

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Genexpression der überaktiven
Blase am Beispiel von Smoothelin**

Maake C, John H

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2007; 14 (1)*

(Ausgabe für Österreich), 14-17

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 13-16

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Deutschland), 14-17

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Genexpressionsprofile der überaktiven Blase am Beispiel von Smoothelin

C. Maake¹, H. John²

Einleitung: Faktoren, welche zur Pathoätiologie der überaktiven Blase beitragen, sind bisher nur unzureichend bekannt. Die vorliegende Studie befaßt sich mit dem Kompartiment der glatten Muskulatur und möglichen Änderungen von Smoothelin, einem Markerprotein für glatte Muskelzellen des kontraktiven Phänotyps. **Patienten und Methoden:** Detrusorbiopsien wurden von überaktiven (n = 13) und von normokontraktiven, nichtobstruktiven Blasen (n = 8) gesammelt. Es wurde eine Urodynamik durchgeführt und bei Patienten mit Blasenüberaktivität eine Unterteilung in überaktive instabile Blasen (n = 7) und überaktive stabile Blasen (n = 6) vorgenommen. Gefrorene Biopsien wurden mit den Methoden der Immunfluoreszenz und der Reverse Transcriptase (RT) Polymerase Chain Reaction (PCR) analysiert. Außerdem wurden aus Gefrierschnitten mittels Laser Capture Microdissection Areale von Detrusormuskulatur isoliert und mit real-time PCR unter Verwendung von Primer/Probes für Smoothelin Varianten untersucht. **Ergebnisse:** Immunhistochemische und RT-PCR-Analysen zeigten, daß im menschlichen Detrusor Smoothelin exprimiert wird. Von den drei Varianten waren allerdings nur Varianten 1 und 2 detektierbar. Im Vergleich zu den Kontrollen war in Patienten mit überaktiver Blase im Detrusor signifikant mehr Smoothelin der Variante 1 vorhanden. Dieses Ergebnis war in Patienten mit überaktiver instabiler Blase noch deutlicher ausgeprägt als in Patienten mit überaktiver stabiler Blase. Die Differenz zwischen beiden Patientengruppen war aber statistisch nicht signifikant. **Schlußfolgerungen:** Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß das Syndrom der überaktiven Blase mit Veränderungen myogener Parameter, wie eine erhöhte Smoothelinexpression, einhergehen. Unsere Studie untermauert außerdem die neue Definition des „overactive bladder syndrome“ der International Continence Society, nach welcher „sensory urge“ und „detrusor instability“ eine gemeinsame klinische Entität bilden.

Introduction: The factors contributing to the pathoetiology of bladder overactivity are still incompletely understood. This study focuses on the smooth muscle compartment by investigating changes in smoothelin, a marker protein for smooth muscle cells of the contractile phenotype. **Patients and Methods:** Detrusor biopsies from overactive bladders (n = 13) and from normocontractile nonobstructed bladders (n = 8) were collected. All patients underwent urodynamic evaluation and the overactive detrusors were subdivided into detrusor instability (n = 7) and sensory urge (n = 6). Frozen samples were analyzed by fluorescence immunohistochemistry or standard reverse transcriptase (RT) polymerase chain reaction (PCR). Furthermore, frozen sections were subjected to laser capture microdissection microscopy to obtain detrusor smooth muscle and processed for real-time PCR with primer/probes for smoothelin variants. **Results:** Immunohistochemical and RT-PCR analyses showed that the human detrusor expresses smoothelin. However, only smoothelin variants 1 and 2 were detectable by molecular biological methods. In patients with overactive bladder syndrome, a significantly higher expression of smoothelin variant 1 was found compared to normal detrusors. The smoothelin expression in the detrusor of patients with detrusor instability was even higher than in those with sensory urge, but this difference was not statistically significant. **Discussion:** Our results imply that the etiology of the syndrom of the overactive bladder includes changes in myogenic parameters such as increased smoothelin expression. Furthermore, our study may support the recent definition of the International Continence Society for the overactive bladder syndrome, proposing that sensory urge and detrusor instability constitute a single clinical entity. **J Urol Urogynekol 2007; 14 (1): 14–17.**

