

Urologe 2010 · 49:1196–1198
 DOI 10.1007/s00120-010-2390-9
 Online publiziert: 2. September 2010
 © Springer-Verlag 2010



Redaktion

Dr. rer. nat. Christoph Becker
 Forschungscoordination, Deutsche
 Gesellschaft für Urologie e.V., Düsseldorf
<http://www.dgu-forschung.de/stipendien.html>

Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendien der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Stipendiaten und Projektvorhaben der 1. Ausschreibungsrunde 2010

Mit den Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendien hat die DGU ihre Nachwuchsförderung weiter ausgedehnt und ehrt den verstorbenen Namensgeber für seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen für die Urologie. Ziel des Stipendienprogramms ist es, junge Urologinnen und Urologen für 1 Jahr von ihrer klinischen Routine freizustellen, um ihnen die Möglichkeit zu geben, an einer etablierten Forschungsinstitution selbständiges wissenschaftliches Arbeiten zu vertiefen und neueste Techniken zu erlernen. Dabei steht insbesondere auch die Nachhaltigkeit der Projekte im Focus. Wissenschaftlich-thematische und methodische Neuerungen sollen an der Heimatklinik etabliert und die Ergebnisse aus den Stipendien für den Aufbau eigener Arbeitsgruppen genutzt werden können. Die Fördermittel für die Stipendien werden zum überwiegenden Teil von der DGU getragen und von der Firma Dornier MedTech Europe GmbH unterstützt. Fünf Bewerber gelang es, sich mit ihren eingereichten Forschungsvorhaben zu qualifizieren. Der DGU-Vorstand benannte auf Basis von externen Gutachten die im Folgenden aufgeführten Stipendiaten mit ihren Projekten.

Frau Dr. med. Katharina Braun
 Urologische Klinik, Ruhr-Universität
 Bochum (Marienhospital Herne)

Projektvorhaben: Evaluation des Einflusses von β -Microseminoprotein (MSP) und katalytisch aktivem Prostata-spezifischem Antigen (PSA) sowie humanem Kallikrein 2 (hK2) auf die Pathogenese des Prostatakarzinoms in vitro und in vivo
Gastgebende Institution: Department of Clinical Laboratories, Surgery and Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
Betreuer: Prof. Dr. Hans G. Lilja

Einige Publikationen zeigen, dass PSA möglicherweise einen pathophysiologischen Einfluss auf Wachstum, Progression und Metastasierung des Prostatakarzinoms haben könnte. Neue Tumormarker, die in Kombination mit den bekannten Serummarkern zu einer besseren Risikoeinschätzung des Verlaufs eines Prostatakarzinoms führen, sind von essentieller Bedeutung, um zukünftig die Behandlung an die Aggressivität des jeweiligen Karzinoms individuell anpassen zu können.

Ziel des Forschungsprojektes ist es, mithilfe sorgfältig evaluierter in-vitro- und in-vivo-Modelle den möglichen Einfluss der Proteine PSA, hK2 und MSP auf die Initiation, Progression und Metastasierung des Prostatakarzinoms zu untersuchen.

Es sollen stabil transkribierte Tumorzelllinien entwickelt werden, die PSA, hK2 oder MSP überexprimieren und sezernieren und deren funktionsabhängige Analyse erfolgen. Nach Etablierung eines funktionell verifizierten in-vitro-Modells sollen diese Proteine anhand von in-vivo-Xenograft-Modellen weiterführend untersucht werden. Xenograft-Modelle spiegeln die physiologischen Verhältnisse des menschlichen Organismus besser wieder als in-vitro-Modelle und sind daher ein weiterführender, essentieller Schritt in der Untersuchung der beschriebenen Proteine. Nach subkutaner Injektion der etablierten Zelllinien sollen folgende Parameter untersucht werden:

- Freisetzung der Proteine in die Blutbahn der Xenograft-Mäuse,
- Tumorwachstum,
- Lokalisation und Ausprägung möglicher Metastasen.

Das MSKCC ist eine der renommiertesten Krebskliniken weltweit. Die Arbeitsgruppe um Hans Lilja, MD, PhD, verfügt über langjährige Expertise in der Erforschung zirkulierender Tumormarker, welche die Entwicklung und Progression des Prostatakarzinoms vorhersagen können, sowie eine Rolle in der Pathogenese des Prostatakarzinoms spielen. Eine Fortführung des Projektes nach Abschluss des Stipendiums ist durch eine langjährige bilaterale Kooperation zwischen MSKCC und Urologischer Klinik Herne gewährleistet.

