

Ein neuer, objektiver Ansatz zur Diagnose der Interstitiellen Cystitis (IC)

Genexpressionsprofile in Blasenbiopsien

Dr. Marianne Gamper, Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (IKBT)

Interstitielle Cystitis ist heute noch schwer diagnostizierbar. Genexpressionsprofile können der Schlüssel für einen klaren Befund dieser äusserst schmerzhaften Erkrankung der Harnblase sein. Das Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (früher Stiftung für Biomedizinische Forschung) und das Kantonsspital in Frauenfeld haben zusammen mit einem privaten Thurgauer Forschungslabor wichtige Grundlagen dafür geschaffen. Das innovative molekularbiologische Projekt wurde mit dem Astellas Urology Award ausgezeichnet.

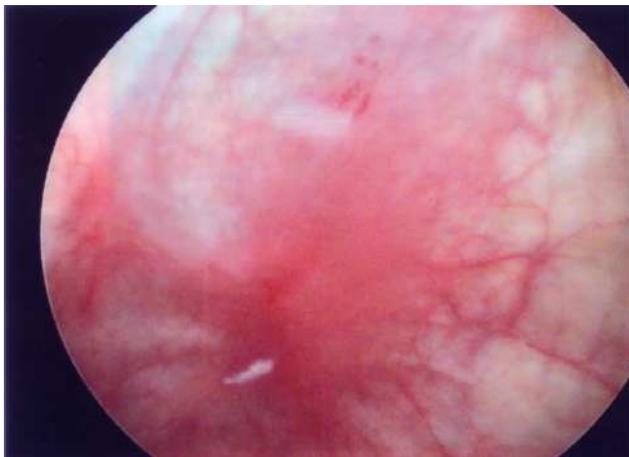
Unträgliche Blasen- und Unterbauchschmerzen, plötzlicher heftiger Harndrang, häufige Toilettengänge am Tag und in der Nacht – anhaltende Beschwerden vergleichbar mit einer akuten schweren Blasenentzündung – das sind Symptome der Blasenkrankheit „Interstitielle Cystitis“ (IC). Die Lebensqualität ist massiv eingeschränkt, ähnlich der Lebensqualität von Dialysepatienten oder Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Betroffene können ihren Verpflichtungen kaum mehr nachkommen. Verlust des Arbeitsplatzes, Partner- und Familienkonflikte, Schlafprobleme, Erschöpfungszustände, Depressionen, Verzicht auf Freizeitaktivitäten und letztlich soziale Isolation sind die Folgen. IC ist relativ selten: je nach Land und Erhebung sind 10 bis 900 von 100'000 Personen davon betroffen. Die Krankheit beginnt meist zwischen dem 30. und 50. Altersjahr, zu 90% sind die Betroffenen Frauen. Oft erstreckt sich die Leidensgeschichte über Jahre oder Jahrzehnte.

Diagnose

Klinisch ist IC schwer zu diagnostizieren. Anfangs erscheint sie wie eine akute, später wie eine chronisch wiederkehrende Blasenentzündung. Ungleich einem klassischen Harnwegsinfekt lassen sich keine Bakterien, Viren oder Pilze als Krankheitsursache nachweisen. Nicht selten aber liegt gleichzeitig zur IC eine bakterielle Superinfektion vor.

Bei einer gesunden Blasenwand ist die oberste Zellschicht, das so genannte „Urothel“ von einer Schutzschicht, der „Glycosaminoglycanschicht“ („GAG-Schicht“), bedeckt. Diese ist wasserabstossend und verhindert die Penetration aggressiver Urinsubstanzen in tiefere Schichten. Aus noch ungeklärten Gründen sind bei der IC sowohl die GAG-Schicht zerstört als auch das Urothel verändert. Reizende Substanzen, entweder aus dem Urin oder hergestellt von den Urothelzellen, dringen in tiefere Schichten vor. Dort provozieren sie Entzündungsreaktionen, reizen sensorische Nerven (die Schmerz vermitteln) und motorische Fasern (die Muskelzellen steuern) und führen zu Blasenkontraktionen.