Einleitung

Das Standardisierungskomitee der International Continence Society (ICS) hat 2002 neue Richtlinien zur Definition der überaktiven Blase (overactive bladder) herausgegeben [1]. Es wurde vorgeschlagen, die überaktive Blase als Syndrom zu definieren, welches durch die Symptome „imperativer Harndrang (urgency) mit oder ohne Dranginkontinenz (urge incontinence)“, „Pollakisurie (frequency)“ bzw. „Nykturie“ beschrieben wird. Gerade diese bewußte Beschränkung auf klinische Symptome und ein von den Autoren explizites Ausschließen zugrundeliegender lokaler pathologischer Faktoren hat allerdings in der Folge eine lebhaft Diskussion über die Validität dieser neuen Definition hervorgerufen [2]. Tatsache ist aber, daß für eine möglicherweise bessere Definition, welche die zugrundeliegenden Pathoätiologien einschließt, zur Zeit die wissenschaftlichen Grundlagen fehlen.

Es ist voraussagbar, daß das Kompartiment der glatten Detrusormuskulatur in der überaktiven Blase Veränderungen gegenüber der Normalsituation aufweist. Diese Prozesse können entweder primär myogenen Ursprungs sein oder sekundär nach neurogenen Veränderungen entstehen. Untersuchungen, welche sich mit myogenen Faktoren befassen, konzentrieren sich vor allem auf Proteine, denen eine Rolle für die Muskelkontraktion zugesprochen wird.

Ein neuer Kandidat für Untersuchungen der glatten Muskulatur ist Smoothelin. Dieses kürzlich entdeckte Protein ist nicht nur wegen seiner Spezifität für glatte Muskulatur von Interesse, sondern auch deshalb, weil gezeigt werden konnte, daß es ausschließlich in ausdifferenzierten glatten Muskelzellen vom kontraktiven Phänotyp exprimiert ist [3, 4]. Da Smoothelin mit alpha-Smooth Muscle Actin-Filamenten immunhistochemisch kolokalisiert ist, geht man davon aus, daß es einen Teil des zellulären Zytoskeletts glatter Muskelzellen bildet [5].

Der Aufbau des Smoothelin-Gens ist komplex [6]. Ausgehend von zwei separaten Promotoren werden zwei Smoothelin-Transkripte produziert, die gewebsspezifisch in viszeraler glatter Muskulatur (Smoothelin Isoform A) oder in glatter Gefäßmuskulatur (Smoothelin Isoform B) exprimiert sind. Alternatives Splicing in Exon 20 in jeder dieser beiden Isoformen führt darüber hinaus zur Bildung von jeweils drei Varianten (1–3).

In der vorliegenden Studie haben wir untersucht, ob im Detrusor von Patienten mit Blasenüberaktivität eine Veränderung in der Expression von Smoothelin vorliegt.

Patienten und Methoden

Patienten

In die Studie wurden 13 Detrusorbiopsien von überaktiven Blasen aufgenommen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug $58,9 \pm 16,1$ Jahre. Alle Patienten hatten eine urodynamische Untersuchung gemäß der ICS-Definitionen. Biopsien von Patienten mit imperativem Harndrang, Pollakisurie und Dranginkontinenz („überaktive instabile Blase“) wurden bei vier Frauen und drei Männern unter-

Aus dem ¹Anatomischen Institut, Universität Zürich und dem ²Zentrum für Urologie, Klinik Hirslanden, Zürich

Korrespondenzadresse: PD Dr. Caroline Maake, Anatomisches Institut, Universität Zürich, CH-8057 Zürich, Winterthurerstraße 190, E-Mail: cmaake@anatom.unizh.ch

sucht, während bei einer Frau und fünf Männern ein imperativer Harndrang und Pollakisurie ohne Instabilität/Inkontinenz („überaktive stabile Blase“) diagnostiziert wurde. Als Kontrollgruppe dienten acht Detrusor-Biopsien (drei Frauen, fünf Männer) von normokontraktilen, nichtobstruktiven Harnblasen. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug $57,8 \pm 14,3$ Jahre. Die Biopsien wurden mit der Knipszange ohne Stromapplikation entnommen und sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Die Studie wurde gemäß den lokalen ethischen Vorgaben durchgeführt.

