array

Kurzbeschreibung: Die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist im Gegensatz zum organbegrenzten Tumorleiden auch nach radikaler Tumornephrektomie schlecht. Die Immun-Chemotherapie (ICT) läßt eine Verbesserung der Prognose für einen Teil dieser Patienten erwarten. Dieser neue, den Patienten zum Teil stark beeinträchtigende und teure therapeutische Ansatz verlangt nach einer Selektion von Patienten, die auf eine derartige Therapie ansprechen. Entsprechende Prognosekriterien für den individuellen Patienten existieren derzeit nicht. Aufbauend auf umfangreiche Vorarbeiten ist das Ziel dieses Projektes die Entwicklung molekularbiologischer Prognoseparameter. Hierzu soll bei 50 Patienten, die in der Klinik für Urologie mit einer ICT behandelt wurden, die Analyse der Expression von Genen/Proteinen im Tumorgewebe vor Therapie in Korrelation zum Ansprechen mittels cDNA-Microarray und ProteinChip Technologie (SELDI-MS-TOF) erfolgen. Des weiteren soll mit ProteinChip Arrays die

Analyse von Serumproben vor und nach Therapie in Bezug zum klinischen Ansprechen durchgeführt werden. Im Ergebnis sollen Prognoseparameter etabliert werden, die eine Selektion von Patienten für diese Therapie und ein minimal-invasives spezifisches Monitoring im Verlauf der Therapie erlauben.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF

Laufzeit: 2004-2007

Forschungsthema:

Identifizierung und Evaluierung der mit Proteinchip-Array Technologie ermittelten tumorrelevanten Marker bei kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) und Nierenzellkarzinomen (NZK)

Projektleiter/in: PD Dr. Ferdinand von Eggeling, PD Dr. Kerstin Junker

Mitarbeiter/innen: Dr. Ch. Melle, N. Escher

Schlagwörter: Nierenzellkarzinom; kutane T-Zell-Lymphome; SELDI-TOF-MS; Proteomics

Kurzbeschreibung: Mit der Proteinchip-Array Technologie (SELDI) wurden bei Nierenzellkarzinomen (NZK) metastasierendes und nicht-metastasierendes Tumorgewebe und bei kutanen T-Zell Lymphomen (CTCL) Tumorzellen im Blut, Serum, Normal- und Tumorgewebe untersucht, um metastasierungs- bzw. tumorrelevante Proteine zu definieren. Diese Proteine sollen nun mit Immunoassay on chip, Immunpräzipitation, Depletion, Tandem MS und 1D/2D Proteingelektrophorese identifiziert werden. Die so identifizierten Proteine sollen dann anhand weiterer Fällen auf ihre Prognoserelevanz hin untersucht werden. Dies soll auf RNA-Ebene mit real-time PCR und RNAi, auf Protein-Ebene mit Chip-basierenden Immunoassay und auf Gewebsebene mit Immunohistochemie an den vorhandenen und weiteren RCC- und CTCL-Fällen erfolgen. In Verbindung mit den klinischen Parametern, mit molekulargenetischen und bioinformatischen Daten soll dies über die zu erwartende

Progression bzw. das Metastasierungspotential der Tumoren Aufschluß geben und so zu einem individuell angepaßten, optimierten Therapie- und Nachsorgeregime beitragen.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF

Laufzeit: 2004-2007

Forschungsthema:

Spleißvarianten von Tenascin-C als Verlaufs- und Prognosemarker im Urothelkarzinom der Harnblase

