

weiteren Forschungsbemühungen zielen darauf hin, dieses neue Testverfahren als Screeningmethode einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Herwig
 Urologische Klinik, Medizinische Universität
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
 Österreich
 ralf.herwig@meduniwien.ac.at

Literatur

1. Hsing AW, Chokkalingam AP (2006) Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11: 1388–1413
2. Chodak G (2006) Prostate cancer: epidemiology, screening, and biomarkers. *Rev Urol* 8(Suppl 2): 3–8
3. Sinha AA, Wilson MJ, Gleason DF (1987) Immunoelectron microscopic localization of prostatic-specific antigen in human prostate by the protein A-gold complex. *Cancer* 60: 1288–1293
4. Hamdy FC, Lawry J, Anderson JB et al. (1992) Circulating prostate specific antigen-positive cells correlate with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 69: 392–396
5. Fadlon EJ, Rees RC, McIntyre C et al. (1996) Detection of circulating prostate-specific antigen-positive cells in patients with prostate cancer by flow cytometry and reverse transcription polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 74: 400–405
6. Nockher WA, Scherberich JE (1998) Expanded CD14+ CD16+ monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis. *Infect Immun* 66: 2782–2790
7. Cheung DL, Hamilton JA (1992) Regulation of human monocyte DNA synthesis by colony-stimulating factors, cytokines, and cyclic adenosine monophosphate. *Blood* 79: 1972–1981
8. Finnin M, Hamilton JA, Moss ST (1999) Direct comparison of the effects of CSF-1 (M-CSF) and GM-CSF on human monocyte DNA synthesis and CSF receptor expression. *J Interferon Cytokine Res* 19: 417–423
9. Finnin M, Hamilton JA, Moss ST (1999) Characterization of a CSF-induced proliferating subpopulation of human peripheral blood monocytes by surface marker expression and cytokine production. *J Leukoc Biol* 66: 953–960
10. Moss ST, Hamilton JA (2000) Proliferation of a subpopulation of human peripheral blood monocytes in the presence of colony stimulating factors may contribute to the inflammatory process in diseases such as rheumatoid arthritis. *Immunobiology* 202: 18–25
11. Bitterman PB, Saltzman LE, Adelberg S et al. (1984) Alveolar macrophage replication. One mechanism for the expansion of the mononuclear phagocyte population in the chronically inflamed lung. *J Clin Invest* 74: 460–469
12. Hamilton JA (1993) Rheumatoid arthritis: opposing actions of haemopoietic growth factors and slow-acting anti-rheumatic drugs. *Lancet* 342: 536–539
13. Henderson B, Glynn LE, Bitensky L, Chayen J (1981) Evidence for cell division in synoviocytes in acutely inflamed rabbit joints. *Ann Rheum Dis* 40: 177–181

14. Jutila MA, Banks KL (1988) Increased macrophage division in the synovial fluid of goats infected with caprine arthritis-encephalitis virus. *J Infect Dis* 157: 1193–1202
15. Hornell TM, Burster T, Jahnsen FL et al. (2006) Human dendritic cell expression of HLA-DO is subset specific and regulated by maturation. *J Immunol* 176: 3536–3547
16. Quadbeck B, Stucke M, Eckstein AK et al. (2006) Dysregulation of TNF/TNFR superfamily members: A systemic link between intra- and extrathyroidal manifestations in Graves' disease. *Scand J Immunol* 64: 523–530
17. Tacke F, Randolph GJ (2006) Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology* 211: 609–618
18. Gille C, Spring B, Tewes L et al. (2006) A new method to quantify phagocytosis and intracellular degradation using green fluorescent protein-labeled *Escherichia coli*: comparison of cord blood macrophages and peripheral blood macrophages of healthy adults. *Cytometry A* 69: 152–154
19. Herwig R, Horninger W, Rehder P et al. (2005) Ability of PSA-positive circulating macrophages to detect prostate cancer. *Prostate* 62: 290–298
20. Herwig R, Pelzer A, Horninger W et al. (2004) Measurement of intracellular versus extracellular prostate-specific antigen levels in peripheral macrophages: a new approach to noninvasive diagnosis of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 3: 184–188
21. Herwig R, Djavan B, Kramer G et al. (2006) Differentiation enhancement of circulating immune cells containing intracellular PSA: A new method for discrimination between benign and malignant prostatic disease. *J Urol* 175: 82
22. Barry MJ (2001) Clinical practice. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344: 1373–1377
23. Ornstein DK, Kang J (2001) How to improve prostate biopsy detection of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2: 218–223