RT-PCR

Ausgehend von der menschlichen Smoothelin-Sequenz wurde ein Primer-Paar entwickelt (Tab. 1), mit dem die Varianten 1, 2 und 3 gleichzeitig amplifiziert werden können. Zwischen den beiden Isoformen A und B kann hierbei nicht simultan unterschieden werden. Alle Sequenzinformationen basieren auf GenBank Accession Nos. NM_006932.3 (Variante 1), NM_134269.1 (Variante 2) und NM_134270.1 (Variante 3).

Die RNA-Extraktion aus Kontrollblasen und die Reverse Transcriptase- (RT-) Reaktion wurden routinemäßig durchgeführt wie zuvor beschrieben [7]. Die anschließende Polymerase Chain Reaction (PCR) lief unter den folgenden Bedingungen: 1 Zyklus bei 95°C für 5 min, 33 Zyklen bei 95°C , 58°C und 72°C für 45 sec und 1 Zyklus für 5 min bei 72°C . Die amplifizierten Produkte wurden auf einem 1,2%-Ethidiumbromid-Agarosegel sichtbar gemacht. Repräsentative PCR-Fragmente wurden bei Microsynth, Balgach, Schweiz sequenziert.

Immunfluoreszenz

Kryogeschchnittene Biopsien ($5\ \mu\text{m}$) von Kontrollblasen wurden für 10 min mit 4 % gepuffertem Paraformaldehyd fixiert. Nach Blockierung mit 2 % bovinem Serumalbumin wurde ein Maus-Anti-Human-Smoothelin-Antikörper (1:32.000, Chemicon, Temecula, CA) für 16 h bei 4°C inkubiert. Die Visualisierung erfolgte durch Biotin-markiertes Ziege-Anti-Maus-IgG (1:100, Bioscience, Buchs, Schweiz) und Streptavidin-FITC (1:1.000, Bioscience). Im letzten Schritt wurden außerdem DAPI (1:5.000, Roche, Rotkreuz, Schweiz) und Phalloidin-TexasRot (1:100, Bioscience) für die Darstellung der Kerne bzw. von filamentärem Aktin mitinkubiert.

Laser Capture Microdissection

Kryogeschchnittene Biopsien ($10\ \mu\text{m}$) aller Biopsien wurden auf Objektträger mit Polyethylenmembranen (MMI, Glattbrück, Schweiz) aufgezogen, dehydriert und getrocknet. Mit Hilfe eines Laser Capture Microdissection Mikroskops (MMI) konnte die glatte Muskulatur ohne vorherige Färbung leicht im Phasenkontrast identifiziert werden. Anschließend wurden mittels des UVcut systems (MMI) Areale glatter Muskulatur ($300.000 \pm 500\ \mu\text{m}^2$) ausgeschnitten und für jede Biopsie separat gesammelt.

Real-time RT-PCR

Für quantitative PCR-Studien wurden Taqman-Assays (Applied Biosystems, Rotkreuz, Schweiz) entwickelt, welche spezifisch die Smoothelin-Varianten 1 und 2 differenzieren konnten (Tab. 1). Zur Normalisierung diente ein kommerzieller Taqman-Assay für $\beta 2$ -Microglobulin (HS99999907-M1;

Tabelle 1: Primer-Informationen für PCR und Primer/Probe-Informationen für real-time PCR. Alle Sequenzen sind in 5'-3'-Orientierungen dargestellt.