Herr Dr. med. Thomas Horn
Urologische Klinik, Technische
Universität München

Projektvorhaben: Charakterisierung der tumorspezifischen T-Zell-Immunität beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

Gastgebende Institution: Arbeitsgruppe Translationale Immunologie, Forschungsschwerpunkt Tumorummunologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Betreuer: Prof. Dr. Philipp Beckhove

Ein wesentlicher Teil der gegen einen Tumor gerichteten Immunantwort besteht aus dem Zusammenspiel von spezifisch gegen tumorassoziierte Antigene (TAA) gerichtete T-Effektor- und Gedächtnis-Zellen (T-eff/mem) und immunsuppressiv wirkenden regulatorischen T-Zellen (Treg). Letztere setzen die Effizienz von T-Effektorzellen herab. Eine größere Häufigkeit von Treg, welche die tumorspezifische Immunantwort supprimieren, korreliert bei verschiedenen Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose. Desweiteren konnte eine Depletion von Treg mit einer Verstärkung der CD4+ T-Zell-Antwort gegen TAA sowie mit einer Tumorabstoßung in Verbindung gebracht werden. Das invasive Urothelkarzinom der Harnblase ist bisher weder hinsichtlich TAA-spezifischer T-eff/mem-Zellen und spezifischer regulatorischer T-Zellen charakterisiert noch sind Veränderungen dieser Zellpopulationen im Therapieverlauf untersucht worden.

Ziel ist die Etablierung des Nachweises spezifischer T-Zellen als Response- oder Prognoseprädiktor. Ferner kann die Charakterisierung der T-Zell-Antwort langfristig bei der Auswahl des besten TAA für immuntherapeutische Ansätze wie eine Vakzinierung dienen. Methodologisch sollen IFN-gamma-ELISPOT, Tetramerstaining, Treg-Spezifitäts-Assays mit (3H)-Thymidin-Proliferationstests sowie durchflusszytometrische Messungen zur Verwendung kommen.

Patienten mit invasivem Urothelkarzinom sollen auf das Vorkommen TAA-spezifischer T-eff/mem-Zellen geprüft und die Häufigkeit zirkulierender CD4+ CD25high FOXP3+ regulatorischer T-Zellen bestimmt werden. Auch letztere sollen auf ihre Spezifität gegenüber den ausgewählten TAAs Survivin, MAGE A-4, NY-ESO1 sowie p53 getestet werden. Die Häufigkeit beider Zelltypen soll im Verlauf verschiedener therapeutischer Ansätze verfolgt und mit dem Ansprechen auf eine Chemo-

therapie sowie langfristig mit dem progressionsfreien Überleben korreliert werden.

Die Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Translationale Tumorummunologie“ unter Leitung von Prof. Dr. Beckhove ist für die Urologische Klinik der Technischen Universität München auch hinsichtlich der mittelfristig geplanten Gründung einer eigenen Arbeitsgruppe „Urologische Tumorummunologie“ von realistischer Perspektive.

Herr Dr. med. Martin Janssen
Urologische Klinik, Universität
Homburg/Saar

Projektvorhaben: Frequenz und Funktion regulatorischer T-Lymphozyten (Treg) bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom

Gastgebende Institution: Abteilung für Infektions- und Transplantationsimmunologie, Institut für Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

Betreuer: Prof. Dr. Martina Sester

Regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) kommt eine Schlüsselrolle in der tumorassoziierten Antigen-spezifischen Immunantwort des Menschen zu. Die CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatorischen T-Zellen stellen eine natürlich vorkommende, funktionell supprimierende Subpopulation der CD4 T-Zellen dar. Unter physiologischen Umständen können Treg überschießende Immunreaktionen supprimieren und auf diese Weise Autoimmunerkrankungen verhindern. Wenngleich derzeit sehr detaillierte Kenntnisse zur quantitativen Analyse und Diskriminierung der Treg von anderen T-Zellen zur Verfügung stehen, sind die Mechanismen der Suppression der T-Zell-Aktivierung durch Treg und die Modulation ihrer Eigenschaften noch nicht vollständig aufgeklärt.

So liegen teils widersprüchliche Befunde zur Wirkung der Treg auf die Induktion einer tumorspezifischen Toleranz vor. Hier setzt das Projekt an. Mittels eines neu etablierten Tests soll die Frequenz und die Funktion der Treg bei Patienten mit Nierenzellkarzinom untersucht werden. Es soll untersucht werden, inwiefern Unterschiede in Anzahl, Funktionalität und Spezifität von Treg die individuelle Immunkompetenz der Patienten modulieren und ob diese Unterschiede den Krankheitsverlauf beeinflussen. Dazu sollen 60 Patienten

mit Nierenzellkarzinom vor und während der Therapie untersucht werden.

Die Studie wird bei Prof. Dr. Sester am Institut für Virologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung liegen in der interdisziplinären Grundlagenforschung im Bereich der Transplantations- und Infektionsimmunologie. Die Abteilung bietet sämtliche technische Voraussetzungen zur Durchführung immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Forschung. Alle relevanten Methoden sind in der Abteilung etabliert. Eine über dieses Stipendium hinaus gehende Forschungskoooperation zwischen der Urologischen Klinik und dem Institut für Virologie wird nicht zuletzt auch durch die enge Nachbarschaft der beiden Abteilungen befördert.