Projektleiter/in: PD Dr. Heiko Wunderlich, Prof. Dr. Hartwig Kosmehl

Mitarbeiter/innen: PD Dr. A. Berndt

Schlagwörter: Harnblasentumore; Tenascin; SELDI-TOF-MS; Proteomics

Kurzbeschreibung: Tenascin-C (Tn-C) wird im Zusammenhang mit Wundheilung und maligner Transformation reexprimiert, wobei eine differentielle Expression von bis zu 9 Spleißvarianten nachgewiesen werden konnte. Diese Spleißvarianten haben neben variablen adhäsiven Eigenschaften eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber matrixdegradierenden Enzymen, die zu einer Tumorspezifischen Degradation führt. Spleißvarianten und Degradationsprodukte von Tn-C zählen zur provisorischen extrazellulären Matrix, die eine wesentliche Voraussetzung für die Tumorzellmigration darstellt. Auch für das papilläre Urothelkarzinom der Harnblase (kurz Urothelkarzinom) ist eine Überexpression von Tn-C beschrieben. Eine Analyse der differentiellen Expression von Tn-C-Spleißvarianten mit Korrelation zum Malignitätsgrad und Invasionsverhalten (invasive versus nicht-invasive Urothelkarzinome) liegt bislang nicht vor.

Ziel des Projektes ist die Validierung des differentiellen Expressionsmusters von Tn-C – Spleißvarianten als individualprognostischer Parameter für das Urothelkarzinom und darauf aufbauend die Entwicklung eines Antikörper-

basierten Proteinchips zur Detektion dieser Spleißvarianten im Urin als Marker für eine nichtinvasive Tumorsurveillance.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF

Laufzeit: 2004-2007

Forschungsthema:

Definition tumorspezifischer Proteinmuster im Serum von Patienten mit Nierenzellkarzinom mittels SELDI-MS-TOF Technologie

Projektleiter/in: PD Dr. Kerstin Junker, PD Dr. Ferdinand von Eggeling

Mitarbeiter/innen: Dr. J. Müller, Dr. Ch. Melle

Schlagwörter: Nierenzellkarzinom; SELDI-TOF-MS; Proteomics; Biomarker

Kurzbeschreibung: Die Prognose bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen (NZK) ist wesentlich durch das Auftreten von Fernmetastasen bestimmt. Eine frühzeitige Erkennung der Metastasierung sowie eine Vorhersage des Metastasierungsrisikos zum Zeitpunkt der Primärtumorthherapie ist derzeit nicht möglich. Dies wäre jedoch für eine individuelle, risikoadaptierte Nachsorge und effektive Therapie notwendig. Deshalb ist die Entwicklung neuer molekular- und zellbiologischer Tumor- und Prognosemarker gefordert. Ziel dieses Projektes ist es deshalb, durch einen differentiellen Vergleich komplexe Proteinmuster bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen zu erfassen, die tumor- und metastasierungsspezifisch sind. Da in der Klinik für Urologie Patientendaten kontinuierlich seit 1994 erfaßt werden und somit Verlaufsdaten über mindestens 5 Jahre vorliegen, sind die Voraussetzungen für eine sichere Patientengruppierung gegeben. Entstehung und Progression maligner Tumore ist ein vielschrittiger Prozeß, der durch die Untersuchung einzelner Gene und Proteine in seiner Komplexität nicht erfaßbar ist. Deshalb sollen die Proteinchip-Array und SELDI-TOF-MS (Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) Technologien eingesetzt werden, da die Kombination dieser neuartigen Techniken eine hocheffektive

komplexe Analyse von Proteinen ermöglicht. Die Analyse wird an Serumproben erfolgen, da hier selektiv Proteine erfaßt werden können, die spezifisch mit dem Tumorgeschehen assoziiert sind. Probleme, die bei der Analyse des Tumorgewebes durch dessen Heterogenität bedingt sind, können so umgangen werden. Die so nachgewiesenen spezifischen Proteinmuster werden die Grundlage zur Entwicklung spezifischer Tumor- und Prognosemarker bilden und die Voraussetzung für eine individuelle Prognosedifferenzierung und eine effektive Therapie schaffen.