Oligonukleotid	RT-PCR Varianten 1–3	real-time PCR Variante 1	Real-time PCR Variante 2
Sense-Primer	gcaaggccatgattgagaa	tcgaggtggccttcattct	ccgctgtctgtccagaa
Antisense-Primer	aagacacacttggggctcag	ggcttcttgcccatgatcatca	ggcttcttgcccatgatcatca
FAM-markierte Probe	–	ccaccagcatctccgc	ccccacggatgctgg

Applied Biosystems). Die RNA wurde aus den dissezierten Stücken mit dem RNeasy micro Kit (Qiagen, Basel, Schweiz) extrahiert und in eine RT-Reaktion mit Superscript II Reverse Transcriptase (Invitrogen, Basel, Schweiz) eingesetzt. Alle Real-Time-PCR-Ansätze wurden in Triplikaten ausgeführt und enthielten in $20\ \mu\text{l}$ Volumen $1\ \mu\text{l}$ cDNA in Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems). Die Reaktionen erfolgten in einem ABI Prism 7500 Cycloer (Applied Biosystems) für 2 min bei 50°C und 10 min bei 95°C , gefolgt von 45 Zyklen mit 15 sec bei 95°C und 1 min bei 60°C . Kontrollen umfaßten RT-Reaktionen ohne RT-Enzym, Effizienzkurven für alle Primer/Probe-Kombinationen und PCR-Reaktionen ohne cDNA.

Statistische Auswertung

Zur Ermittlung der quantitativen Expression von Smoothelin wurden von allen Real-time-PCR-Läufen die Schwellenwerte der Amplifikationszyklen (CTs) mit der ABI 7500 SDS Software (Applied Biosystems) automatisch bestimmt. Die relativen Expressionslevel wurden mit dem Relative Expression Software Tool (REST-mcs) ermittelt, dem statistisch eine paarweise randomisierte Reallokations-Analyse zugrunde liegt [8].

Resultate

Mit immunhistochemischen Methoden konnten wir zeigen, daß Smoothelin in Zellen der glatten Detrusormuskulatur vorkommt (Abb. 1). In allen untersuchten Gewebeproben fiel eine mehr oder weniger ausgeprägt inhomogene Verteilung der Immunreaktionen auf, die dazu führte, daß innerhalb der Muskelbündel Regionen mit deutlich stärkeren Smoothelin-Immunsignalen neben solchen mit schwächerer Immunreaktion zu finden waren. Doppelfärbungen mit einem Marker für Aktin wiesen darauf hin, daß eine partielle Kolokalisation von Smoothelin und Aktin im Detrusor vorliegt. Eindeutigerweise fanden sich in jedem der untersuchten Muskelbündel aber auch nicht kolokalisierte Signale sowohl für Smoothelin als auch für Aktin. Da der verwendete Antikörper nicht in der Lage ist, zwischen der viszeralen und der vaskulären Iso-

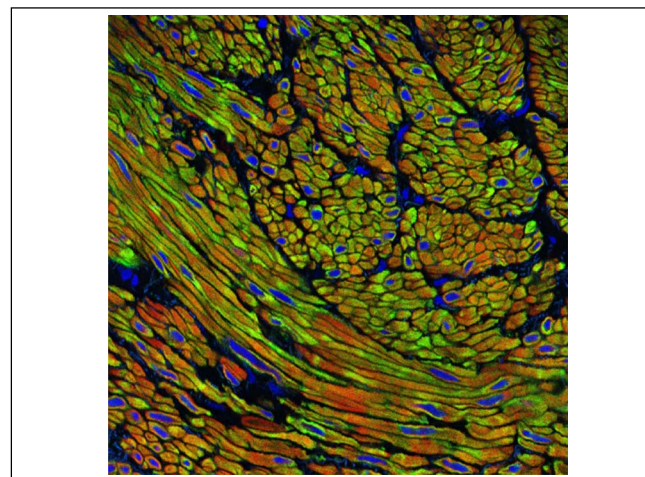


Abbildung 1: Tripel-Immunfluoreszenz des menschlichen Detrusors: Smoothelin (grün), Aktin (rot), Kernfärbung (blau).

form von Smoothelin zu unterscheiden, war – wie zu erwarten – außerdem eine schwächere Immunreaktion in glatten Muskelzellen der Gefäßwände detektierbar.