Währenddem sich in der Anfangsphase der Krankheit diese Veränderungen an der Blasenwand bei einer Blasen Spiegelung entweder noch gar nicht oder nur als diskrete Rötungsherde zeigen, finden sich im fortgeschrittenen Stadium eindeutige Veränderungen wie sternförmige, im Zentrum intensiv rote, teils sogar blutende Flecken (Bild).



Blasenspiegelung bei einer IC-Patientin:

Es zeigt sich ein fragiles Urothel, das leicht einreißt und zu bluten beginnt. Typisch sind sternförmige bis runde Flecken an der Blasenwand, aussen blassrot, und gegen das Zentrum intensiv röter werdend und oft übergehend in ein zentrales, kleines, leicht blutendes Ulcus, das so genannte „Hunnertsche Ulcus“. In der Umgebung finden sich narbige Veränderungen am Urothel. Die Blasenwand ist verdickt und wenig elastisch und entsprechend klein ist die Blasenkapazität.



Teamfoto Interstitielle Cystitis, Blasenzentrum Kantonsspital Frauenfeld (von links nach rechts): hinten: Prof. Dr. med. Jakob Eberhard, Dr. med. Oliver Rautenberg, Prof. Dr. med. Volker Viereck, PD Dr. med. Jochen Binder; vorne: Marlies von Siebenthal, Dr. sc. nat. Marianne Gamper

Noch kein Diagnosetest vorhanden

Die Pathophysiologie dieses Krankheitsprozesses ist weitgehend unklar. Weltweit arbeiten einige Forschungsgruppen daran, molekulare Marker für die Diagnose von IC zu finden. Die Anwesenheit von charakteristischen Proteinen im Urin, Veränderungen im Urothel oder die Anwesenheit von klassischen Entzündungszellen in der Blasenwand konnten mit IC in Verbindung gebracht werden. Bis heute gibt es aber weder einen allgemein akzeptierten molekularen Marker, noch einen kommerziell erhältlichen Diagnosetest für IC.

Ziel unserer Forschung

Das Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau hat sich zum Ziel gesetzt, in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik und der Urologie des Kantonsspitals Frauenfeld und dem privaten Forschungslabor IBR Inc. (Institute for Biopharmaceutical Research) in Matzingen, neue molekulare Marker zu finden, mit denen die IC diagnostiziert und die Wirkung von medikamentösen und adjuvanten Therapien geprüft werden können. Ein weiteres Ziel ist es, die möglichen Ursachen der IC zu ergründen. Am Projekt mitbeteiligt sind das Institut für Pathologie der Spital Thurgau AG, das „Functional Genomics Center“ der Universität / ETH Zürich und das „Clinical Trials Center“ des Universitäts Spitals Zürich.

Von der globalen Übersicht zu charakteristischen Markern

Abgesehen von wenigen Ausnahmen sind in jeder menschlichen Zelle alle menschlichen Gene vorhanden. Nie aber werden alle gleichzeitig gebraucht. Kontrolliert werden sie an- oder abgeschaltet. Von jedem angeschalteten Gen werden RNA-Moleküle gebildet, man bezeichnet diesen Vorgang als „Genexpression“.

Mit kommerziell erhältlichen Tests (GeneChip Expression Arrays) kann die Expression aller menschlichen Gene gleichzeitig, in einem Experiment, überprüft werden. Dadurch entsteht für jede untersuchte menschliche Probe ein so genanntes „Genexpressionsprofil“.