Herr Dr. med. Stephan Kruck
Urologische Klinik, Universität Tübingen

Projektvorhaben: Comprehensive analysis of interindividual variability of expression of the solute carrier transporters OCT2 and MATEs in normal and tumor renal tissue by genetics and epigenetics

Gastgebende Institution: Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP), Stuttgart

Betreuer: Prof. Dr. Matthias Schwab

Trotz aktueller Fortschritte im Bereich zielgerichteter Therapien erweist sich das Nierenzellkarzinom z.B. aufgrund der Überexpression von speziellen Membrantransportern (P-Glykoprotein/MDR1) als multiresistent gegenüber Zytostatika. Weitere Transporter aus der „Solute Carrier“ (SLC) - Familie, wie der organische Kationentransporter OCT2 (organic cation transporter 2) und die Kationenantipporter MATE (multidrug and toxin extrusion) werden auch mit der renalen Elimination von Arzneistoffen und einer möglichen Resistenzentwicklung bei der Tumorthherapie in Verbindung gebracht.

Ziel ist die Untersuchung von Nierenzellkarzinom- und korrespondierendem Normalgewebe auf interindividuelle Variabilität in der Expression dieser Transportproteine. Zugrunde liegende Mechanismen, für die ursächlich nicht-genetische, genetische bzw. epigenetische Faktoren eine Rolle spielen können, sollen dabei aufgeklärt werden.

Hier steht eine Anzeige.



Bei der Durchführung des Projektes werden sowohl moderne molekularbiologische Methoden (z.B. siRNA) als auch Hochdurchsatzverfahren zur Expressionsanalyse (z.B. TaqMan low density arrays) bzw. zur Detektion von genetischen Varianten (MALDI TOF-MS-Analytik) verwendet. Bei der Auswertung der experimentellen Ergebnisse und der Korrelation mit den klinischen Daten wird auf vorhandene bioinformatische Expertise zurückgegriffen. Darüber hinaus ist ein Ausbau einer bereits bestehenden Gewebekbank vorgesehen.

Das Projekt wird in der Arbeitsgruppe „Membrantransportproteine“ unter Leitung von Prof. Dr. Schwab und PD Dr. Anne Nies durchgeführt. Das IKP verfügt über langjährige Expertise in der Aufklärung pharmakogenomischer Fragestellungen und kausaler Mechanismen für eine interindividuelle Variabilität von Arzneimittelwirkungen. Durch das Projekt soll neben der Generierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms auch eine Forschungsk Kooperation zwischen dem IKP in Stuttgart und der Klinik für Urologie in Tübingen initiiert werden.

Herr Dr. med. Frank Kunath
Urologische Klinik, Universität Erlangen

Projektvorhaben: Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit/ Metaanalyse: Therapieoptionen beim lymphogen metastasierten Prostatakarzinom nach Prostatektomie oder Strahlentherapie mit Lymphadenektomie'

Gastgebende Institution: Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg i.Br.

Betreuer: Dr. Gerd Antes

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen haben in den letzten Jahren zu wesentlichen Veränderungen in der klinischen Medizin und der Gesundheitspolitik geführt, da allgemein eine Forderung nach rationaler Begründung ärztlichen Handelns besteht. Sie werden heute als das objektivste Instrument zur Beantwortung klinischer und versorgungspolitischer Fragestellungen gesehen. Systematische Übersichtsarbeiten dienen jedoch auch als Instrument, um das enorme Ausmaß an neu entstehendem medizinischem Wissen in ein überschaubares Format zusammenzufassen.

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, am Beispiel des Themas „Therapieoptionen beim lymphogen metastasierten Prostatakarzinom nach Prostatektomie oder Strahlentherapie mit Lymphadenektomie“ in die methodischen Grundlagen und Techniken zur Erstellung eines Cochrane Reviews nach den Maßgaben der Cochrane Collaboration am Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg intensiv eingearbeitet zu werden, die optimale Tumorthherapie zu identifizieren und eventuelle wissenschaftliche Lücken in der Evidenz-basierten Forschung aufzuzeigen. In dem genannten Themengebiet fehlen Evidenz-basierte Empfehlungen oder sind veraltet. Für den klinischen Alltag wäre eine Untersuchung neuer Aspekte oder die Aktualisierung der bestehenden Empfehlungen wünschenswert. Die erlernte Methodik soll dann auf andere klinisch relevante Fragestellungen in der Urologie übertragen und angewendet werden.

Die Erstellung eines Cochrane Reviews soll in Kooperation zwischen dem Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg, der Urologischen Universitätsklinik Erlangen und in Absprache und Zusammenarbeit mit der Cochrane-Reviewgruppe „Cochrane Prostatic Diseases and Urological Cancers Unit“ erfolgen.