Zur Differenzierung der drei möglichen Smoothelin-Varianten haben wir zusätzlich eine RT-PCR durchgeführt. Die Wahl der Primerlokalisation erlaubte es, die Identität der Fragmente aufgrund ihrer Größe nach Agarosegel-Elektrophorese zu bestimmen. Mit dieser Methode zeigte sich, daß lediglich zwei PCR-Produkte vorhanden waren (Abb. 2). Diese konnten aufgrund ihrer errechneten Größe als Varianten 1 (394 Basenpaare, bp) und 2 (559 bp) identifiziert werden. In keiner der untersuchten Biopsien konnten Transkripte der Variante 3 (463 bp) amplifiziert werden. Es zeigte sich bei beiden Amplikons eine 100%ige Übereinstimmung ihrer Sequenzen mit den entsprechenden Abschnitten der publizierten Sequenz für menschliches Smoothelin.

Nachdem wir zeigen konnten, daß lediglich die Smoothelin-Varianten 1 und 2 im menschlichen Detrusor exprimiert werden, haben wir uns in unserer quantitativen Untersuchung des überaktiven Detrusors auf diese beiden Transkripte konzentriert. Da eine separate Analyse der Varianten bei gleichzeitiger Differenzierung der beiden Isoformen aufgrund der Primärstruktur des Gens nicht möglich ist, haben wir zur separaten Analyse die glatte Muskulatur mit Laser Capture Microdissection ausgeschnitten (Abb. 3). Auf diese Weise waren unsere Gewebestücke frei von Bindegewebe mit den dort verlaufenden Arterien und Venen, welche die vaskuläre Smoothelin-Isoform exprimieren.

Nach Real-Time-PCR ergaben unsere relativen Vergleiche mit Kontrollpatienten, daß in Patienten mit überaktiver stabiler Blase die RNA-Expression der Smoothelin-Variante 1 signifikant um den Faktor 2,2 erhöht ist ($p = 0,0265$). Die Expression der Smoothelin-Variante 2 war nicht signifikant verändert ($p = 0,12$). Im Vergleich zu Kontrollen war in Patienten mit überaktiver instabiler Blase die Expression der Variante 1 sogar 2,4fach hochreguliert ($p = 0,013$). Die Expression der Variante 2 unterschied sich auch in dieser Patientengruppe nicht signifikant von derjenigen der Kontrollen ($p = 0,084$). Die Expressionsraten zwischen beiden Patientenkollektiven waren nicht signifikant unterschiedlich (Variante 1: $p = 0,776$; Variante 2: $p = 0,8$).

Diskussion

Nur wenige Studien haben sich bisher speziell mit Veränderungen im Detrusor von Patienten mit Blasenüberaktivität beschäftigt, sodaß die Rolle myogener Komponenten für die Entstehung und den Verlauf dieses Syndroms nach wie vor unklar ist. In der vorliegenden Studie haben wir Expressionsänderungen von Smoothelin, einem Markerprotein für kontraktile glatte Muskulatur, im Detrusor der überaktiven Blase untersucht.

In unserer Studie konnten wir zeigen, daß Smoothelin im Detrusor des Menschen produziert wird. Dies war zu erwarten, da in allen bisher untersuchten viszerale Organen Smoothelin gefunden werden konnte [3, 9–11]. In der Harnblase wurde Smoothelin zuvor nur im Schwein bzw. *in vitro* unter experimentellen Bedingungen in menschlichen Stromazellen der Blase nachgewiesen [12, 13].