Urologe 2007 · 46:1070–1071 · DOI 10.1007/s00120-007-1420-8 · Online publiziert: 1. Juli 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

A. Rabien¹ · G. Kristiansen² · E.P. Diamandis³ · K. Jung¹ · C. Stephan¹
¹ Klinik für Urologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin
² Institut für Pathologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin
³ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto

Humane Kallikreine als Tumormarker

Validierung potenzieller Marker des Prostatakarzinoms in Serum und Gewebe

Die humanen Kallikrein-ähnlichen Peptidasen (KLK, alt: Kallikreine), zu denen auch das prostataspezifische Antigen (PSA) gehört, sind sekretorische Proteine, die sowohl an Prozessen des Zellwachstums, der Migration und Angiogenese als auch an Invasion und Metastasierung beteiligt sind [1]. Da unsere Untersuchungen der beiden jüngsten Mitglieder der KLK-Familie, KLK14 und KLK15, erste Hinweise auf eine tumorspezifische Regulation beim Prostatakarzinom lieferten [2, 4, 5], wurden ausführliche Expressionsprofile für KLK14 und KLK15 in Gewebe von Prostataadenokarzinomen nach radikaler Prostatektomie erstellt und mit klinisch-pathologischen bzw. Verlaufsdaten kom-

pariert. Die Analyse 25 lasermikrodissezierter Gewebepaare (normal/Tumor) mittels quantitativer RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) zeigte keine tumorrelevanten Ergebnisse auf Transkriptionsebene.

Die umfangreiche immunhistochemische Analyse der KLK14- und KLK15-Proteine an 237 Paraffinschnitten mit im Labor Diamandis generierten Antikörpern [3, 5] stellte jedoch die prognostische Bedeutung der Kallikreine heraus. Die Expression beider Proteine korrelierte positiv mit dem pathologischen Tumorstadium (Rangtest nach Spearman). Eine höhere KLK15-Expression ging mit einem höheren Gleason-Grad des Tumors einher (exakter

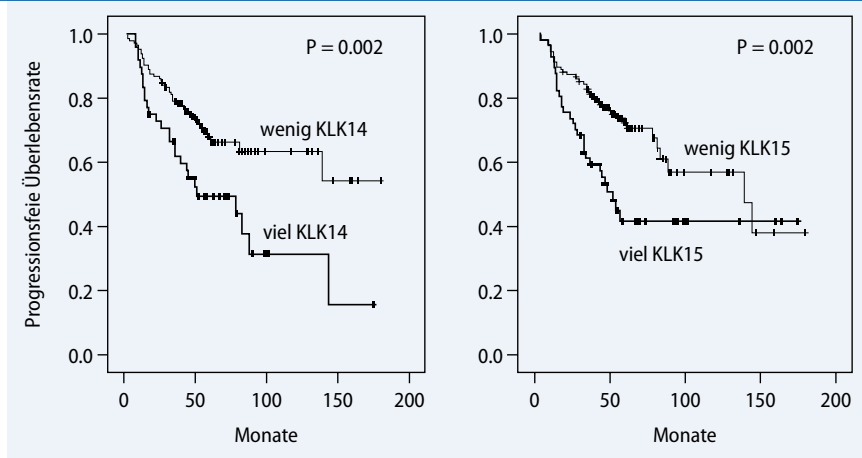


Abb. 1 ▲ Kaplan-Meier-Analysen der KLK14- (links) bzw. KLK15-Expression (rechts) von 193 Prostatakarzinomen mit signifikant kürzerer progressionsfreier Überlebensrate für Fälle mit höherer KLK-Expression [zensierte Fälle sind markiert (+); postoperative Beobachtungszeit 10–188 Monate, Median 60 Monate]

Test nach Fisher). Kaplan-Meier-Analysen zeigten, dass ein höheres KLK14- bzw. KLK15-Niveau mit einer kürzeren rezidivfreien postoperativen Verlaufszeit assoziiert war. Rezidive wurden dabei durch den Anstieg der PSA-Werte in der Nachbeobachtungszeit definiert (■ **Abb. 1**).