Wir haben die Genexpressionsprofile der Blasenwandzellen von Patientinnen mit einer ulcerativen IC (d.h. mit Hunnerschem Ulcus) und von gesunden Kontrollen verglichen. Dazu wurde aus kleinen Gewebeproben (Biopsien) der Blasenwand die RNA isoliert. Einzelne RNA-Moleküle wurden mit der oben genannten Methode gezielt nachgewiesen. Aus den ursprünglich getesteten 54'000 Genexpressionen wurden mit Hilfe von biostatistischen Auswertungen 1000 Gene ermittelt, deren Expression charakteristisch für IC ist.

Aussagen unserer ersten Ergebnisse

Werden unsere bei IC-Patienten gefundenen Genexpressionen mit Genexpressionen anderer Krankheiten verglichen, so fällt auf, dass die ulcerative IC Ähnlichkeiten mit Krankheiten des Immunsystems oder mit lymphatischen und rheumatischen Krankheiten hat. Interessant ist, dass viele gefundene, stark exprimierte Gene typisch für B- und T-Lymphozyten sind. Die dominanten biologischen Prozesse sind die Immun- und Entzündungsreaktionen. Parallel durchgeführte histopathologische Analysen bestätigten diese Resultate: Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen waren bei den IC-Patientinnen die Lymphozyten und Plasmazellen in den tieferen Schichten der Blasenwand vermehrt vorhanden. In der Blasenwand einer Patientin mit ulcerativer IC lässt sich also eine massive Infiltration mit Entzündungszellen nachweisen. (Siehe Bild: Immunhistochemie).

Ein charakteristisches Markerprofil zur Diagnose von IC

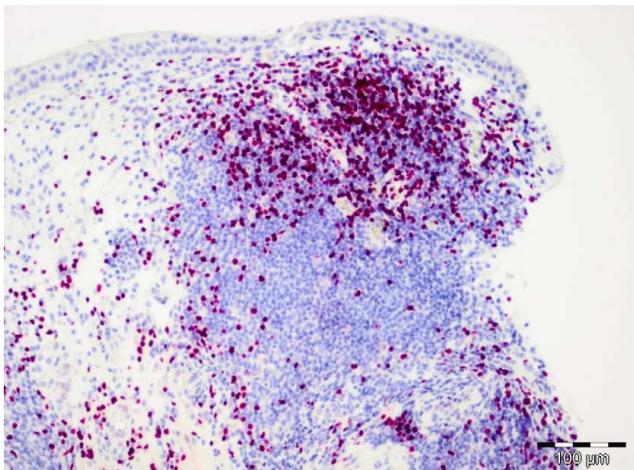
Für einen kommerziellen Diagnosetest wäre die Bestimmung von 1000 Markern zu aufwendig. Die gefundenen Genexpressionsprofile dienen aber als Grundlage für eine Auswahl von zwölf besonders repräsentativen Markern. Der Nachweis dieser Marker

liefert dann ein charakteristisches Muster – ähnlich einem Fingerabdruck – für die Diagnose der IC.

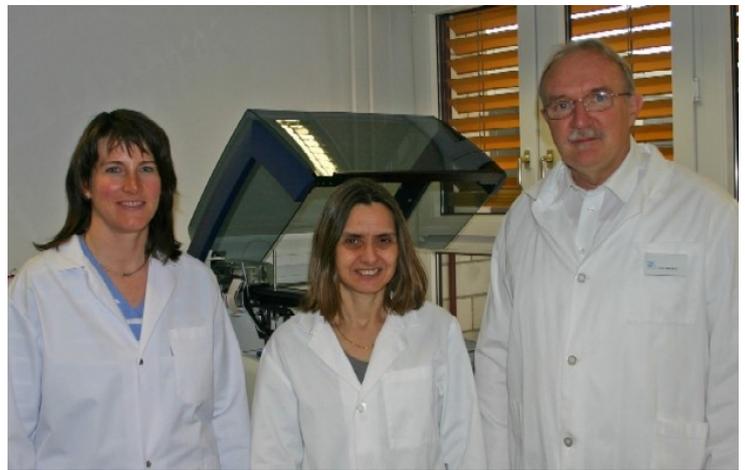
Ziel: Mehr Lebensqualität

Mit seinen Forschungsergebnissen hat das Team aus der Ostschweiz einen Durchbruch auf dem Weg zur früheren und sichereren Diagnose der IC und zur Quantifizierung therapeutischer Effekte geschaffen. Das Projekt wurde mit dem „Astellas European Foundation Prize Fund 2007 in Urology“ ausgezeichnet.