Unerwartet war hingegen die inhomogene zelluläre Verteilung von Smoothelin innerhalb der glatten Muskelbündel. Wir können nicht ausschließen, daß dies mit un-

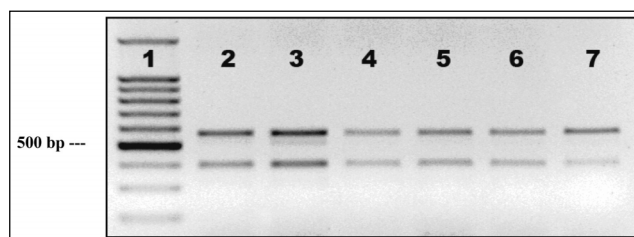


Abbildung 2: Variantenspezifische RT-PCR von normokontraktile Kontrollbiopsien ($n = 6$). Obere Bande entspricht der Variante 2, untere Bande entspricht der Variante 1. Die schwache zusätzliche Bande in Bahn 3 erwies sich als unspezifisches Amplifikationsprodukt. Bahn 1: 100-bp-Molekulargewichtsmarker.

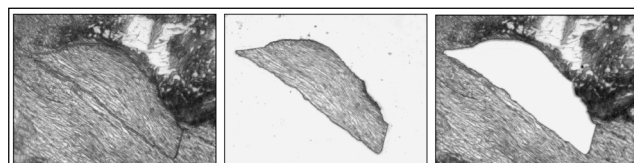


Abbildung 3: Schritte der Laser Capture Microdissection Microscopy, Phasenkontrastbild: lasermarkiertes Teil eines Detrusorbündels (links), ausgeschnittenes Detrusorteil (Mitte), resultierendes „Loch“ im Gewebe (rechts).

gleichmäßigen Fixations- oder Inkubationsprozessen zusammenhängt. Es wäre aber auch denkbar, daß hierdurch ein inhomogener funktioneller Status der einzelnen Detrusorzellen innerhalb der Muskelbündel widergespiegelt wird. Die limitierten Gewebemengen der Biopsien und begrenzten Fallzahlen erlaubten es uns leider nicht, das Ausmaß der inhomogenen Smoothelin-Verteilungsmuster mit den klinischen Diagnosen zu korrelieren.

Man geht davon aus, daß Smoothelin mit Alpha-Smooth Muscle Aktin interagiert, wobei eine Aktin-Bindungsdomäne und eine Calponin-Homologie-Domäne im Smoothelin-A-Molekül maßgeblich für die Bindung an Aktin-Filamente verantwortlich sein sollen [5, 12, 14–16]. Die nur teilweise vorhandenen Kollokalisierungen von Smoothelin-Immunsignalen mit filamentären Aktin-Signalen in der menschlichen Harnblase deuten darauf hin, daß diese Wechselwirkung *in vivo* nicht absolut ist. Untersuchungen in arterieller Muskulatur zeigen ebenfalls, daß Smoothelin und Alpha-Smooth Muscle Aktin nur eine geringe Kollokalisierung aufweisen [3]. Denkbar wäre eine Bindung von Smoothelin an andere Aktin-Isoformen, wie sie *in vitro* bereits gezeigt worden sind [5].

Bisher ist sehr wenig über die Expression der drei Splicing-Varianten von Smoothelin bekannt. Wir haben deshalb unsere quantitativen Untersuchungen in der überaktiven Blase unter Berücksichtigung dieser Varianten durchgeführt. Aus einer initialen RT-PCR ergab sich, daß in der menschlichen Harnblase lediglich die Varianten 1 und 2 synthetisiert werden. Dies ist in Übereinstimmung mit unseren unpublizierten Ergebnissen aus dem Corpus cavernosum des Menschen. Eine andere Arbeitsgruppe hat in der Prostata der Maus ebenfalls nur die Varianten 1 und 2 detektieren können, während in allen anderen untersuchten Organen sämtliche drei Varianten vorhanden waren [6]. Die Harnblase wurde hierbei allerdings nicht untersucht. Zusammengefaßt könnten die Daten darauf hinweisen, daß im Urogenitaltrakt generell nur die Varianten 1 und 2 exprimiert werden.