Die multivariate Analyse dichotomisierter Daten nach dem „cox proportional hazards regression model“ stellte KLK15 als unabhängigen prognostischen Faktor im Vergleich mit den relevanten klinisch-pathologischen Parametern präoperativer PSA-Wert, Tumorstadium, Tumorstadium, Tumorstadium und Status des Operationsrandes heraus (relatives Risiko = 1,739; 95%-Konfidenzintervall = 1,033–2,928; $p=0,037$).

Mit im Labor Diamandis kürzlich entwickelten hochspezifischen ELISA- (enzyme-linked immunosorbent assay-) Tests für KLK14 und KLK15 konnten die Proteine bereits im Prostatagewebe und Samenplasma nachgewiesen werden [2, 5]. Ein Vergleich gesunder Probanden mit Prostatakarzinompatienten im KLK14-ELISA zeigte ein höheres KLK14-Niveau im Serum der Krebspatienten [2]. Aufgrund dieser viel versprechenden Daten sollen ausgedehnte Serumtests erfolgen, um die Eignung der Kallikreine KLK14 und KLK15 als prognostische Marker in Kombination mit den bisher nicht ausreichenden PSA-Werten bewerten zu können.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (JU365/6-1/2) und die SONNENFELD-Stiftung, Berlin.

Korrespondenzadresse

A. Rabien

Klinik für Urologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
anja.rabien@charite.de

Urologe 2007 · 46:1071–1077 · DOI 10.1007/s00120-007-1422-6 · Online publiziert: 14. Juli 2007
© Springer Medizin Verlag 2007

L. Rinnab¹ · M. Cronauer² · D. Spindler² · R.E. Hautmann¹ · R. Küfer¹

¹ Urologische Universitätsklinik, Ulm

² Institut für Allgemeine Zoologie und Endokrinologie, Universität, Ulm

Forschungsaktivitäten an der Universität Ulm um das Prostatakarzinom

Urologische Universitätsklinik Ulm (Prof. Dr. Dr. h.c. R. Hautmann, Arbeitsgruppe PD Dr. R. Küfer)

Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten um das Prostatakarzinom an der Urologischen Universitätsklinik in Ulm sind die Identifikation von Biomarkern sowohl für die Diagnostik als auch solche mit prognostischem Wert oder als potentielle Therapietargets. Mit der Identifikation von Zielstrukturen für eine Therapie ist die Forschung auf dem Gebiet der Pathways

Literatur

1. Borgono CA, Diamandis EP (2004) The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer* 4: 876–890
2. Borgono CA, Michael IP, Shaw JL et al. (2007) Expression and functional characterization of the cancer-related serine protease, human tissue kallikrein 14. *J Biol Chem* 282: 2405–2422
3. Fritzsche F, Gansukh T, Borgono CA et al. (2006) Expression of human Kallikrein 14 (KLK14) in breast cancer is associated with higher tumour grades and positive nodal status. *Br J Cancer* 94: 540–547
4. Paliouras M, Borgono C, Diamandis EP (2007) Human tissue kallikreins: The cancer biomarker family. *Cancer Lett* 249: 61–79
5. Shaw JL, Grass L, Sotiropoulou G, Diamandis EP (2007) Development of an immunofluorometric assay for human kallikrein 15 (KLK15) and identification of KLK15 in tissues and biological fluids. *Clin Biochem* 40: 104–110

verknüpft. Im Nachfolgenden sollen in Form eines Berichts die Hauptaktivitäten auf diesem Gebiet skizziert werden.

Zur Differenzierung eines harmlosen von einem aggressiven Prostatakarzinom (PCA) sowie zur Prognoseeinschätzung besteht großer Bedarf der Identifikation spezifischer Marker. Idealerweise sollten solche Marker sowohl diagnostisch wertvoll sein, als auch die Biologie des Tumors unabhängig von klinischen Parametern reflektieren und einen prognostischen Wert besitzen. Eine auf Biomarker gestützte Klassifikation könnte z. B. nicht