Bis ein kommerziell verwendbarer Diagnosetest einsatzbereit ist, sind allerdings noch weitere Entwicklungsschritte notwendig. Denkbar ist beispielsweise, dass als Alternative zur Biopsieanalyse charakteristische Marker im Blut oder Urin nachgewiesen werden. Dies würde die Diagnose IC und die Wertung von Therapieeffekten wesentlich vereinfachen, da auf Gewebeentnahmen an der Blasenwand unter Narkose verzichtet werden könnte. Ideal wäre ein Diagnosetest, der die Krankheit schon in der Frühphase erkennen liesse und mit dessen Hilfe wirkungsvolle Therapien ausgewählt und eine rasche Heilung erzielt werden könnte. Damit liessen sich lange, oft invalidisierende Leidenswege vermeiden.



Immunhistochemie: Dünnschnitt durch die Blasenbiopsie einer IC-Patientin. Hematoxylin färbt die Zellkerne violett an. Die Rotfärbung zeigt die Lokalisation eines B-Lymphozytenmarkers an.



Biomedizinisches Team IKBT, Interstitielle Cystitis, IBR Inc. Matzingen (von links nach rechts): Nicola Späth, Dr. sc. nat. Marianne Gamper, PD Dr. med. René Moser. Im Hintergrund: Leica BOND-MAX (TM)-Färberoboter für Immunhistochemie

Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (IKBT), Schweiz (<http://www.sbf.ch>)
Blasenzentrum Frauenfeld, Spital Thurgau AG, Schweiz (<http://www.stgag.ch/stgag/angebote/blasenzentrum-frauenfeld.html>)

- Marianne Gamper, Dr. sc. nat., wissenschaftliche Projektleiterin Interstitielle Cystitis, Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (IKBT)
- Volker Viereck, Prof. Dr. med., Co-Chefarzt Frauenklinik, Leitung Blasenzentrum Frauenfeld, Spital Thurgau AG
- Jakob Eberhard, Prof. Dr. med., Konsiliararzt Urogynäkologie, Blasenzentrum Frauenfeld, Spital Thurgau AG und Leitung Klinische Forschung Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (IKBT)
- Oliver Rautenberg, Dr. med., Oberarzt, Blasenzentrum Frauenfeld, Spital Thurgau AG
- Marlies von Siebenthal, Inkontinenzfachfrau, Leitung Inkontinenzfachpersonal Blasenzentrum Frauenfeld, Spital Thurgau AG
- Jochen Binder, PD Dr. med., Chefarzt Urologie Frauenfeld, Spital Thurgau AG
- Carlo Moll, Dr. med., Chefarzt Institut für Pathologie, Spital Thurgau AG
- Nicola Späth, dipl. biol., wissenschaftliche Mitarbeiterin IKBT und Studiendirektorin IBR Inc.
- René Moser, PD Dr. med., CEO und CSO IBR Inc. (Institute for Biopharmaceutical Research) und Leitung Institut für Klinische und Biomedizinische Forschung Thurgau (IKBT), Leitung Forschung Biomedizin

Wissenschaftliche Veröffentlichung / Research article

“Gene expression profile of bladder tissue of patients with ulcerative interstitial cystitis.”

BMC Genomics 2009, **10**:199 doi:10.1186/1471-2164-10-199 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/10/199>)

© 2009 Gamper et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Sonderdruck

ICA-Deutschland e.V.
Untere Burg 21, 53881 Euskirchen
Internet: www.ica-ev.de E-Mail: info@ica-ev.de Tel. 0163 908 44 93