Für unsere quantitativen Untersuchungen haben wir einen technischen Ansatz gewählt, welcher die separate Analyse

der glatten Detrusormuskulatur erlaubt. Unsere Ergebnisse zeigen, daß im Detrusor von Patienten mit Blasenüberaktivität die Smoothelinexpression im Vergleich zu normo-kontraktiven Kontrollen etwa verdoppelt ist. In-vitro-Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß Smoothelin direkt in kontraktile Vorgänge glatter Muskulatur involviert sein könnte [3–5, 14]. Da zur Zeit sehr wenige Daten über In-vivo-Funktionen von Smoothelin vorliegen, sind die funktionellen Konsequenzen unserer obigen Beobachtung nicht völlig klar. Im menschlichen Uterus wurde gezeigt, daß Smoothelin während der Schwangerschaft hochreguliert wird und somit eventuell direkt der vermehrten Muskelkraft des Myometriums entspricht [10]. Außerdem geht eine verminderte Kontraktilität bei verschiedenen kolorektalen Motilitätsstörungen mit einer verminderten Smoothelin-Expression in der intestinalen Muskulatur einher [17]. In Analogie zu diesen beiden Studien kann man also die Hypothese aufstellen, daß die von uns beobachtete Erhöhung der Smoothelinexpression in den Patienten direkt mit den Symptomen der überaktiven Blase zusammenhängt.

Unsere Daten zeigen im Detrusor beider Patientensubgruppen (überaktive stabile Blase und überaktive instabile Blase) signifikant mehr Smoothelin. Diese molekularen Veränderungen können als Zeichen einer gemeinsamen Ätiologie verstanden werden, wie sie schon zuvor postuliert worden ist [18, 19]. Die Zusammenfassung von überaktiver stabiler und instabiler Blase im Syndrom der überaktiven Blase durch die ICS erhält somit zusätzliche Unterstützung.

Patienten mit Detrusorinstabilität hatten in unserer Studie durchschnittlich eine höhere Smoothelin-Expression als Patienten mit stabiler Blase. Ausgehend von unserer Hypothese, daß steigende Smoothelin-Level im Detrusor mit einer schrittweisen myogenen Dysregulation einhergehen, kann man schlußfolgern, daß die überaktive stabile Blase eine frühe Form der Blasenüberaktivität darstellt. Wenn es in einer solchen Situation zu einer weiteren Vermehrung von Smoothelin kommt, könnten unwillkürliche Detrusorkontraktionen (Detrusorinstabilität) die Folge sein. Überaktive instabile Blase und überaktive stabile Blase könnten also nicht nur eine gemeinsame Ätiologie besitzen, sondern sogar verschiedene Stadien desselben Krankheitsbildes darstellen.

Unsere Daten zeigen, daß nur die Transkription der Smoothelin-Variante 1 signifikant betroffen ist. Dies ist insofern interessant, als das alternative Splicing der Varianten in einer Gen-Region stattfindet, in welcher eine Aktin-Bindungsstelle lokalisiert ist [6]. Man kann also vermuten, daß die Varianten unterschiedliche kontraktile Eigenschaften besitzen, welche aber noch unzureichend charakterisiert sind. Möglicherweise trägt nicht nur die Erhöhung von Variante 1, sondern auch die veränderte Ratio der beiden Varianten 1 und 2 in Patienten mit Blasenüberaktivität maßgeblich zum Krankheitsbild bei.

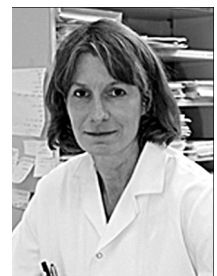
Ob Smoothelin insgesamt für die Blasenüberaktivität die Rolle eines primären Kausalfaktors spielt oder sekundär „mitreguliert“ wird, sei zu diesem Zeitpunkt noch dahingestellt.