Förderung durch /

Kennziffer: Deutsche Krebshilfe:10-1987

Laufzeit: 2003-2006

Forschungsthema:

Etablierung der Multi-Color-FISH zum Nachweis von Nierenzelltumoren

Projektleiter/in: PD Dr. Kerstin Junker

Mitarbeiter/innen: Dr. J. Sanjmyatav

Schlagwörter: Nierenzellkarzinom; M-FISH

Kurzbeschreibung: Nierenzelltumore werden auf Grund ihrer histopathologischen Merkmale in 4 wesentliche Subtypen unterschieden: klarzellig, papillär, chromophob, Onkozytom. Eine sichere Klassifizierung basierend allein auf histologischen Merkmalen ist nicht immer möglich. Dies ist jedoch zunehmend von Bedeutung, da der Verlauf der Erkrankung der Patienten mit Nierentumoren auch vom Subtyp abhängt. Zum anderen ist zu erwarten, dass adjuvante Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Subtyp einen unterschiedlichen Erfolg zeigen und neue Therapieverfahren für jeden einzelnen Subtyp entwickelt werden müssen. Durch genetische Untersuchungen wurden spezifische genetische Muster für jeden Subtyp definiert, die eine klare Abgrenzung von einander erlauben. Damit wird deutlich, dass die einzelnen histopathologisch und genetisch definierten Subtypen differente



Tumorentitäten der Nierentumoren darstellen. Ziel dieser Studie ist es, ein Test-Set zur Multi-Color-Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (M-FISH) an Interphasezellkernen von Gewebeproben zu etablieren, welches eine schnelle und sichere Zuordnung zum Nierentumor und eine klare Differenzierung zwischen den Subtypen erlaubt. Dieser Test soll zunächst an Gewebeproben von operativ entfernten Tumoren für die Routinediagnostik etabliert und optimiert werden. Im zweiten Schritt soll die Überprüfung der Effektivität und Sensitivität dieser genetischen Analyse an Biopsien von Nierentumoren erfolgen. Damit soll eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit der Nierentumore und insbesondere der präoperativen Biopsie erreicht werden.

Förderung durch /

Kennziffer: Dr-Robert-Pfleger-Stiftung

Laufzeit: 2005

weitere Projekte

Forschungsthema:

**Evaluierung des onkofetalen Fibronektins als
Urinmarker für Harnblasentumore**

Projektleiter/in: PD Dr. Kerstin Junker, PD Dr. Heiko Wunderlich

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Junker K, Romics I, Szendroi A, Riesz P, Moravek P, Hindermann W, Winter R, Schubert J

Genetic Profile of Bone Metastases in Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 45 (2004) 3, 320-324

Reichelt O, Weirich T, Wunderlich H, Schubert J

Pubovaginal cutaneous fascial sling procedure for stress urinary incontinence: 10 years' experience. Urol Int. 72 (2004) 4, 318-23

Wunderlich H, Dreihaupt M, Schlichter A, Kosmehl H, Reichelt O, Schubert J

New cut-off point between T1- and T2-renal cell carcinoma – necessary for a better discriminatory power of the TNM-classification. Urol Int. 72 (2004) 2, 123-8

Katenkamp K, Berndt A, Hindermann W, Wunderlich H, Haas KM, Borsi L, Zardi L, Kosmehl H

mRNA expression and protein distribution of the unspliced tenascin-C isoform in prostatic adenocarcinoma. *J Pathol.* 203 (2004), 771-779

Steiner Th, Knels R, Schubert J

Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 46 (2004) 3, 327-330

Junker K, Stoehr R, Hartmann A

Reply by the authors: Analysis of Genetic Alterations in Normal Bladder Urothelium. *Urol.* 64 (2004) 2, 405-6

Berg W, Becker U, Huschke T, Schubert J (2004) Nickel/Dithionite rapid test – a diagnostic instrument with high relevance for cystinuria screening. In: *Kidney Stones: Inside & out; Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis (Gohel MDI, Au DWT eds.). The Hong Kong Polytechnic University, 223-225*

Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Gips H, Schill W-B, Kruger TF

Influence of DNA damage on fertilization and pregnancy. *Fertil Steril.* 81 (2004), 965-972

Eickhoff R, Baldauf C, Koyro H-W, Wennemuth G, Suga Y, Seitz J, Henkel R, Meinhardt A

Influence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) on the zinc content and redox state of protein bound sulfhydryl groups in rat spermatozoa. Indications for a new role of MIF in sperm maturation. *Mol Hum Reprod.* 10 (2004), 605-611

