

**Effekte von Thalidomid und dessen Derivaten
auf die Kontraktion des humanen Detrusors, das Wachstum von Detrusor-Zellen und die
urodynamische Regulation.**

Dr. med. Alexander Tamalunas

Urologische Klinik und Poliklinik

Campus Großhadern

Klinikum der Universität München

Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninstr. 15

81377 München

Tel. 089/4400-0

alexander.tamalunas@med.uni-muenchen.de

Nicht-neurogene Blasenentleerungs- und Speicherstörungen betreffen große Teile der Bevölkerung und werden unter dem Begriff der *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) zusammengefasst. Diese beschreiben einen Symptomkomplex aus obstruktiven und irritativen Miktionsbeschwerden. Während obstruktiven Miktionsbeschwerden häufig ein benignes Prostatasyndrom (BPS) auf dem Boden einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugrunde liegt, basieren die irritativen Symptome auf spontanen, phasischen Kontraktionen des Detrusors, die sog. überaktive Blase (*overactive bladder*, OAB). Die Prävalenz der OAB liegt bei über 20 % in der über 50-jährigen Bevölkerung, und ein beträchtlicher Anteil der BPS-Patienten leidet gleichzeitig an OAB-bedingten Symptomen (*mixed LUTS*).

Die medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der LUTS im Rahmen einer OAB sind zurzeit stark begrenzt und die hohe Prävalenz dieses Symptomkomplexes wird von der unzureichenden Wirksamkeit bekannter medikamentöser Therapien mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil kontrastiert. Gerade im Hinblick auf den demographischen Wandel unserer Gesellschaft und der damit verbundenen Zunahme der Prävalenz von LUTS/OAB ist weitere Forschung auf den Gebieten der Pathophysiologie und Pharmakologie des unteren Harntrakts unumgänglich.

Thalidomid ist ein Glutaminsäurederivat mit antiinflammatorischen und immunregulatorischen Eigenschaften und gehört mit seinen Derivaten Lenalidomid und Pomalidomid zu den sog. *immunomodulatory drugs* (IMiDs). Diese werden bereits seit Jahrzehnten erfolgreich zur Therapie des Multiplen Myeloms und Erythema nodosum leprosum eingesetzt. Aus anderen Organsystemen ist bekannt, dass Lenalidomid und Thalidomid Einfluss auf die Expression und Synthese des *transforming growth factor* β (TGF- β) und des *α -smooth muscle actin* (α -SMA) ausüben und diese herabregulieren. Solche Wachstumsfaktoren scheinen entscheidende Regulatoren des Zellwachstums zu sein. Während erste Hinweise auf den Einfluss von Thalidomid auf Prostatawachstum und -kontraktion gefunden werden konnten, ist die mögliche Bedeutung von IMiDs für LUTS im Kontext der OAB bislang jedoch gänzlich unbekannt.

Daher soll in dem hier vorgestellten Projekt die Bedeutung für Thalidomid und seine Derivate im Kontext der glattmuskulären Regulation im unteren Harntrakt herausgearbeitet werden.

Hierfür wird eine Zelllinie aus humanen glattmuskulären Detrusor-Zellen verwendet (*human bladder smooth muscle cells*, HBdSMC), die in Zellkulturexperimenten eingesetzt werden kann. Mittels quantitativer RT-PCR und Western Blot-Analysen soll die Expression von TGF- β und α -SMA in HBdSM-Zellen untersucht werden. Durch die Zugabe von Ethinyldesoxyuridin (EdU) wird die Proliferation der HBdSM-Zellen nach Exposition gegenüber IMiDs untersucht, während Veränderungen des Aktin-Zytoskeletts durch eine Phalloidinfärbung am konfokalen Lasermikroskop der gastgebenden Einrichtung fluoreszenztechnisch visualisiert werden können. In einem Zytotoxizitätstest wird die Quantifizierung lebender Zellen im Versuchsansatz vorgenommen. Als sensible Färbemethode dient ein *Cell Counting Kit-8* (CCK-8). Weiter überprüft ein *Plate Colony Assay* quantitativ die Fähigkeit adhärenter Zellen sich nach Exposition gegenüber IMiDs in Kolonien organisieren zu können. Darüber hinaus werden an humanem Harnblasengewebe ex vivo myographische Messungen im Organbad vorgenommen, wobei glattmuskuläre Kontraktionen nach Exposition gegenüber Thalidomid und seinen Derivaten und darauffolgender Zugabe kontraktionsauslösender Agonisten untersucht werden. Falls sich die vermuteten Effekte in den in vitro und ex vivo Experimenten bestätigen, soll in urodynamischen Messungen der Effekt von Thalidomid auf das Miktionsverhalten von Ratten mit einer partiellen Harnröhren-Ligatur (*partial urethral obstruction*, PUO) untersucht werden. Hierfür soll ein Tiermodell an der gastgebenden Einrichtung konzipiert und in das Heimatlabor überführt werden.