Literatur:

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 116–26.
2. Blaivas JG. Overactive bladder: symptom or syndrome? *BJU Int* 2003; 92: 521–2.
3. Van der Loop FT, Schaart G, Timmer ED, Ramaekers FC, van Eys GJ. Smoothelin, a novel cytoskeletal protein specific for smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1996; 134: 401–11.
4. Van der Loop FT, Gabbiani G, Kohnen G, Ramaekers FC, van Eys GJ. Differentiation of smooth muscle cells in human blood vessels as defined by smoothelin, a novel marker for the contractile phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 665–71.
5. Niessen P, Clement S, Fontao L, Chaponnier C, Teunissen B, Rensen S, van Eys G, Gabbiani G. Biochemical evidence for interaction between smoothelin and filamentous actin. *Exp Cell Res* 2004; 292: 170–8.
6. Rensen SS, Thijssen VL, De Vries CJ, Doevendans PA, Detera-Wadleigh SD, Van Eys GJ. Expression of the smoothelin gene is mediated by alternative promoters. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 850–63.
7. Maake C, Auf der Maur F, Jovanovic K, Reinecke M, Hauri D, John H. Occurrence and localization of uroguanylin in the aging human prostate. *Histochem Cell Biol* 2003; 119: 69–76.
8. Pfaffl MW, Horgan GW, Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e36.
9. Kramer J, Aguirre-Arteta AM, Thiel C, Gross CM, Dietz R, Cardoso MC, Leonhardt H. A novel isoform of the smooth muscle cell differentiation marker smoothelin. *J Mol Med* 1999; 77: 294–8.
10. Gsell S, Eschenhagen T, Kaspereit G, Nose M, Scholz H, Behrens O, Wieland T. Apparent up-regulation of stimulatory G-protein alpha subunits in the pregnant human myometrium is mimicked by elevated smoothelin expression. *FASEB J* 2000; 14: 17–26.
11. Deruiter MC, Rensen SS, Coolen GP, Hierck BP, Bergwerff M, Debie WM, Gittenberger-De Groot AC, Van Eys GJ. Smoothelin expression during chicken embryogenesis: detection of an embryonic isoform. *Dev Dyn* 2001; 221: 460–3.
12. Kramer J, Quensel C, Meding J, Cardoso MC, Leonhardt H. Identification and characterization of novel smoothelin isoforms in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 2001; 38: 120–32.
13. Crescioli C, Morelli A, Adorini L, Ferruzzi P, Luconi M, Vannelli G, Marini M, Gelmini S, Fibbi B, Donati S, Villari D, Forti G, Colli E, Andersson KE, Maggi M. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 962–72.
14. van Eys GJ, Voller MC, Timmer ED, Wehrens XH, Small JV, Schalken JA, Ramaekers FC, van der Loop FT. Smoothelin expression characteristics: development of a smooth muscle cell in vitro system and identification of a vascular variant. *Cell Struct Funct* 1997; 22: 65–72.
15. Quensel C, Kramer J, Cardoso MC, Leonhardt H. Smoothelin contains a novel actin cytoskeleton localization sequence with similarity to troponin T. *J Cell Biochem* 2002; 85: 403–9.
16. Cimini M, Rogers KA, Boughner DR. Smoothelin-positive cells in human and porcine semilunar valves. *Histochem Cell Biol* 2003; 120: 307–17.
17. Wedel T, Van Eys GJ, Waltregny D, Glenisson W, Castronovo V, Vanderwinden JM. Novel smooth muscle markers reveal abnormalities of the intestinal musculature in severe colorectal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 526–38.
18. Cucchi A. Bladder contractility and idiopathic detrusor instability in the female. *Br J Urol* 1993; 72: 559–65.
19. Tse V, Wills E, Szonyi G, Khadra MH. The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. *J Urol* 2000; 163: 535–9.

PD Dr. med. Caroline Maake

Geboren 1961 in Wiesbaden. Studium der Humanmedizin in Mainz. 1990–95 Assistentin im Anatomischen Institut der Universität Zürich. 1995–96 Forschungsaufenthalt im Department of Internal Medicine and Physiology, University of Manitoba, Winnipeg, Canada. Seit 1996 Oberärztin am Anatomischen Institut der Universität Zürich. Seit 1997 Leitung einer interdisziplinären anatomisch-urologischen Forschungsgruppe (zusammen mit PD Dr. H. John) am Anatomischen Institut der Universität Zürich. 2004 Habilitation im Fach Anatomie. 2005 Gastprofessur am Anatomischen Institut LS 1 der Universität Erlangen-Nürnberg.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)