Gonzales GF, Muñoz G, Sánchez R, Henkel R, Gallegos-Avila G, Díaz-Guiterrez O, Vigil P, Vásquez F, Kortebani G, Mazzolli A, Bustos-Obregón E

Update on the impact of Chlamydia trachomatis infection on male fertility. *Andrologia.* 36 (2004), 1-23

Schill W-B, Henkel R

Sperm function and outcome of assisted reproduction. *Proceedings of the 1st World Congress & Workshop on Assisted Fertilization, Conception and Molecular Reproduction.* (2004), 69-72

Henkel R, Maaß G, Bödeker R-H, Scheibelhut C, Stalf T, Mehnert C, Schuppe H-C, Jung A, Schill W-B

Sperm function and assisted reproduction technology. *Reprod Med Biol.* 4 (2005), 7-30

Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Tinneberg H-R, Menkveld R, Schill W-B, Kruger TF

Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. *Fertil Steril.* 83 (2005), 635-642

Henkel R, Maaß G, Schuppe H-C, Jung A, Schubert J, Schill W-B

Molecular aspects of declining sperm motility in older men. *Fertil Steril.* 84 (2005) 5, 1430-7

Junker K, Gneist J, Melle C, Driesch D, Schubert J, Claussen U, Von Eggeling F
Identification of protein pattern in kidney cancer using ProteinChip(R) arrays and bioinformatics. *Int J Mol Med.* 15 (2005) 2, 285-90

Junker K, Hindermann W, von Eggeling F, Diegmann J, Haessler K, Schubert J
CD70- a new tumor specific biomarker for renal cell carcinoma. *J Urol.* 173 (2005) 6, 2150-3

Junker K, Wolf M, Schubert J
Molecular clonal analysis of recurrent bladder cancer. *Oncol Rep.* 14 (2005) 2, 319-23

Sanjmyatav J, Rubtsov N, Starke H, Schubert J, Hindermann W, Junker K
Identification of tumor entities of renal cell carcinoma using interphase FISH. *J Urol.* 174 (2005) 2, 731-5

Sanjmyatav J, Schubert J, Junker K
Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenetic banding analysis. *Oncol Reports.* 14 (2005) 5, 1183-7

Mueller J, von Eggeling F, Driesch D, Schubert J, Melle C, Junker K
ProteinChip technology reveals distinctive protein expression profiles in the urine of bladder cancer patients. *Eur Urol.* 47 (2005) 6, 885-894

Diegmann J, Junker K, Gerstmayer B, Bosio A, Hindermann W, Rosenhahn J, von Eggeling F
Identification of CD70 as a diagnostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma by gene expression profiling, real-time RT-PCR and immunohistochemistry. *Eur J Cancer.* 41 (2005), 1794-801

Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G
Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005) 3, 611-7

Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G
Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol.* 9 (2005) 2, 164-9

Wunderlich H, Hindermann W, Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J
The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol.* 174 (2005) 1, 44-6

Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R, Schubert J, Schmidt RA
Central autonomic innervation of the kidney. What can we learn from a transneuronal tracing study in an animal model? *J Urol.* 173 (2005) 3, 1033-8

Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA
Is there a Relationship between Chronic Bladder Dysfunction and Somatic Symptoms in other Body Regions? 2. An Experimental Neuroanatomical Approach. *Int Urol Nephrol.* 37 (2005) 2, 263-73



Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA

Is There a Relationship between Chronic Bladder Dysfunction and Somatic Symptoms in other Body Regions? 1. Clinical Observations. Int Urol Nephrol. 37 (2005) 2, 257-61

Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, Lahme S, Schmidt M, Hesse A, Köhrmann KU

Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the national working committee on stone disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline, World J Urol. 23 (2005) 5, 309-23

Auszeichnungen:

2004:

- PD Dr. Kerstin Junker, Posterpreis der European Association of Urology
- PD Dr. Kerstin Junker, Posterpreis des Arbeitskreises „Experimentelle Urologie“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie