



PROGRAMMHEFT

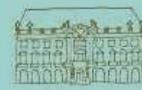
12. Symposium

Urologische Forschung
der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Forschung im Kontext
zwischen Universität und Pharma



Berlin 2021
25. bis 27. November



Kaiserin Friedrich-Haus

DGU  **AUF**
ARBEITSGRUPPE UROLOGISCHE FORSCHUNG

In Kooperation mit



AG Uropathologie

AUO
Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie



DGU  **URO EVIDENCE**

DGU  **URO FORS**

Inhalt

HERZLICH WILLKOMMEN	3
HINWEISE	4
Allgemeine Hinweise	4
Hygienekonzept.....	5
Lageplan	5
Hauptreferent*innen	6
CME-Zertifizierung.....	7
Hinweise für Autor*innen, Referent*innen & Moderator*innen.....	7
Wissenschaftliche Preise.....	7
Bisherige Preisträger*innen	8
PROGRAMMÜBERSICHT	9
Donnerstag, 25.11.2021.....	10
Freitag, 26.11.2021	12
Samstag, 27.11.2021.....	16
ABSTRACTS	19
Vorträge 1	20
Vorträge 2	23
Vorträge 3	27
Poster 1	34
Poster 2	41
Vorträge 4	49
Vorträge 5	55
Poster 3	59
FÖRDERER & SPONSOREN	67
AUF 2022	68
Eisenberger-Stipendien 2022	69
AuF-Symposium 2022	71

Herzlich Willkommen

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Arbeitsgruppe urologische Forschung (AuF) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) freuen wir uns, Sie persönlich und in Präsenz zu unserem 12. Symposium „Urologische Forschung der DGU“ in Berlin begrüßen zu können.

Dennoch verpflichtet uns die aktuelle Pandemie-Lage dazu, diese Präsenzveranstaltung unter Berücksichtigung eines Hygienekonzepts nach aktuell in Berlin geltender 2G-Regelung durchzuführen. Wir bitten daher an dieser Stelle um Ihr Verständnis und appellieren, zudem die weiter unten aufgeführten Hygieneregeln gewissenhaft zu befolgen.

Die diesjährige Tagung widmen wir dem Transfer von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung und schauen dabei insbesondere auch auf den Brückenschlag zwischen universitären Einrichtungen und pharmazeutischer bzw. medizintechnischer Industrie. Dabei werden wir wissenschaftlich ein breites Spektrum an urologisch und pathologisch relevanten Themen erörtern und kritisch zu hinterfragen haben, welche diagnostischen oder therapeutischen Ansätze sinnvoll und umsetzbar sind und welche Strategien geeignet erscheinen, den Weg „from bench to bedside“ zu finden. Ergänzt wird das gesetzte Programm durch Beiträge aus der Ethik und dem Patentwesen.

Updates zu den zentralen Tagungsthemen werden zum einen durch die Hauptvorträge eingeladener Gastredner präsentiert. Zum anderen freuen wir uns wieder auf zahlreiche Beiträge der in der Urologie forschenden Arbeitsgruppen, die mit ihren Nachwuchsforscherinnen und Nachwuchsforschern ihre jüngsten Ergebnisse auf unserem Symposium vorstellen werden – auf vielfache Anregung hin haben wir diese wieder auf Vortrags- und Posterpräsentationen verteilt, um damit die Tagung spannender und abwechslungsreicher zu gestalten. Herausragende Präsentationen sowohl aus den Vortrags- als auch aus den Postersessions werden mit verschiedenen Geldpreisen und einem Reisestipendium ausgezeichnet. Es lohnt sich also, die Preisverleihung am Samstagmittag abzuwarten.

Wir freuen uns nun auf einen anregenden Austausch, spannende Diskussionen und gesellige Tage mit Ihnen in Berlin!



Anja Rabien

PD. Dr. rer. nat.

Anja Rabien

Urologische Forschungsabteilung
Klinik für Urologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin



Philipp Erben

Prof. Dr. med.

Philipp Erben

Urologisches Forschungszentrum
Klinik für Urologie und Urochirurgie
Universitätsmedizin Mannheim

Allgemeine Hinweise

Tagungsort

Kaiserin Friedrich-Haus
Kaiserin Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen
Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin



Kaiserin Friedrich-Haus

Termin

Donnerstag, 25. November 2021, 14:30 Uhr bis
Samstag, 27. November 2021, 13:00 Uhr

Tagungsgebühren

Dauerkarte: 120 € (Studenten und Ermäßigte*: 80 €)
Tageskarte: 80 € (Studenten und Ermäßigte*: 50 €) nur vor Ort erhältlich

* GeSRU Academics- und UroFors-Mitglieder

Abendveranstaltungen

An den beiden Abenden des AuF-Symposiums gibt es in gewohnt legerer Atmosphäre Gelegenheiten zu Diskussionen und zum gegenseitigen Kennenlernen. Karten erhalten Sie – solange der Vorrat reicht – auch noch an der Registrierung im Foyer.

- **Begrüßungsabend - *Get Together***
Donnerstag, 25.11.2021, ab 19:00 Uhr, in der Hauptstadtkneipe „**Berliner Republik**“
Schiffbauerdamm 8, 10117 Berlin
ca. 15 Min. Fußweg vom Tagungsort (siehe Lageplan nächste Seite)
Kosten: **25 €** (Studenten & Ermäßigte: **15 €**)
- **Experimenteller Abend - *Diskussionsabend***
Freitag, 26.11.2021, ab 19:00 Uhr, im historischen Restaurant „**Nolle**“
Georgenstraße 203, 10117 Berlin
ca. 20 Min. Fußweg vom Tagungsort (siehe Lageplan nächste Seite)
Kosten: **35 €** (Studenten & Ermäßigte: **20 €**)

Kontakte

PD Dr. rer. nat. Anja Rabien
Urologische Forschungsabteilung
Charité - Universitätsmedizin Berlin
anja.rabien@charite.de
Tel.: 030 - 450515035

Prof. Dr. med. Philipp Erben
Urologisches Forschungszentrum
Universitätsmedizin Mannheim
philipp.erben@medma.uni-heidelberg.de
Tel.: 0621 - 383-1610

Dr. rer. nat. Christoph Becker
Forschungskoordination, DGU Düsseldorf
cbecker@dgu.de
Tel.: 0211 - 51609630

Kaiserin Friedrich-Haus
Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin
s.schmid@kaiserin-friedrich-stiftung.de
Tel.: 030 - 30888924

Hygienekonzept

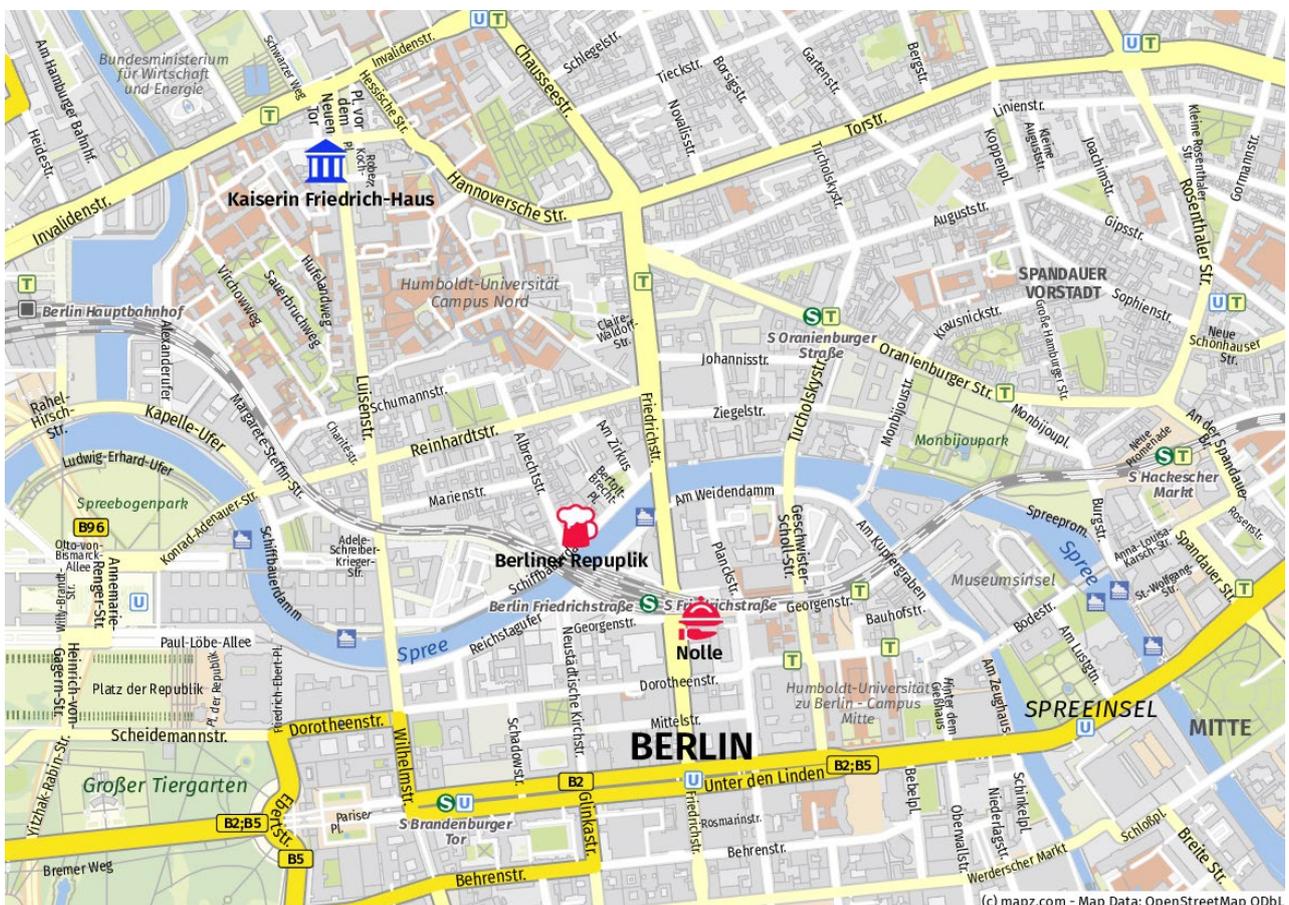
Schutz- und Hygieneregungen

Das 12. AuF-Symposium im Kaiserin Friedrich-Haus in Berlin wird unter Berücksichtigung der 2G-Regelung gemäß der aktuell geltenden Corona-Schutzverordnung des Landes Berlin durchgeführt (<https://www.berlin.de/corona/massnahmen/verordnung/>).

Teilnehmende müssen sich namentlich registrieren und an der Einlasskontrolle ihren aktuellen Coronavirus-Impf- oder Genesenennachweis (digitaler CovPass, EU-Impfzertifikat oder Impfpass) in Verbindung mit einem gültigen Lichtbildausweis vorlegen.

Bei Anzeichen einer Erkrankung ist eine Teilnahme an der Veranstaltung ausgeschlossen. Die Teilnehmenden werden gebeten, sich beim Betreten des Hauses sowie in angemessenen Zeitabständen die Hände zu desinfizieren – dazu stehen in den Fluren Desinfektionsspender bereit. Auf den Bewegungsflächen im Gebäude ist das Tragen eines medizinischen Mund-Nasenschutzes angeraten. Zudem ist darauf zu achten, untereinander einen Sicherheitsabstand von 1,5 m einzuhalten.

Lageplan



Hauptreferent*innen



Prof. Dr. Dr. med.
Arkadiusz Miernik
Klinik für Urologie
UK Freiburg



Prof. Dr. med. Dr. phil.
Daniel Strech
Translationale Bioethik
Quest-Center, BIH Berlin



Prof. Dr. rer. nat.
Per Sonne Holm
Klinik für MKG
UK Innsbruck, A



Dr. rer. nat.
Reiner Class
UCB Biopharma SRL
Braine-I'Alleud, B



Prof. Dr. med.
Tilman Todenhöfer
Studienpraxis Urologie
Nürtingen



Prof. Dr. med.
Jonas Busch
Klinik für Urologie
Vivantes Klinikum Berlin



Prof. Dr. med.
Steffen Rausch
Klinik für Urologie
UK Tübingen



Prof. Dr. med.
Michael Muders
Institut für Pathologie
UK Bonn



Dr. rer. nat.
Hans-Dieter Jostarndt
Patentanwälts AG &
RWTH Aachen



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Isabel Heidegger-Pircher
Klinik für Urologie
UK Innsbruck, A



Prof. Dr. med.
Georgios Gakis
Klinik für Urologie
UK Würzburg



PD Dr. med.
Jozefina Casuscelli
Urologische Klinik
LMU München



Prof. Dr. med.
Christian Schwentner
Urologische Klinik
Diakonie Klinikum Stuttgart



Prof. Dr. med.
Christof von Kalle
Klinisch-Translationale
Wissenschaften, BIH Berlin



Prof. Dr. rer. nat.
Hendrik Fuchs
Institut für Pathobiochemie
Charité Berlin

CME-Zertifizierung

Für das 12. Symposium „Urologische Forschung der DGU“ 2021 wurden bei der Ärztekammer Berlin **CME-Punkte** beantragt.

CME-Teilnahmebescheinigungen erhalten Sie an der Registrierung. Bitte tragen Sie sich mit Ihren EFN-Nummern (Barcode-Aufkleber) auch in die dort ausliegenden CME-Teilnehmerlisten ein. Die Akademie der Deutschen Urologen übernimmt die Meldung der registrierten Teilnehmer an die einzelnen Landesärztekammern.



Hinweise für Autor*innen, Referent*innen & Moderator*innen

Die über Abstracts eingereichten Beiträge des Symposiums werden auch in diesem Jahr wieder als Vorträge *und* als Poster präsentiert. Wir möchten einerseits die Vortragenden und Moderatoren freundlich bitten, auf die Einhaltung der Redezeiten zu achten und andererseits die Posterautoren, sich während der ausgewiesenen Postersessions für Fragen und Diskussionen an ihrem Poster aufzuhalten. Die Tagungssprache ist Deutsch. Nicht-deutschsprachige Redner sind herzlich eingeladen, ihre Beiträge in Englisch vorzutragen.

Die Tagungstechnik verwendet Microsoft PowerPoint unter Windows. Bitte achten Sie auf entsprechende Kompatibilität Ihrer Präsentation, da wir aus Zeitgründen kein individuelles Anschließen von Apple-MacBooks ermöglichen können. Die Medienannahme befindet sich im hinteren Bereich des Tagungssaals. Reichen Sie Ihre Präsentation bitte ca. eine halbe Stunde vor Beginn Ihrer Sitzung ein. Sollte Ihr Vortrag Videosequenzen enthalten, achten Sie auch darauf, die entsprechenden Dateien zusätzlich zu Ihrer ppt-Datei mit abzugeben.

Poster können bereits zu Beginn des Symposiums im Seminar- und Clubraum auf der oberen Etage des Kaiserin Friedrich-Hauses aufgehängt werden und dürfen bis zum Tagungsende hängen bleiben. Für jede Posternummer steht eine entsprechend gekennzeichnete Posterwand zur Verfügung. Material zum Aufhängen der Poster wird gestellt.

Die Abstracts der präsentierten Beiträge werden Anfang 2022 in der Zeitschrift „Der Urologe“ zitierfähig publiziert.

Wissenschaftliche Preise

Traditionell werden im Rahmen des Symposiums herausragende Präsentationen sowohl von medizinischen als auch von naturwissenschaftlichen Nachwuchsforschern mit AuF-Preisen in Höhe von je 500 € ausgezeichnet. Zusätzlich wird ein Uropathologie-Preis, ebenfalls in Höhe von 500 €, explizit an einen uropathologischen Beitrag zur Stärkung der Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie ausgelobt. Die Preisgelder werden von der DGU zur Verfügung gestellt.

Zudem verleiht die AuF mit dem Max Kemper-Preis ein Reisestipendium inklusive *wild card* zum nächstjährigen AuF-Symposium für die beste Präsentation einer/s erstmalig Teilnehmenden. Der Max Kemper-Preis wurde aus dem Nachlass des Namensgebers zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Urologie gestiftet.

Über die Preisvergabe entscheidet eine Jury. Die Preisverleihung findet am Samstag, den 27. November im Rahmen der Abschlussitzung um 12:45 Uhr statt.

Bisherige Preisträger*innen

AuF-Preis

- 1. AuF-Symposium **2009** in München: Dr. rer. nat. Annika Fendler, Berlin
Dr. med. Matthias Saar, Homburg/Saar
- 2. AuF-Symposium **2010** in Mainz: Dr. rer. nat. Natalie Sampson, Innsbruck, A
Dr. med. Friedemann Zengerling, Ulm
- 3. AuF-Symposium **2011** in Jena: Dr. rer. nat. Kerstin Boll & Rudolf Ascherl, Leipzig
Dr. med. Matthias Heck, München
Dr. rer. nat. Elke Nolte, Erlangen
Dr. rer. nat. Elke Schneider, Mainz
- 4. AuF-Symposium **2012** in Berlin: Dr. med. Carl Ludwig Behnes, Göttingen
Dr. rer. nat. Nina Korzeniewski, Heidelberg
Dr. rer. nat. Bettina Schlick, Innsbruck, A
PD Dr. med. Carsten Stephan, Berlin
- 5. AuF-Symposium **2013** in Gießen: Dr. med. Felix Bremmer, Göttingen
Dr. phil. nat. Klaus Deckmann, Gießen
M.Sc. Linda Gummlich, Berlin
Dr. med. Peter Rubenwolf, Mainz
- 6. AuF-Symposium **2014** in Homburg: M.Sc. Ines Breuksch, Mainz
Dipl.-Biol. Beatrice Stubendorff, Homburg/Saar
Dr. med. Anja Urbschat, Marburg
Dr. med. Martin Weiss, Greifswald
- 7. AuF-Symposium **2015** in Dresden: M.Sc. Eva Lichtenegger, München
Dr. med. Johannes Linxweiler, Homburg/Saar
Dr. med. Malin Nientiedt, Bonn
Dipl.-Biol. Karsten Salomo, Dresden
- 8. AuF-Symposium **2016** in Bonn: M.Sc. Sophie Baumgart, Homburg/Saar
Dr. med. David Müller, Basel
Dr. rer. nat. Daniel Nettersheim, Bonn
Dr. med. Laila Schneidewind, Freiburg
- 9. AuF-Symposium **2017** in Freiburg: Isabella Barth, Aachen
M.Sc. Daniel Bauer, Berlin
M.Sc. Sebastian Maxeiner, Frankfurt a.M.
Dr. med. Kathrin Reichel, Freiburg i.Br.
- 10. AuF-Symposium **2018** in Mainz: Dr. med. Niklas Klümper, Bonn
Dr. rer. nat. Katja Nitschke, Mannheim
Dr. med. Anne Offermann, Lübeck
Dr. rer. nat. Margaretha Skowron, Düsseldorf
- 11. AuF-Symposium **2019** in Tübingen: Dr. rer. med. Mandy Berndt-Paetz, Leipzig
Cand. med. Lisa Grote, Düsseldorf
Cand. med. Leander Schweibold, Tübingen

Max Kemper-Preis

- 8. AuF-Symposium **2016** in Bonn: Cand. med. Clara Humke, Marburg
- 9. AuF-Symposium **2017** in Freiburg: Dr. med. Nadine Gelbrich, Greifswald
Cand. med. Anne-Kathrin Thiemens, Frankfurt
- 10. AuF-Symposium **2018** in Mainz: Cand. med. Sebastian Schwarz, Heidelberg
- 11. AuF-Symposium **2019** in Tübingen: Cand. med. Marina Bertlich, Göttingen
Cand. med. Philippa Lantwin, Heidelberg

Uropathologie-Preis

- 11. AuF-Symposium **2019** in Tübingen: Dr. med. Simon Filmar, Göttingen

PROGRAMMÜBERSICHT

Donnerstag 25.11.2021

Einführung	
14:30-14:40	Anja Rabien Urologische Forschungsabteilung, Charité – Universitätsmedizin Berlin Philipp Erben Urologisches Forschungszentrum, Universitätsmedizin Mannheim
14:40-14:50	Axel Haferkamp Leiter des DGU-Ressorts Forschungsförderung und Vorsitzender der AuF Thorsten Schlomm Direktor der Klinik für Urologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hauptvortrag 1	TRANSLATIONALE UROLOGIE Moderation: Axel Haferkamp , Mainz & Per Sonne Holm , Innsbruck
14:50-15:20	Arkadiusz Miernik Sektion Urotechnologie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg <i>Forschungsergebnisse richtig verwerten – Fehler, die man vermeiden sollte</i>
Hauptvortrag 2	TRANSLATIONALE UROLOGIE Moderation: Axel Haferkamp , Mainz & Per Sonne Holm , Innsbruck
15:20-15:50	Thorsten Schlomm Klinik für Urologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>Hauptstadturologie - Kooperation von Klinischer und Ambulanter Urologie für eine flächendeckende Patientenversorgung am Puls der medizinischen Entwicklungen</i>
Kurzvorträge 1	TECHNOLOGIETRANSFER Moderation: Axel Haferkamp , Mainz & Per Sonne Holm , Innsbruck
15:50-16:05	V1.1 Franz Theuring Institut für Pharmakologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>SPARK-BIH - Förderung translationaler Forschung: von Wissenschaftlern für Wissenschaftler</i>
16:05-16:20	V1.2 Dimitri Barski Urologische Klinik, Rheinlandklinikum Neuss <i>Anwendung von humanem Amnion Allotransplantat während radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom</i>
16:20-16:30	V1.3 Christina Meisl Klinik für Urologie, Charité Universitätsmedizin Berlin <i>Diagnoseunterstützung per App: Der BLUCAB Index® zur Detektion von Harnblasenkarzinomen</i>
16:30-17:00	Kaffeepause
Hauptvortrag 3	TRANSLATIONALE UROLOGIE Moderation: Undraga Schagdarsurengin , Gießen & Oliver Hahn , Göttingen
17:00-17:30	Per Sonne Holm Abt. Molekulare Therapien, Klinik für MKG, Universitätsklinikum Innsbruck, A <i>Virotherapie in der (Uro-)Onkologie: Der steinige Weg zur klinischen Umsetzung</i>

Kurzvorträge 2 EPIGENETISCHE MECHANISMEN

Moderation: **Undraga Schagdarsurengin**, Gießen & **Oliver Hahn**, Göttingen

- 17:30-17:40 **V2.1 Marina Bertlich**
Urologische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen
H3K27me3 dependent resistance to abiraterone is regulated by a shift from cytosolic to mitochondrial HMG-CoA synthesis which can be influenced by UTX expression
- 17:40-17:50 **V2.2 Simon Böcker**
Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Göttingen
Bivalent regulation of key driver molecules in androgen-independent prostate cancer growth is dependent on the ATP-dependent chromatin remodeler CHD1 and the lysine methyltransferase EZH2 which might represent a potential therapeutic target in advanced stages
- 17:50-18:00 **V2.3 Anna Bartkowiak**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
Epigenetic treatment with BET inhibitor PLX51107 sensitizes urothelial carcinoma cells to cisplatin and PARP inhibitors
- 18:00-18:10 **V2.4 Margaretha Skowron**
Abt. Translationale Uroonkologie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
The molecular and (epi)genetic regulation of the signal transducer CD24 and its influence on germ cell tumor fate decisions

AuF-Talk 1 STATE-OF-THE-ART – UROTHELKRZINOM

Moderation: **Undraga Schagdarsurengin**, Gießen & **Oliver Hahn**, Göttingen

- 18:10-18:30 **Tilman Todenhöfer**
Studienpraxis Urologie, Nürtingen
Aktuelle Strategien beim Urothelkarzinom

- 19:00-23:00 **Begrüßungsabend**
Get Together in der Hauptstadtkneipe „Berliner Republik“

Referenten & gebuchte Teilnehmer

Freitag, 26.11.2021

Kurzvorträge 3 NEUE THERAPIEANSÄTZE

Moderation: **Mandy Berndt-Paetz**, Leipzig & **Michael Muders**, Bonn

- 09:00-09:10 V3.1 **Philipp Wolf**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg
EGF-basierte Targeted Toxine zur Behandlung des Prostatakarzinoms
- 09:10-09:20 V3.2 **Sarah Menceur**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
Evaluation of the therapeutic potential of the second generation histone deacetylase inhibitor quisinostat on urothelial cancer
- 09:20-09:30 V3.3 **Eva Jüngel**
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Artesunate inhibiert das progressive Wachstum Docetaxel-resistenter Prostatakarzinomzellen durch Zellzyklusarrest, Apoptose oder ROS-bedingte Ferroptose
- 09:30-09:40 V3.4 **Barbara Kind**
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden
Selective nanoparticles for immunotherapy of high-grade non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)
- 09:40-09:50 V3.5 **Laura Pohl**
Abt. Molekulare Uroonkologie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Heidelberg
G-quadruplex DNA as novel therapeutic target in renal cell carcinoma (RCC)
- 09:50-10:00 V3.6 **Sascha Markowitsch**
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Shikonin reduziert das Wachstum therapieresistenter Nierenzellkarzinomzellen durch Nekroptose-Induktion, Zellzyklusarrest und Inhibition des AKT/mTOR Signalwegs
- 10:00-10:10 V3.7 **Viktoria Stühler**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen
Stellenwert der Autophagie in der Therapie des Nierenzellkarzinoms

AuF-Talk 2 STATE-OF-THE-ART – NIERENZELLKARZINOM

Moderation: **Eva Jüngel**, Mainz & **Christoph Becker**, Düsseldorf

- 10:10-10:30 **Steffen Rausch**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen
Aktuelle Strategien beim Nierenzellkarzinom

Hauptvortrag 4 TRANSLATIONALE UROLOGIE

Moderation: **Eva Jüngel**, Mainz & **Christoph Becker**, Düsseldorf

- 10:30-11:00 **Hans-Dieter Jostarndt**
Patentanwalts-AG und RWTH Aachen
Wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung von Patentanmeldungen und Patenten

11:00-11:30 Kaffeepause

Industrie- Sitzung 1	BMS NEUE PERSPEKTIVEN IN DER ADJUVANTEN BEHANDLUNG DES UROTHELKRZINOMS Moderation: Steffen Rausch , Tübingen
11:30-11:50	Christian Schwentner Urologische Klinik, Diakonie-Klinikum Stuttgart <i>Aktuelle Therapielandschaft Muskelinvasives Blasenkarzinom</i>
11:50-12:15	Georgis Gakis Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Würzburg <i>CheckMate 274: adjuvant nivolumab versus placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma</i>
Haupt- vortrag 5	TRANSLATIONALE UROLOGIE Moderation: Anja Rabien , Berlin & Philipp Erben , Mannheim
12:15-12:45	Hendrik Fuchs Institut für Laboratoriumsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>Glykosylierte Triterpenoide als Verstärker der endosomalen Freisetzung zur kontrollierten cytosolischen Wirkstoffaufnahme</i>
12:45-13:45	Mittagspause
Haupt- vortrag 6	TRANSLATIONALE UROLOGIE Moderation: Anja Rabien , Berlin & Philipp Erben , Mannheim
13:45-14:15	Daniel Strech Abt. Translationale Bioethik, Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>Ethische Herausforderungen kommerziell motivierter Forschung und personalisierter Medizin</i>
Poster 1	MECHANISMEN UND MOLEKULARE GRUNDLAGEN Moderation: Susanne Füssel , Dresden, Frank Kunath , Erlangen & Sven Wach , Erlangen
14:15-14:20	P 1.1 Celina Ebersbach Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden <i>Influence of systemic therapy on the expression of STAT proteins in prostate cancer tissue</i>
14:20-14:25	P 1.2 Aishwarya Tagat Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar <i>Role of patient-derived fibroblasts on the functional aspects of prostate cancer cell lines</i>
14:25-14:30	P 1.3 Bianca Nitzsche Institut für Physiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>Novel chimeric HDAC and cytoskeleton interfering compounds for regulation of cell growth in prostate cancer cells</i>
14:30-14:35	P 1.6 Shuai Zhu Klinik für Urologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin <i>HO-3867, a selective STAT3 inhibitor, regulates MMP-14 activity and induces apoptosis in bladder cancer cell lines</i>
14:35-14:40	P 1.7 Olesya Vakhrusheva Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz <i>Artesunat induziert über Zellzyklusarrest, Apoptose und Autophagie eine Wachstumsinhibition in Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinomzellen</i>

14:40-14:45 P 1.8 **Hiresh Ayoubian**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Establishment and characterization of HPV-positive and HPV-negative patient-derived penile cancer cell lines

14:45-14:50 P 1.9 **Shanjid Shiplu**
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Gießen
Role of epigenetic factors TETs, DNMTs and PRC2 in male infertility

Hauptvortrag 7 **TRANSLATIONALE UROLOGIE**

Moderation: **Philipp Erben**, Mannheim & **Jochen Neuhaus**, Leipzig

15:00-15:30 **Reiner Class**
UCB Biopharma SRL, Braine-L'Alleud, B
Quo vadis academia? Wege zum erfolgreichen Pharma Partnering

15:30-16:00 **Kaffeepause**

Industrie-Sitzung 2 **MSD NEUE PERSPEKTIVEN IN DER BEHANDLUNG DES NIERENZELLKARZINOMS**

Moderation: **Philipp Erben**, Mannheim & **Jochen Neuhaus**, Leipzig

16:00-16:30 **Jonas Busch**
Klinik für Urologie, Vivantes Klinikum Berlin-Kreuzberg
Clever kombiniert – aktuelle Therapieoptionen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Poster 2 **BIOMARKER UND DIAGNOSTISCHE MODELLE**

Moderation: **Susanne Füssel**, Dresden, **Frank Kunath**, Erlangen & **Sven Wach**, Erlangen

16:30-16:35 P2.2 **Yan Hang**
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Gießen
Epigenetic Dysregulation of Tumor Suppressor Genes in CP/CPPS: studies on liquid biopsies for biomarker development

16:35-16:40 P2.3 **Sabrina Rau**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Spezifische miRNA-Muster charakterisieren die Invasionsfähigkeit von pT1G3-Tumoren der Harnblase

16:40-16:45 P2.4 **Mikolaj Scislawski**
Klinik für Urologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Luminometric Label-Free Europium Chelate-Based Assay as a Tumour Marker for Urinary Bladder Cancer in Comparison to Cytology and Urine-Based Rapid Tests

16:45-16:50 P2.5 **Lukas Ostermeyer**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Leipzig
Differenzierung von Harnblasen-Organoiden zur Etablierung eines 3D-Modells der interstitiellen Zystitis / Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS)

16:50-16:55 P2.6 **Philip Zeuschner**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Expression von PD-L1 auf extrazellulären Vesikeln im klarzelligen Nierenzellkarzinom

16:55-17:00 P2.7 **Kimberly Sue Slade**
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Proteine des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs als prognostische Biomarker und therapeutische Ziele beim penilen Plattenepithelkarzinom

- 17:00-17:05 P2.8 **Abdulbaki Yakac**
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden
Evaluation der klinischen Bewertung porciner Nieren im Rahmen normothermer Maschinenperfusion mit Vollblut anhand von Makroskopie und Inulin-Clearance
- 17:05-17:10 P2.9 **Carla Steinhauer**
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden
Tubuli damage, inflammation and oxidative stress during normothermic machine perfusion with whole-blood

Kurzvorträge 4 **BIOMARKER**

Moderation: **Thorsten Ecke**, Bad Saarow & **Isabel Heidegger**, Innsbruck

- 17:15-17:25 V4.1 **Franz Dreßler**
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
Proteomic Clusters as Independent Predictors of Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer
- 17:25-17:35 V4.2 **Daniel Uysal**
Klinik für Urologie und Urochirurgie, Universitätsmedizin Mannheim
Prognostische Bedeutung der Genexpression von EGFR und seinen Liganden AREG und EREG im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom
- 17:35-17:45 V4.3 **Veronika Bahlinger**
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen
Immunohistochemical multicenter ring trial aiming to define molecular subtypes in muscle invasive bladder cancer
- 17:45-17:55 V4.4 **Greta Jaschkowitz**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
PD-L1 Expression auf extrazellulären Vesikeln von Nierenzellkarzinom-Zelllinien und deren Einfluss auf CD8+ T-Zellen
- 17:55-18:05 V4.5 **Christina Jurcic**
Abt. Molekulare Uroonkologie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Genetically-informed immunohistochemistry reveals the complexity of biomarker development in renal cell carcinoma
- 18:05-18:15 V4.6 **Oliver Hahn**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Göttingen
RCCSeq: towards predicting immuno-therapy outcomes for metastasized renal cell carcinoma patients using PBMC single-cell-RNA- and CITE-sequencing as biomarkers

19:00-23:00 **Experimenteller Abend**

Diskussionsabend im Historischen Restaurant „Nolle“

Alle Referenten & gebuchte Teilnehmer

Samstag, 27.11.2021

Pathologie-Sitzung	AG UROPATHOLOGIE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE Moderation: Nadine Gaisa , Aachen & Stefan Duensing , Heidelberg
09:00-09:30	Michael Muders Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn <i>Industrie-Kooperation zur Etablierung einer Companion-Diagnostics einer anti-NRP2 Therapie</i>
AuF-Talk 3	STATE-OF-THE-ART – PROSTATAKARZINOM Moderation: Nadine Gaisa , Aachen & Stefan Duensing , Heidelberg
09:30-09:50	Isabel Heidegger-Pircher Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Innsbruck, A <i>Aktuelle neue Therapiestrategien beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom</i>
Kurzvorträge 5	MOLEKULARE MECHANISMEN DER TUMORPROGRESSION Moderation: Nadine Gaisa , Aachen & Stefan Duensing , Heidelberg
09:50-10:00	V5.1 Philippa Lantwin Abt. Molekulare Uroonkologie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Heidelberg <i>DNA damage repair gene defects in prostate cancer: prognostic impact and functional consequences</i>
10:00-10:10	V5.2 Alicia-Marie Beier Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden <i>Glutamine deprivation as a potential therapy in mesenchymal docetaxel resistant prostate cancer</i>
10:10-10:20	V 5.3 Juan Guzman Urologische und Kinderurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen <i>Mechanistic analysis of androgen receptor dimerization</i>
10:20-10:30	V5.4 Anita Thomas Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz <i>Molekulare Mechanismen der Therapieresistenz zu Cisplatin und Osimertinib beim Peniskarzinom</i>
10:30-11:00	Kaffeepause
Industrie-Sitzung 3	JANSSEN-CILAG NEUE PERSPEKTIVEN IN DER UROONKOLOGIE Moderation: Kati Erdmann , Dresden & Helge Taubert , Erlangen
11:00-11:30	Jozefina Casuscelli Urologische Klinik, Universitätsklinikum der LMU München <i>Biomarker und Präzisionsonkologie in der Urologie – Zukunft oder schon Fakt?</i>
Poster 3	NEUES TECHNIKEN UND THERAPIEANSÄTZE Moderation: Susanne Füssel , Dresden, Frank Kunath , Erlangen & Sven Wach , Erlangen
11:30-11:35	P3.1 Abdullah Alajati Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Bonn <i>CDCP1 overexpression drives prostate cancer progression and can be targeted in vivo</i>

- 11:35-11:40 P3.2 **Matthias Podehl**
Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen
The post-translational histone modification H3K27ac plays a role in resistance to the anti-androgens enzalutamide and darolutamide and its regulating enzymes are possible therapeutic targets
- 11:40-11:45 P3.3 **Lukas Donix**
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Dresden
Comparison of multiple approaches targeting ABCB1 to resensitize docetaxel-resistant prostate cancer cell lines
- 11:45-11:50 P3.4 **Maximilian Haack**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Comparative effectiveness of Fluorchinolones and Cephalosporines in the perioperative antibiotic regime in transrectal prostate biopsy
- 11:50-11:55 P3.5 **Peter Sparwasser**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Augmented Reality-assistierte kognitive Zielbiopsie der Prostata am point-of-care
- 11:55-12:00 P3.6 **Annabell Reinhold**
Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Leipzig
Zelluläre Effekte einer fokalen Kombinationstherapie aus photodynamischer Therapie (PDT) und ionisierender Strahlung (IR) auf humane Harnblasenkarzinom (BCa)-Organoide
- 12:00-12:05 P3.7 **Peter Sparwasser**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Robot-assisted retroperitoneal nephroureterectomy with bladder cuff: initial experience with a newly developed technique
- 12:05-12:10 P3.8 **Peter Sparwasser**
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz
Robotic surgery in urological field can be safely performed for patients and healthcare workers during COVID-19 pandemic

**Haupt-
vortrag 8**

TRANSLATIONALE UROLOGIE

Moderation: **Kati Erdmann**, Dresden & **Helge Taubert**, Erlangen

- 12:15-12:45 **Christof von Kalle**
Klinisch-Translationale Wissenschaften, Berlin Institute of Health, Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Translationale Onkologie: Ausrichtung klinischer Studien in unterschiedlichen Entwicklungsstadien

- 12:45-13:00 Verleihung **AuF-Preise, Uropathologie-Preis** und **Max Kemper-Preis**
Christoph Becker, Düsseldorf

Schlussworte und Amtsübergabe

Anja Rabien, Berlin und **Philipp Erben**, Mannheim
Frank Kunath, Erlangen und **Undraga Schagdarsurengin**, Gießen

- ab 13:00 **Farewell & Small Lunch**

ABSTRACTS

Theuring F¹, Rosenmund T²

¹ Institut für Pharmakologie (FT), Charite – Universitätsmedizin Berlin

² SPARK-BIH, Berlin Institute of Health (TR), Charite – Universitätsmedizin Berlin

Das SPARK-Programm wurde 2015 mit dem Ziel gegründet, akademische Erfinder bei der Umsetzung ihrer Forschungsergebnisse in Produkte und Dienstleistungen zu unterstützen. Beispiele sind die Entwicklung neuartiger Therapeutika (small molecules, Biologika, Zell- und Gentherapien), Diagnostika und Medizinprodukte aus allen medizinischen Indikationen.

Die Projekte werden mit Hilfe eines externen Expertengremiums bewertet und ausgewählt. Zu den Auswahlkriterien gehören der Innovationshöhe, die Größe des ungedeckten medizinischen Bedarfs, der Wettbewerbsvorteil gegenüber der Standardtherapie, die Datenqualität und die Expertise des Teams. Derzeit sind alle Mitarbeiter der Charité und des BIH mit ihren translationalen Projekten antragsberechtigt. Neben meilensteinbasierter Förderung bietet SPARK-BIH Mentoring, Beratung und strukturierte Weiterbildung in Translation und Entrepreneurship, um die Weiterentwicklung zum Nutzen von Patienten und Gesellschaft zu beschleunigen.

SPARK-BIH ist zudem Teil von SPARK Global, einem aktiven Netzwerk mit SPARK-Programmen an 60 Einrichtungen weltweit, das als Ressource für Experten und Austausch zu translationalen Themen dient.

Kontakt: franz.theuring@charite.de

V1.2

Anwendung von humanem Amnion Allotransplantat während radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom

Barski D¹, Gerullis H², Ecke T³, Boros M⁴, Brune J⁵, Beutner U⁶, Tsauro I⁷, Ramon A⁸, Otto T^{1,9}

¹ Klinik für Urologie, Rheinlandklinikum Neuss

² Klinik für Urologie, Klinikum Oldenburg, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

³ Urologische Klinik, HELIOS Hospital Bad Saarow

⁴ Institut für Experimentelle Chirurgie, Universität Szeged, H

⁵ DIZG, Deutsches Institut für Zell- und Gewebeersatz gGmbH, Berlin

⁶ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Kantonsspital St. Gallen, St. CH

⁷ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

⁸ International Tissue Engineering Research Association (ITERA), Antwerpen, B

⁹ Universität Essen-Duisburg

Einleitung: Inkontinenz (bis zu 20%) und erektile Dysfunktion (bis zu 70%) treten trotz technischer Verbesserungen häufig bei Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) auf. Neue Techniken zur Erweiterung der Neuroprotektion unabhängig von Risikostratifizierung sind erforderlich. Die humane Amnionmembran (HAM) könnte aufgrund der Wachstumsfaktoren, der einzigartigen Immuntoleranz und potentiell antikarzinogener Wirkung das funktionelle Ergebnis nach RP verbessern ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen. Die vorläufigen Studien zeigten den potenziellen Wert von HAM bei der Rekonstruktion des Harntrakts und der Nervenprotektion während der RP.

Methode: Im Rahmen einer vom PEI erlaubten off label Anwendung wird die getrocknete humane Amnionmembran (DIZG gGmbH, Zulassungsnummer: PEI.H.03357.01.1, Berlin) um das neurovaskuläre Bündel (NVB) und die vesikourethrale Anastomose (VUA) während der RP gewickelt. Eingeschlossen werden Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs, bei denen präoperative Kontinenz und Potenz bestehen. Die Patienten werden alle über einen Zeitraum von 12 Monaten im Rahmen der üblichen ärztlichen Nachsorge retrospektiv beobachtet.

Ergebnisse: Das primäre Ergebnis ist die Rückkehr zur postoperativen Kontinenz, die als 24-Stunden-Pad-Test bis zu 12 Monaten postoperativ gemessen wird. Sekundäre Endpunkte sind die erektile Funktion (IIEF-5), der Zeitpunkt der postoperativen Katheterentfernung, postoperative Komplikationen und das biochemische Rezidiv.

Schlussfolgerung: Diese Studie soll den Weg für zukünftige Studien im Bereich des Tissue Engineering ebnen, um die Morbidität von RP zu senken.

Registrierung der Studie: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Kennung NCT03864939.

Kontakt: dimitri.barski@rheinlandklinikum.de

V1.3

Diagnoseunterstützung per App: Der BLUCAB Index® zur Detektion von Harnblasenkarzinomen

Meisl CJ¹, Karakiewicz PI², Einarsson R³, Koch S^{4,5}, Hallmann S⁶, Weiß S⁶, Palou J⁷, Faba ÓR⁷, Barski D⁸, Otto T⁸, Göschl A⁸, Arndt C⁹, Kramer MW¹⁰, Hennig MJ¹, H. Ecke TH⁶

¹ Dept. of Urology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

² Dept. of Surgery, University of Montreal, Montreal, CAN

³ IDL Biotech, Bromma, S

⁴ Dept. of Pathology, HELIOS Hospital Bad Saarow

⁵ Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Neuruppin

⁶ Dept. of Urology, HELIOS Hospital Bad Saarow

⁷ Dept. of Urology, Fundació Puigvert, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, ES

⁸ Dept. of Urology, Rheinland Klinikum Neuss

⁹ Dept. of Urology, HELIOS Hospital Krefeld

¹⁰ Dept. of Urology, University Hospital Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Hintergrund: Der UBC®-Rapid-Test ist ein quantitativer Schnelltest zum Nachweis von Blasenkrebs (BK) im Urin und erreicht eine Sensitivität von 56-71 % sowie eine Spezifität von 61-96 %. Ziel dieser Auswertung war es, Nomogramme zu entwickeln und zu validieren, die die Vorhersagekraft des UBC®-Rapid-Tests und etablierter Risikofaktoren für BK kombinieren, um Patienten mit einem hohen BK-Risiko zu identifizieren.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv die Daten von 285 Patienten aus vier Studienzentren in Deutschland und Spanien, die in den Jahren 2019-20 getestet wurden, darunter 152 Patienten mit BK. Die Urinproben wurden mit dem UBC®-Rapid-Test analysiert. Die Nomogramme wurden mittels multivariater logistischer Regression anhand der Daten von 154 Patienten entwickelt und anhand der Daten von 131 Patienten extern validiert.

Ergebnisse: Alter, UBC®-Rapid-Testergebnisse, Rauchstatus, Urinzytologie und Hämaturie wurden als unabhängige Prädiktoren für BK identifiziert. Nach externer Validierung erreichten Nomogramme mit diesen Prädiktoren eine Area under the curve (AUC) von 0,79 (95% CI: 0,69-0,89) und 0,92 (95% CI: 0,87-0,97) bei der Vorhersage von low-grade bzw. high-grade BK. Die Nomogramme zeigten eine exzellente Kalibrierung und einen höheren Nettonutzen als der UBC®-Rapid-Test allein in der Entscheidungskurvenanalyse.

Fazit: Die kombinierte Anwendung des UBC®-Rapid-Tests mit anderen etablierten BK-Risikofaktoren bietet ein einfaches, nicht-invasives und präzises Werkzeug zur Erkennung von low-grade BK und insbesondere high-grade BK. Durch das web-basierte zugangsfreie Tool BLUCAB Index® kann das BK-Risiko unter dem Link www.blucab-index.net bestimmt werden.

Kontakt: christina.meisl@charite.de

V2.1

H3K27me3 dependent resistance to abiraterone is regulated by a shift from cytosolic to mitochondrial HMG-CoA synthesis which can be influenced by UTX expression

Bertlich M¹, Elakad O², Becker J¹, Asdjodi S¹, Bohnenberger H², Oellerich T³, Striepe M¹, Trojan L¹, Venkataramani V^{2,3}, Hahn O¹

¹ Department of Urology, University Medical Center Göttingen

² Department of Pathology, University Medical Center Göttingen

³ Department of Medicine II, Hematology/Oncology, Goethe University, Frankfurt

Introduction: As previously reported by our group, resistance to abiraterone in VCaP cells is largely influenced by levels of the histone modification H3K27me3 and the presence of the alternatively spliced androgen receptor variant AR-V7. However, the proteomic basis by which this resistance is mediated has not been investigated yet. Here, we report a switch to selective mitochondrial lipogenesis and fatty acid oxidation as a result of SILAC analysis.

Experimental procedures: VCaP cells were cultivated in DMEM. Long term treatment with increasing concentrations of abiraterone lead to the development of resistant cells (VCaP aa). Both wildtype and resistant VCaP cells were then analyzed by RNA sequencing as well as stable isotope labeling with amino acids in cell culture (SILAC). Pathway analysis was done to identify a molecular basis and the results were validated by qRT-PCR and western blot. Overexpression experiments were then done to validate the identified molecular basis.

Results: We found abiraterone resistance to correlate with levels of the posttranslational histone modification H3K27me3 as well as with its dependent gene signatures in the RNAseq. Modulations of this modification, e.g. by overexpression or inhibition of the lysine demethylase UTX could directly influence this resistance, for example by affecting alternative splicing of the androgen receptor. On proteomic level, changes in steroid metabolism could be seen, leading to increased synthesis of ketone bodies and mitochondrial HMG-CoA synthesis. Also this change could be influenced by modulation of UTX.

Conclusion: Alterations in steroid metabolism could offer new therapeutic targets in abiraterone resistant prostate cancer, e.g. due to its effect on cell death. Further investigations in this direction are needed.

Kontakt: marina.bertlich@stud.uni-goettingen.de

V2.2

Bivalent regulation of key driver molecules in androgen-independent prostate cancer growth is dependent on the ATP-dependent chromatin remodeler CHD1 and the lysine methyltransferase EZH2 which might represent a potential therapeutic target in advanced stages

Böcker SJ^{1,2}, Baumgart SJ¹, Kari V¹, Johnsen SA^{1,3}, Hahn O²

¹ Department of General, Visceral and Pediatric Surgery, University Medical Center Göttingen

² Department of Urology, University Medical Center Göttingen

³ Mayo Clinic, Gene Regulatory Mechanisms and Molecular Epigenetics Lab, Gastroenterology Research, Rochester, MN, USA

Current therapy of metastasized prostate cancer largely depends on androgen-deprivation therapy (ADT). Despite initial response, tumors inevitably reach castration resistance (CRPC), a stage at which chemotherapy and second-generation anti-androgens represent the main remaining therapeutic options. Acquired resistance to these drugs is an emerging problem, raising a need for new approaches. Loss of Chromodomain Helicase DNA binding protein 1 (CHD1) seems to be more prevalent in CRPC compared to earlier tumor stages.

In our work, we identified a correlation between androgen-independent growth and CHD1 depletion in LNCaP prostate cancer cells. Using RNA sequencing, we showed a correlation between CHD1 knockdown and upregulation of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) which could be confirmed on protein level. Treatment with a specific EZH2 inhibitor (1 μ M JQ-EZ) showed a stronger effect on the proliferation of CHD1-depleted cells compared to controls. To further characterize this association, as well as the genome-wide binding profiles, we performed chromatin immunoprecipitation followed by high throughput sequencing (ChIP-seq) for CHD1 and EZH2 as well as for the histone modifications H3K4me3, H3K27me3 and H3K27ac in normal FBS as well as in charcoal-stripped serum (CSS). Here, we could attribute the noted effect to a subset of bivalently regulated genes (carrying both H3K27me3 and H3K4me3) which show a distinct pattern of regulation dependent on both androgen deprivation and CHD1 status.

We hereby propose a newly discovered synthetic lethality which, in the future, might be exploited for treatment of prostate cancer, e.g. in patients ineligible for chemotherapeutics.

Kontakt: simonboecker@gmx.de

V2.3

Epigenetic treatment with BET inhibitor PLX51107 sensitizes urothelial carcinoma cells to cisplatin and PARP inhibitors

Bartkowiak AL*, Thy S*, Hommel A, Petzsch P, Köhrer K, Niegisch G and Hoffmann MJ

*contributed equally

Dept. of Urology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Duesseldorf

Objective: Treatment of urothelial carcinoma (UC) with cisplatin-based chemotherapy is only moderately efficient due to chemoresistance. Therefore, the use of epigenetic inhibitors is considered as a new therapeutic approach. We investigated the cytotoxic impact of the Bromodomain protein inhibitor (BETi) PLX51107 (PLX) on cisplatin-naïve UC cells (UCC) and their cisplatin-resistant sublines (LTTs). We also analyzed how treatment with BETi could episensitize UCC towards approved treatments.

Material and Methods: UCCs VM-CUB1, UM-UC-3, RT-112, T24, 253J, J82, their LTT sublines and normal HBLAK control cells were treated with BETi PLX combined with either PARP inhibitors (PARPi) Talazoparib/ Olaparib or Cisplatin. Effects on proliferation and apoptosis were analyzed by viability and colony formation assays and flow cytometry. Effects on DNA damage signaling (DDR) were investigated by qRT-PCR, Western Blot and immunocytochemistry. Synergy of combination treatment was evaluated by the Chou-Talalay method.

Results: Treatment of UCC with PLX induced DNA damage, reduced cell proliferation and induced apoptosis. PLX altered DDR gene expression contributing to DNA repair deficiency, in particular of homologous recombination resembling a BRCAness phenotype. Accordingly, combination treatment of PLX with Cisplatin acted strongly synergistic in UCC and PLX might also sensitize to PARPi. Combination treatment of PLX and PARPi acted even more synergistic in UCC and LTTs, allowing dose reduction that did not act synergistically in normal HBLAK cells. The combination reduced long-term proliferation and strongly induced apoptosis (e.g. 26% viable cells for T24 LTT by the combination vs 70% with monotherapy).

Conclusion: The BETi PLX can be used to episensitize UCC towards Cisplatin-based chemotherapy. Further, this study provides a rationale for a new combination therapy with PARPi for non BRCA1/2 mutated cancers.

Kontakt: anna.bartkowiak@hhu.de

V2.4

Abstracttitel: The molecular and (epi)genetic regulation of the signal transducer CD24 and its influence on germ cell tumor fate decisions

Skowron MA¹, Becker TK¹, Kurz L¹, Jostes S², Bremmer F³, Fronhoffs F⁴, Funke K⁵, Wakileh GA^{1,6}, Müller MR¹, Burmeister A¹, Lenz T⁷, Stefanski A⁷, Stühler K⁷, Petzsch P⁸, Köhrer K⁸, Altevogt P^{9,10}, Albers P¹¹, Kristiansen G⁴, Schorle H⁵, Nettersheim D¹

- ¹ Department of Urology, Urological Research Laboratory, Translational UroOncology, Medical Faculty and University Hospital, Heinrich Heine University Düsseldorf
- ² Department of Oncological Science, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Hess Center for Science and Medicine, New York, NY, USA
- ³ Institute of Pathology, University Medical Center Göttingen
- ⁴ Institute of Pathology, University Hospital Bonn
- ⁵ Department of Developmental Pathology, Institute of Pathology, University Hospital Bonn
- ⁶ Department of Urology, University Hospital Ulm
- ⁷ Molecular Proteomics Laboratory, Heinrich-Heine-University Düsseldorf
- ⁸ Genomics & Transcriptomics Lab, Heinrich Heine University Düsseldorf
- ⁹ Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg
- ¹⁰ Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Medical Center Mannheim, Ruprecht-Karl University Heidelberg
- ¹¹ Department of Urology, Medical Faculty and University Hospital, Heinrich Heine University Düsseldorf

Introduction: Germ cell tumors (GCT) commonly arise in young men and are categorized into seminoma (SE) and non-seminoma, with embryonal carcinoma (EC) representing the stem cell-like population. This study unraveled the molecular and (epi)genetic regulation of the cell surface signal transducer CD24 in GCTs.

Methods: This study utilized numerous standard lab-techniques, as well as next-generation high-throughput methods.

Results: EC cell lines presented as CD24+, while SE cells, more differentiated GCT subtypes, and non-cancerous cell lines were CD24-. We identified CD24 being regulated by SOX2 through binding to an upstream enhancer in EC. Additionally, CD24 expression was controlled by epigenetic mechanisms, i.e. DNA methylation and histone acetylation. Reprogramming of SE cells into an EC-like state was accompanied by increasing CD24 levels, associating CD24 with an undifferentiated pluripotent cell fate. 3D-co-cultures of GCTs with microenvironmental cells reduced CD24 expression in EC cells, thereby underlining the influence of the somatic tumor microenvironment on CD24 expression. CRISPR/Cas9-mediated "knockout" screenings revealed that CD24 regulates differentiation by suppressing the germ cell/spermatogenesis program and meso-/endodermal differentiation, while promoting an ectodermal cell fate. Targeting CD24 by a monoclonal antibody resulted in enhanced cisplatin sensitivity in CD24+ EC cells, thereby accentuating CD24 as a therapeutic target.

Conclusion: This study deciphered CD24 expression being dependent on an undifferentiated cell fate, naïve pluripotency status, SOX2 expression, epigenetic mechanisms, as well as its surrounding microenvironment. Therapeutic options targeting CD24 could be promising for GCT patients treated with cisplatin-based therapy.

Kontakt: margaretha.skowron@med.uni-duesseldorf.de

V3.1

EGF-basierte Targeted Toxine zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Fischer A^{1,2}, Wolf I^{1,2}, Fuchs H³, Masilamani AP^{1,2}, Wolf P^{1,2}

¹ Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg

² Medizinische Fakultät, Albert Ludwigs-Universität Freiburg

³ Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Der epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) hat sich als wertvolles Zielantigen auf Prostatakarzinomzellen erwiesen. In klinischen Studien führte die Behandlung von Prostatakrebspatienten mit EGFR-Inhibitoren jedoch nur zu moderaten Ergebnissen.

Wir testeten die neuen Targeted Toxine EGF-PE40 und EGF-PE24mut, die aus dem EGF Liganden als Bindedomäne und der zytotoxischen Domäne von Pseudomonas Exotoxin A (PE40) oder einer de-immunisierten Variante davon (PE24mut) bestehen.

Die Targeted Toxine wurden im Periplasma von E. coli exprimiert und zeigten eine spezifische Bindung an EGFR-exprimierende Prostatakarzinomzellen. Sie bewirkten eine gezielte Hemmung der Proteinbiosynthese die zur Induktion von Apoptose führte. Es konnte eine konzentrations- und zeitabhängige Toxizität von Prostatakarzinomzellen mit IC50-Werten im niedrigen nanomolaren bis picomolaren Bereich erzielt werden. Die de-immunisierte Variante EGF-PE24mut erwies sich dabei als 11- bis 120-mal weniger toxisch als EGF-PE40. Beide Immuntoxine waren jedoch 600- bis 140.000-fach zytotoxischer als der EGFR-Inhibitor Erlotinib.

Aufgrund ihrer hohen und spezifischen Zytotoxizität stellen die EGF-basierten Targeted Toxine EGF-PE40 und EGF-PE24mut vielversprechende Kandidaten für eine künftige Immuntherapie des Prostatakarzinoms dar.

Kontakt: philipp.wolf@uniklinik-freiburg.de

V3.2

Evaluation of the therapeutic potential of the second generation histone deacetylase inhibitor quisinostat on urothelial cancer

Meneceur S, Hoffmann M, Niegisch G

Department of Urology, Medical Faculty, Heinrich Heine University

Aim: Epigenetic regulators, such as class I histone deacetylase (HDAC1, 2, 3, 8) are frequently dysregulated in urothelial cancers (UC) and are consequently interesting targets for new therapies. The histone deacetylase inhibitor (HDACi) romidepsin, targeting HDAC1 and 2, was previously shown to have cytotoxic effect on urothelial cancer cell lines, leading to apoptosis and cell cycle arrest. Romidepsin however also has cytotoxic effects on the normal cell line HBLAK at low doses. In this study, we aimed at analysing the effect of the second generation HDACi quisinostat, which is tolerated by HBLAK at higher doses.

Material and Methods: Dose-response curves were performed for quisinostat with normal HBLAK cells and urothelial cancer cell lines (UCC) (VM-CUB1, UM-UC-3, SW1710, RT-112 and J82) after 72 h of treatment. Effects of quisinostat on cell cycle, apoptosis induction, DNA damage and repair were analysed by flow cytometry and western blots. The Chou-Talalay method was used to assess synergism between quisinostat and cisplatin and the PARP inhibitor talazoparib.

Results: IC50 doses approximated 10 nM in the UCC, except in J82 (40 nM). In the normal cell line HBLAK, quisinostat induced senescence at 15 nM and 50 nM. Effects of quisinostat on cell cycle were cell line dependent; SW1710 and J82 accumulated in G2/M, while effects were minor in other cell lines. Flow cytometry revealed that quisinostat induced apoptosis in all UCC, however, the apoptosis marker cleaved PARP was only detected in UM-UC-3 and J82. Increased levels of γ H2AX after quisinostat treatment indicated the induction of DNA damage. Combination with talazoparib and cisplatin in UM-UC-3 and J82 led to a decrease of cell viability at low dose ratios.

Conclusion: Quisinostat alone had moderate cytotoxic effects on UCC and did not induce cell death in normal HBLAK cells. However, we demonstrated suitability for a combination with cisplatin and talazoparib decreasing viability of UCC with reduced dosage.

Kontakt: meneceur@hhu.de

V3.3

Artesunate inhibiert das progressive Wachstum Docetaxel-resistenter Prostatakarzinomzellen durch Zellzyklusarrest, Apoptose oder ROS-bedingte Ferroptose

Vakhrusheva O¹, Erb HHH^{1,2}, Bräunig V¹, Markowitsch SD¹, Schupp P¹, Slade KS¹, Thomas A¹, Tsauro I¹, Puhr M³, Culig Z³, Cinatl Jr. J⁴, Michaelis M⁵, Efferth T⁶, Haferkamp A¹, Juengel E¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

³ Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, A

⁴ Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt

⁵ Industrial Biotechnology Centre and School of Biosciences, University of Kent, Canterbury, UK

⁶ Institut für Pharmazeutische und Biomedizinische Wissenschaften (IPBW), Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: Therapieresistenzen limitieren den Behandlungserfolg des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (PCa). In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die therapeutische Bedeutung von Artesunat (ART) aus der Traditionellen Chinesischen Medizin auf Docetaxel (DX)-resistenten PCa-Zellen untersucht.

Material und Methoden: DX-resistente PCa-Zellen, LNCaP, PC3 und DU145, wurden mit ART [1-100 µM] behandelt. Unbehandelte und parentale PCa-Zellen dienten als Kontrollen. Untersucht wurden das Tumorzellwachstum, die Proliferation, die Zellzyklusphasen und verschiedene Zelltode (Apoptose, Nekrose, Ferroptose). Weiterhin wurde die Expression und Aktivität zellzyklus- und zelltodregulierender Proteine, sowie der Antioxidans-Proteine Glutathion und GPX4, Indikatoren für die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), bestimmt.

Ergebnisse: Die ART-Gabe resultierte in einer zeit- und dosisabhängigen signifikanten Inhibition des Wachstums und der Proliferation in den parentalen und DX-resistenten PCa-Zellen. Diese ging mit einem G0/G1-Phase-Arrest in allen DX-resistenten PCa-Zellen und parentalen LNCaP-Zellen sowie einer Reduktion der zellzyklusaktivierenden Proteine einher. Weiterhin induzierte ART die Apoptose in parentalen und DX-resistenten PC3- und LNCaP-Zellen. Exklusiv in parentalen und DX-resistenten DU145-Zellen löste ART die Ferroptose aus, die mit einer Erhöhung von ROS bzw. der Reduktion von Glutathion und GPX4 assoziiert war.

Schlussfolgerungen: ART inhibiert das progressive Wachstum parentaler und DX-resistenter PCa-Zellen. Auf Grund unserer Daten postulieren wir, dass ART als Additivum in einer komplementären Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem bzw. Therapie-resistenten PCa wirkungsvoll sein könnte. Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um dies weiter zu verifizieren.

Kontakt: eva.juengel@unimedizin-mainz.de

V3.4

Selective nanoparticles for immunotherapy of high-grade non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)

Kind B¹, Nahhas D¹, Wolf E¹, Tietze S², Wetterling N², Appelhans D³, Temme A², Thomas C¹, Füssel S¹

¹ Department of Urology, Technische Universität Dresden

² Department of Neurosurgery, Section Experimental Neurosurgery/Tumor Immunology, Technische Universität Dresden

³ Leibniz Institute of Polymer Research Dresden

Purpose: BCG therapy reduces the risk of recurrence and progression in patients with high-grade NMIBC after transurethral resection and is in use for long-term therapy. There are common adverse effects including cystitis and fever after admission of BCG and ~30% of non-responders. To overcome these problems, we evaluate a new nanoparticle-based immunotherapy (Nano:BICs) for BCa.

Materials and Methods: The Nano:BICs used in this study contain the scaffold protein NeutrAvidin (NA), mono-biotinylated short single-stranded DNA molecules (ODNs) as specific Toll-like receptor 9 (TLR9) ligands and mono-biotinylated single chain variable fragment (scFv) targeting prostate stem cell antigen (PSCA) on surface of BCa cells as functional components. PSCA-unspecific Nano:BICs served as negative control. Complexation of scFv to NA was validated by Western Blot. Appropriate ODNs for activation of TLR9 were tested in hTLR9+/PSCA+ HEK-Blue reporter cells using a colorimetric assay (CA). After selection of ODN2006 as hTLR9 ligand, effects of Nano:BICs on TLR9 activation and cytokine secretion were assessed by CA and cytometric bead array.

Results: In hTLR9+/PSCA+ HEK Blue reporter cells, ODN2006 specifically activated hTLR9 and was the most potent hTLR9 ligand out of 5 ODNs tested. It was then complexed into Nano:BICs in the molar ratio of 1:1:2 (anti-PSCA:NA:ODN) and used for stimulation. Nano:BIC-specific secretion of type I, II and III interferons and proinflammatory IL-8 were measured in cell culture supernatants of hTLR9+/PSCA+ HEK Blue reporter cells.

Conclusions: Nano:BICs are suited to induce a specific cytokine response in hTLR9+/PSCA+ HEK Blue reporter cells. Further studies using human BCa cell lines and a syngeneic orthotopic immunocompetent BCa mouse model are ongoing to prove if this cytokine induction results in an appropriate immune response causing tumor shrinkage in vivo.

This project is funded by the EU and EFRE (SAB; project no. 100379619) and is supported by Deutsche Krebshilfe. We kindly acknowledge the assistance of Jörg Hofmann, Bianca Goldberg and Tiziana Siciliano.

Kontakt: barbara.kind@ukdd.de

V3.5

G-quadruplex DNA as novel therapeutic target in renal cell carcinoma (RCC)

Pohl L¹, Kaczorowski A¹, Jurcic C¹, Friedhoff J¹, Teroerde M¹, Kirsch M², Krämer A², Stenzinger A³, Duensing A⁴⁻⁷, Hohenfellner M⁷, Duensing S^{1,7}

¹ Molecular Urooncology, Department of Urology, University Hospital Heidelberg

² Clinical Cooperation Unit Molecular Hematology/Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ) and Department of Internal Medicine, University Hospital Heidelberg

³ Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg

⁴ Cancer Therapeutics Program, UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA

⁵ Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, PA, USA

⁶ Precision Oncology of Urological Malignancies, Department of Urology, University Hospital Heidelberg

⁷ Department of Urology, University Hospital Heidelberg

Background: The introduction of immune checkpoint inhibitors has revolutionised the systemic treatment of metastatic RCC (mRCC), yet most patients will ultimately experience lethal disease outcome. Novel treatment options are hence still urgently needed and should entail a personalised approach based on molecular alterations to increase the therapeutic efficacy. Since many driver mutations found in RCC are difficult to target, a broader approach to exploit therapeutic vulnerabilities may be required.

Methods: We sought to analyse whether drugs that target cellular immortalisation, specifically human telomerase (hTERT), can be used to treat RCC. An in vitro compound screen, various functional assays and a murine subcutaneous xenograft model were used. In vivo treatment responses were interrogated by immunohistochemistry and targeted next-generation sequencing.

Results: We identified the G-quadruplex (G4) stabilising agent and telomerase inhibitor RHPS4 as novel compound with significant antitumoral activity in RCC. RHPS4 exerted significant acute and long-term cytotoxicity in RCC cell lines at a low micromolar range. These antitumoral effects were associated with a late S/G2 cell cycle arrest and DNA damage indicating replication stress. RHPS4 also showed in vivo activity, however there was a remarkable heterogeneity in the response. Tumour growth control by RHPS4 was associated with an extensive intratumoral infiltration with CD45R-positive lymphocytes and expression of the high endothelial venule (HEV) marker MECA-79 indicating formation of tertiary lymphoid structures (TLS). This host response was associated with extensive chromosomal gains and losses and an increase of tumour mutational burden (TMB).

Conclusions: We identified RHPS4 as novel antitumoral compound in RCC that exerts its effects in a two-pronged approach involving growth inhibition and stimulation of TLS while an inhibition of hTERT expression could not be corroborated. Targeting G4 DNA therefore holds the promise to improve treatment options for patients with mRCC in the future.

Kontakt: laura.pohl@stud.uni-heidelberg.de

V3.6

Shikonin reduziert das Wachstum therapieresistenter Nierenzellkarzinomzellen durch Nekroptose-Induktion, Zellzyklusarrest und Inhibition des AKT/mTOR Signalwegs

Markowitsch S¹, Vakhrusheva O¹, Schupp P¹, Akele Y¹, Kitanovic J¹, Slade K¹, Efferth T², Haferkamp A¹, Juengel E¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Institut für Pharmazeutische und Biomedizinische Wissenschaften, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: Trotz neuer zielgerichteter Therapien ist die Wirkung dieser beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (NZK) durch Resistenzen limitiert. Shikonin (SHI) aus der Traditionellen Chinesischen Medizin zeigte bereits bei verschiedenen Tumorentitäten anti-tumorale Effekte. Wir haben daher erstmalig die anti-tumorale Aktivität von SHI am therapieresistenten NZK untersucht.

Material und Methoden: Therapiesensitive (parentale) und Sunitinib-resistente [1 µM] Caki-1, 786-O, KTCTL-26 und A-498 Zellen wurden mit SHI [0,5-2,5 µM] behandelt. Anschließend wurden Dosis-Wirkungskurven von SHI erstellt. Zudem wurde die Proliferation, das klonogene Wachstum, die Zellzyklusphasen und verschiedene Zelltode (Apoptose und Nekroptose) evaluiert. Weiterhin wurde die Expression und Aktivität von Proteinen des Zellzyklus, der Nekroptose und des AKT/mTOR Signalwegs untersucht.

Ergebnisse: SHI induzierte sowohl in den parentalen als auch Sunitinib-resistenten NZK-Zellen zeit- und dosisabhängig eine signifikante Reduktion des Tumorzellwachstums, gegenüber den unbehandelten Kontrollen. Auch die Proliferation und das klonogene Wachstum wurden durch SHI signifikant inhibiert. Dies war zelltypspezifisch mit einem Zellzyklusarrest und der Modulation zellzyklusregulierender Proteine assoziiert. In allen parentalen und Sunitinib-resistenten NZK-Zellen wurde weiterhin die Nekroptose induziert und die Expression und Aktivität der Nekrosomkomplexproteine RIP1, RIP3 sowie MLKL signifikant erhöht. SHI reduzierte zudem signifikant die Expression und Aktivität von AKT und mTOR.

Schlussfolgerung: SHI konnte sowohl in parentalen als auch in Sunitinib-resistenten NZK-Zellen signifikante anti-tumorale Effekte induzieren. SHI könnte somit eine potenzielle Begleittherapie für Patienten mit fortgeschrittenen und therapieresistenten NZK darstellen. Weiterführende Untersuchungen sollen dies klären.

Kontakt: sascha.markowitsch@unimedizin-mainz.de

V3.7

Stellenwert der Autophagie in der Therapie des Nierenzellkarzinoms

Stühler V¹, Rausch S¹, Winter S², Schmees C³, Stenzl A¹, Bedke J¹, Schwab M^{2,4}, Schaeffeler E²

¹ Department of Urology, University Hospital Tuebingen, Eberhard-Karls-University Tuebingen

² Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart, and University of Tübingen

³ NMI Natural and Medical Sciences Institute, University of Tuebingen, Reutlingen

⁴ Departments of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Biochemistry, University of Tuebingen

Fragestellung: Nach wie vor werden neue innovative Therapieansätze benötigt, die den Krebsstoffwechsel gezielt beeinflussen. Hierbei verknüpft die Autophagie zelluläre Abbauprozesse mit dem Stoffwechsel.

Material & Methoden: Für diese Studie wurde Tumor- (n=324), Normal- und Metastasengewebe (n=164) von NZK-Patienten verwendet. Insgesamt wurden 129 Autophagie-Kandidatengene auf Transkriptomebene und ATG5, ATG7, LC3B und SQSTM1 auf Proteinebene analysiert. In Zellkulturexperimenten wurde die Wirkung des Autophagie-Inhibitors ROC-325 allein und in Kombination mit Metformin auf die Zellviabilität, mRNA Expression und die mitochondriale Atmung in etablierten sowie primären NZK-Zelllinien untersucht.

Ergebnisse: ATG5, ATG7, LC3B und SQSTM1 zeigten auf Proteinebene eine höhere Expression im Metastasen- verglichen zum Primärtumorgewebe. Die Transkriptomuntersuchungen belegen aktivierte Autophagie-Signalwege sowohl in Primärtumoren und Metastasen als auch in etablierten und primären NZK-Zelllinien. Hierbei gehörten CTSD, RAB7A und GABARAP zu den am stärksten exprimierten Autophagie-Kandidatengenen. Erste Analysen der TCGA-Vergleichskohorte bestätigten die hohe Expression von CTSD und RAB7A neben SQSTM1, LAMP1&2. In Zellkulturexperimenten führte ROC-325 zu einer signifikanten Reduktion der Zellviabilität mit steigender Konzentration sowie in Kombination mit Metformin. Der Effekt von ROC-325 auf die mitochondriale Atmung war in den Zelllinien uneinheitlich, wobei die Kombination mit Metformin zu einer reduzierten Fähigkeit der Zellen führte auf einen energetischen Bedarf zu reagieren.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten deuten darauf hin, dass der Autophagie-Signalweg ein vielversprechendes therapeutisches Ziel beim metastasierten NZK ist, um innovative und wirksame Kombinationstherapien zu entwickeln.

Gefördert durch ein Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendium der DGU, Fördernummer StV1/FE-19 und durch die Robert Bosch Stiftung, Stuttgart, Deutschland.

Kontakt: viktoria.stuehler@med.uni-tuebingen.de

P1.1

Influence of systemic therapy on the expression of STAT proteins in prostate cancer tissue

Ebersbach C^{1,2}, Beier A-MK^{1,2}, Hönscheid P^{3,4}, Sperling C^{3,4}, Jöhrens K³, Baretton GB^{3,4}, Thomas C^{1,4}, Sommer U³, Borkowetz A¹, Erb HHH¹

¹ Department of Urology, Technische Universität Dresden

² Mildred Scheel Early Career Center, Department of Urology, Medical Faculty and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

³ Institute of Pathology, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

⁴ National Center for Tumor Diseases Partner Site Dresden and German Cancer Center Heidelberg

Purpose: Metastasized prostate cancer (PC) is treated by systemic therapies, including androgen deprivation therapy (ADT), antiandrogens, and taxane-based chemotherapy (CTx). Unfortunately, resistance to these therapies occurs after a short period. Signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins are involved in PC progression. Moreover, change in STAT expression is associated with therapy resistance in vivo. This study investigates the influence of systemic therapies on the expression of STAT3, 5, and 6 in tissue from patients under systemic treatment.

Material and methods: STAT3, 5, and 6 were assessed in the formalin fixed and paraffin embedded tissue of 97 PC patients and 32 patients with benign prostate hyperplasia (BPH) undergoing transurethral resection of the prostate (TURP). Patients were non-treated or received systemic therapies, including ADT, ADT+new hormone therapy (NHT), or ADT+CTx.

Results: STAT3 expression is significantly lower in PC compared to BPH, whereas STAT5 expression is significantly higher. STAT6 expression shows no difference between PC and BPH. When comparing hormone-sensitive PC to ADT treated PC, there was no significant change in the expression of the examined STAT proteins. Even after breaking down the ADT cohort into ADT, ADT+NHT, and ADT+CTx, no change in STAT3, 5, and 6 expressions can be detected. As a general comparison of the cohorts did not show any difference in STAT3, 5, and 6 expressions, TURP tissue of 5 patients before and during ADT were assessed. STAT3 expression was elevated after ADT treatment in 60% of patients. STAT5 expression was increased in 40% of cases. STAT6 expression decreased in 60% of patients.

Conclusion: Here, a stabile STAT3, 5, and 6 expressions in tissue from patients undergoing systemic therapy was detected. However, tissue from the same patients before and during ADT reveals the influence of treatment on the STAT expression. This result highlights the problem of high heterogeneity and the need for consecutive tissues from patients under therapy to investigate therapy-induced changes in expression.

Kontakt: celina.ebersbach@uniklinikum-dresden.de

P1.2

Role of patient-derived fibroblasts on the functional aspects of prostate cancer cell lines

Tagat A, Linxweiler J, Zaccagnino A, Stöckle M, Junker K

Department of Urology and Pediatric Urology, Saarland University, Homburg/Saar

Introduction: The unique tumor microenvironment (TME) of the prostate consisting of immune and non-immune cells such as fibroblasts plays a crucial role in the pathogenesis and progression of prostate cancer (PCa). Previous in-vivo studies from our group have demonstrated an increase in tumor volumes when patient-derived prostate non-cancer-associated fibroblasts (NCAFs) and prostate cancer-associated fibroblasts (CAFs) were co-injected with tumor cells compared to the injection of tumor cells alone.

Aim: The study aimed to investigate the role of patient-derived NCAFs and CAFs used in the in-vivo studies on the functional aspects of tumor cells in-vitro.

Methods: The influence of 3 patient-derived prostate NCAFs and CAFs pairs (each pair was generated from different tissue samples of the same patient) were examined for their influence on the viability and proliferation of 2 prostate cancer cell lines (LNCaP and LNCaP C4-2). The cells were co-cultured in a 2-layer transwell model for 2 and 4 days. The influence of the fibroblasts on the viability and proliferation of tumor cells was examined through WST-1 assay and BrdU cell proliferation assay.

Results: All patient-derived fibroblasts showed an effect on the viability of tumor cells compared to the control group. However, the effects of CAFs were more pronounced than NCAFs in 2 pairs of fibroblasts. In the case of the third pair of fibroblasts, the effects of NCAFs were more noticeable compared to CAFs. Furthermore, we also observed that the effects were time-dependent and the viability increased on day 4 compared to day 2 except for one case. On the contrary, the effect on proliferation decreased or remained the same between the days. NCAFs exhibited more effect on the proliferation of tumor cells compared to CAFs in the case of 2 fibroblast pairs. The third pair, which exhibited a pronounced effect of NCAFs on viability had the same or decreased effect on proliferation.

Conclusion: Patient-derived fibroblasts increase the viability and proliferation of PCa cell lines in most cases. However, the effects are heterogeneous owing to patient and cell line-specific characteristics, which are yet to be investigated. Increased viability is only in part caused by increased proliferation. In this ongoing study, we are investigating the effects of fibroblasts on the possible inhibition of apoptosis in correlation to viability and proliferation as well as on migration and invasion.

Kontakt: aishwarya.tagat@uks.eu

P1.3

Novel chimeric HDAC and cytoskeleton interfering compounds for regulation of cell growth in prostate cancer cells

Nitzsche B¹, Göhringer N¹, Kehle L¹, Biersack B², Höpfner M¹

¹ Institute of Physiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin

² Organic -Chemistry Laboratory, University of Bayreuth

Targeting the androgen receptor (AR) signaling pathway remains the main therapeutic option for advanced prostate cancer. However, resistance to AR-targeting inhibitors represents a great challenge in prostate cancer treatment, highlighting the need for novel drugs. Increased expression of histone deacetylases (HDACs) are common aberrations in prostate cancer, suggesting that inhibition of such targets may be an interesting therapeutic strategy.

We developed novel chimeric inhibitors which combines a cytoskeleton interfering pharmacophore with a histone deacetylase inhibitory motif for the potential treatment of prostate cancer. In prostate cancer cell lines, cloxbam, cloxham and broxbam reduced cellular mitotic activity within less than 24 hours resulting in IC50 values in a low micromolar range. Target specific HDAC inhibition was demonstrated in cell-free assays and western blot analyses while unspecific cytotoxic effects could not be observed in LDH-release measurements. Proapoptotic formation of reactive oxygen species and casapase-3 activity induction in prostate cancer cell lines seems to be further aspects of the modes of action. Particularly, broxbam showed highly potent inhibition of HDAC6.

The novel combination of two drug pharmacophores against the cytoskeleton and HDACs in one single molecule showed promising results and merit further investigations to further decipher the underlying modes of action of the novel chimeric inhibitors and their suitability for new clinical approaches in tumor treatment.

Kontakt: bianca.nitzsche@charite.de

HO-3867, a selective STAT3 inhibitor, regulates MMP-14 activity and induces apoptosis in bladder cancer cell lines

Zhu S¹, Ergün B¹, Busch J², Rabien A¹

¹ Department of Urology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

² Department of Urology, Berlin Vivantes Clinic, Berlin, Germany

Background: Signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 is one of the primary mediators of matrix metalloprotease (MMP)-14 and a critical transcriptional regulator of cell proliferation, maturation, and survival, which is closely related to cancer development and progression. HO-3867 is a highly specific bi-functional STAT3 inhibitor, minimally toxic to non-cancerous cells. Previous reports show that HO-3867 induces apoptosis in ovarian carcinoma and pancreatic cancer cells. In this study, we aim to explore the effect of HO-3867 on bladder cancer cell lines and to find out the relationship between STAT3 and MMP-14 in bladder cancer.

Methods: The protein expression levels of STAT3, P-STAT3 and MMP-14 in five bladder cancer cell lines and one normal bladder urinary tract cell line were detected by Western blot. Half maximal inhibitory concentration (IC50) was determined in four human bladder cancer cell lines (UM-UC-3, RT-4, RT-112, HT-1376) after culture for 48 h with 0.5-20 µM HO-3867. Proliferation inhibition was evaluated using CCK8 within 72 h HO-3867 IC50 treatment. Cell death detection assay was performed to analyze apoptosis and the activity of MMP-14 was tested by MMP-14 activity assay, both after 48 h.

Results: In five bladder cancer cell lines and one bladder normal urinary tract cell line, UM-UC-3 showed the lowest expression of STAT3 and MMP-14, while HT-1376 were the cells with the highest expression of MMP-14. RT-4 showed the highest expression of STAT3. As for the expression of P-STAT3 α , compared to the other cell lines, RT-4, RT-112 and J82 had relatively high levels. HO-3867 showed a significant inhibitory effect on cell proliferation, RT-4 showed the highest sensitivity to the inhibitor (IC50=0.4917µM), while RT-112 was considered to have the highest resistance to HO-3867 (IC50=10.21µM). Increased apoptosis was detected within 48h post-treatment. In addition, treatment with HO-3867 resulted in markedly decreased activity of MMP-14.

Conclusion: HO-3867 showed robust antitumor activity, including inhibition of cell proliferation but also inducing cell apoptosis. More importantly, HO-3867 could downregulate the activity of MMP14, which is related to cancer metastasis. Therefore, these preclinical studies demonstrate the potential of HO-3867 as a novel STAT3 inhibitor for the promising treatment of bladder cancer.

Kontakt: shuai.zhu@charite.de

P1.7

Artesunat induziert über Zellzyklusarrest, Apoptose und Autophagie eine Wachstumsinhibition in Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinomzellen

Zhao F¹, Vakhrusheva O¹, Michaelis M², Cinatl J³, Efferth T⁴, Haferkamp A¹, Jünger E¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

² Industrial Biotechnology Centre and School of Biosciences, University of Kent, UK

³ Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt

⁴ Institut für Pharmazeutische und Biomedizinische Wissenschaften, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fragestellung: Therapieresistenzen limitieren die klinische Effektivität der Therapeutika beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom (BCa). Artesunat (ART) aus der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) konnte bereits in verschiedenen Tumorentitäten, unter anderem durch die Inhibition der DNA-Reparatur, die Wirkung von Chemotherapeutika steigern. In der vorliegenden Studie wurde erstmalig untersucht, inwiefern ART auf das Wachstum Cisplatin-resistenter Harnblasenkarzinomzellen Einfluss nimmt.

Material und Methoden: Therapiesensitive (parentale) und Cisplatin-resistente BCa-Zellen, TCCSup, RT122, RT4 und T24, wurden für 24-72 Stunden mit ART [1-100 µM] behandelt. Anschließend wurde das Tumorzellwachstum, die Proliferation, die Zellzyklusphasen und die metabolische Aktivität evaluiert. Weiterhin wurden nach ART-Behandlung die Apoptose, Ferroptose und Autophagie sowie die involvierten regulatorischen Proteine untersucht.

Ergebnisse: ART resultierte in einer zeit- und dosisabhängigen signifikanten Inhibition des Wachstums und der Proliferation in parentalen und Cisplatin-resistenten BCa-Zellen, im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen. Dies ging mit einem Zellzyklusarrest in der G0/G1-Phase und entsprechenden Modulationen der zellzyklusregulierenden Proteine einher. Weiterhin inhibierte ART die mitochondriale Atmungskettenaktivität und induzierte Apoptose und Autophagie. Dies war mit Veränderungen der Expression darin involvierter Schlüsselproteine assoziiert.

Schlussfolgerungen: Auf Grund unserer Daten postulieren wir, dass ART als Additivum in einer komplementären Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem BCa wirkungsvoll sein könnte. Weiterführende (in vivo) Untersuchungen sind notwendig, um dies zu verifizieren.

Kontakt: olesya.vakhrusheva@unimedizin-mainz.de

P1.8

Establishment and characterization of HPV-positive and HPV-negative patient-derived penile cancer cell lines

Ayoubian H¹, Linxweiler J¹, Hartmann A², Stöckle M¹, Junker K¹

¹ Department of Urology and Pediatric Urology, Saarland University, 66421 Homburg, Germany

² Institute of Pathology, University Erlangen-Nuremberg, 91054 Erlangen, Germany

Penile cancer (PeCa) is a rare tumor, which is associated with human papillomavirus (HPV) in about 50% of cases, and has a bad prognosis once metastases have occurred. At present, only a limited number of well characterized human cell lines for penile squamous cell carcinoma (PSCC) is available. The scarcity of robust PSCC cell lines limits our understanding of the cellular and molecular mechanisms underlying PSCC biology as well as preclinical studies for the development of new drugs.

Here, we report the establishment of two human PSCC cell lines derived from a usual HPV-positive tumor and a usual HPV-negative histological subtype.

The cell lines had been subcultured successfully 35 times during a 10 months period. Both cell line were characterized using immunofluorescence and immunohistochemical staining techniques demonstrating expression of cytokeratin, vimentin and HPV16 in the HPV positive cell line. Furthermore, the malignant potential of the HPV-positive cells line was further demonstrated by their ability to lead to tumor formation after renal subcapsular inoculation of 10⁶ cells in immunodeficient NSG mice. Here, histologically PSCC resembling invasive tumors formed within few months after tumor cell implantation. Recultured cell lines have been established from one of the solid tumors grown in nude mice (HPV-positive) and were implanted into a second generation of mice.

In conclusion, two stably growing primary cell lines were successfully established from PSCC patient samples and characterized in-vitro and in-vivo. These will enable to perform versatile preclinical studies and to identify new therapeutic approaches in penile cancer.

Kontakt: hiresh.ayoubyan@gmail.com

Shiplu SA^{1,2}, Gies S^{1,2}, Ozturk N^{1,2}, Fares O^{1,2}, Schuppe H-C¹, Steger K^{1,3}, Schagdarsurengin U^{1,2}

¹ Clinic of Urology, Pediatric Urology and Andrology, JLU Giessen

² Working group Epigenetics of Urogenital System

³ Working group Molecular Andrology

The epigenetic modifiers TET1/2/3, DNMT1/3A/3B and PRC2 regulate DNA and histone methylation. In mice, Tet1 and PRC2 (H3K27me3) dysregulation was associated with male infertility. We hypothesize that dysregulation of TETs, DNMTs and PRC2 may contribute to idiopathic male infertility as infertile men often exhibit epigenetic aberrations in sperm cells.

Using testis sections from men and Tet1-(WT)-wildtype and -KO mice, we analyzed TET1/Tet1, PRC2 (EED/Eed, EZH2/Ezh2, SUZ12/Suz12) and H3K27me3 by immunohistochemistry. Western blot analyses of TET1, PRC2 and H3K27me3 were done in human sperm obtained from fertile and subfertile (underwent assisted reproductive therapy) men. Using motile sperm, we compared mRNA and promoter methylation of TET1/2/3 and DNMT1/3A/3B in fertile and subfertile group.

In humans, TET1, H3K27me3, and EZH2 co-expressed in the spermatogonia B, leptotene spermatocytes and round spermatids. In WT-mice, Tet1 was expressed in stage X-XI elongating spermatids, whereas in homozygous Tet1-KO mice, Tet1 was absent in germ cells. In Tet1-KO, H3K27me3 expression was shifted from stage V-VI B-spermatogonia to stage VII-VIII pre-leptotene spermatocytes, and from stage IX-XI to stage X-XI elongating spermatids. Ezh2 gained expression in stage VII-VIII pre-leptotene and VI-X pachytene spermatocytes, whereas Suz12 showed new expression in elongated spermatids and Eed expression was completely lost. In human motile sperm, TET1 and PRC2 components were not preserved while H3K27me3 was retained at higher amounts and more frequently in patients compared to healthy men (9/16 versus 2/9). Among TETs, TET1 and TET3 mRNA levels were significantly upregulated in sperm of subfertile men ($p=0.024$ and $p=0.0085$). However, among DNMTs, DNMT1 and DNMT3A mRNA levels were significantly downregulated in sperm of subfertile men ($p=0.001$ and $p=0.014$). With regard to promoter methylation, we did not find any significant differences in TETs and DNMTs.

Dysregulation of key epigenetic factors during spermatogenesis may contribute to aberrations in sperm epigenome.

Kontakt: shanjid.shiplu@chiru.med.uni-giessen.de

P2.2

Epigenetic Dysregulation of Tumor Suppressor Genes in CP/CPPS: studies on liquid biopsies for biomarker development

Yan H^{1,2}, Dengler D^{1,2}, Manthey M^{1,2}, Pilatz A¹, Schuppe H-C¹, Wagenlehner F¹, Schagdarsurengin U^{1,2}

¹ Clinic of Urology, Pediatric Urology and Andrology, JLU Giessen

² Research Lab, Clinic of Urology, Pediatric Urology and Andrology, JLU Giessen

About 90% of patients with prostatitis syndrome are classified with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS, type III). CP/CPPS may potentially lead to prostate cancer (PCa) in elder age, but the molecular background of this disease remains unclear. Tumor suppressor genes (TSGs) prevent malignant transformation of cells and their epigenetic dysregulation was often observed in cancer. We hypothesize that epigenetic aberrations in TSGs may also happen in CP/CPPS and contribute to the development of PCa. Therefore, we aim to determine TSGs which are epigenetically dysregulated in CP/CPPS using liquid biopsies, and to evaluate which type of liquid biopsies is more promising for establishment of biomarkers.

Somatic cells were recovered from exprostate urine and semen samples of patients and healthy controls, and the promoter methylation of candidate TSGs (BMP4, EDNRB, BMP7, PTGS2, PITX2, CDKN2A and GSTP1) was analyzed by bisulfite treatment and pyrosequencing. Expression of TSG-mRNAs was analyzed by RT-qPCR. For detailed analyses, somatic cells were additionally applied for leukocyte (CD45+) and epithelial cell (EpCAM+) selection using antibody-coupled magnetic beads. The efficiency of selection was confirmed by immunofluorescence and RT-qPCR. In order to determine the origin of epigenetic dysregulations, the promoter methylation and expression of a noticeable candidate TSG, CDKN2A, was evaluated in separated leukocytes and epithelial cells.

Promoters of CDKN2A, BMP4, BMP7, EDNRB, and PTGS2 were significantly higher methylated in somatic cells from ejaculates of CP/CPPS patients in comparison to controls ($p < 0.0001$, $p = 0.0132$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Promoters of CDKN2A and EDNRB were also significantly higher methylated in exprostate urine samples of CP/CPPS patients ($p = 0.0027$ and $p = 0.026$). Expression of CDKN2A and PTGS2 was significantly downregulated CP/CPPS patients' ejaculate and urine. In urine samples, CDKN2A promoter methylation level showed a significant positive correlation to the International Prostate Symptom Score ($R = 0.4251$, $p = 0.0192$), and CDKN2A-mRNA showed a significant negative correlation to PSA ($R = -0.4231$, $p = 0.0058$). However, in semen samples, a negative correlation between chronic prostatitis symptom score and CDKN2A-expression was detected ($R = -0.3849$, $p = 0.0246$). Interestingly, both epithelial cells and leucocytes isolated from patients' urine showed a significantly higher methylation of CDKN2A-promoter in comparison to healthy controls ($p = 0.0005$ and $p = 0.0346$). Moreover, both epithelial cells and leucocytes from semen of CP/CPPS patients showed significantly lower CDKN2A expression than controls ($p = 0.01$ and $p = 0.0009$).

Overall, our results point to an epigenetic dysregulation of TSGs in CP/CPPS. Methylation and mRNA expression levels showed a correlation to clinical data. Hence, the epigenetic status of TSGs in cells isolated from urine and semen may serve as a prognostic marker. Liquid biopsies, particularly exprostate urine and semen, represent a promising source for PCa-biomarker development and should be pursued further.

Kontakt: hang.yan@chiru.med.uni-giessen.de

P2.3

Spezifische miRNA-Muster charakterisieren die Invasionsfähigkeit von pT1G3-Tumoren der Harnblase

Rau S¹, Ayoubian H², Stahl PR³, Heinzlbecker J¹, Stöckle M², Junker K²

¹ Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Deutschland

² Universität des Saarlandes, Institut für Urologie und Kinderurologie, Deutschland,

³ Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Pathologie, Deutschland

Einleitung: pT1G3 Tumoren stellen immer noch eine Herausforderung bzgl. der Therapieentscheidung zwischen Organerhalt und radikaler Zystektomie dar. Unsere Vorarbeiten belegen, dass miRNAs muskelinvasive (MIH) von nichtmuskelinvasiven (NMIH) Harnblasentumoren unterscheiden können. Basierend auf diesen Ergebnissen ist das Ziel dieser Studie die Analyse der miRNA-Expression zur Charakterisierung der Invasionsfähigkeit von pT1G3 Tumoren.

Methoden: MiRNAs wurden aus FFPE-Gewebeproben von NMIH (pTa low grade; n = 41), MIH (pT2-4 high grade, n = 46) Tumoren nach TUR-B (n = 21) oder Zystektomie (n = 25) und pT1G3 (n = 37) Tumoren nach TUR-B (n = 24) oder Zystektomie (n = 13). Invasive und nicht-invasive Anteile wurden getrennt analysiert. Weiterhin wurden miRNAs aus invasiven (n=2) BC-Zelllinien isoliert. Die miRNA-Quantifizierung erfolgte via qPCR. MiR200a-3p wurde in den Zelllinien T24 und J82 überexprimiert. Effekte auf Proliferation und Migration wurden unter Verwendung von BrdU und Transwell-Assays untersucht.

Ergebnisse: Die Expression von miR138-5p und miR200a-3p ist in pT1G3 ähnlich wie in MIH. MiR146b-5p zeigt in pT1G3 das Expressionslevel von NMH. Wir fanden keine Unterschiede in der miRNA-Expression von miR138-5p, miR146b-5p und miR200a-3p zwischen TUR-B- und Zystektomieproben. Keine der miRNA zeigt Expressionsunterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Anteilen von TUR-B- und Zystektomie-Proben. Die Überexpression von miR200a-3p führt zu einer Proliferationsreduktion in T24 und zu Reduktion der Migration in T24.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse legen nahe, dass spezifische miRNAs die Invasionsfähigkeit in die Muskelschicht charakterisieren. Es herrscht keine intratumorale Heterogenität zwischen invasiven und nicht-invasiven Anteilen. Die TUR-Präparate spiegeln die miRNA-Muster der Tumore wider. Somit scheint die Beurteilung der Invasionsfähigkeit durch molekulare Analyse der TUR möglich. MiR200a-3p induziert signifikante Veränderungen funktioneller Eigenschaften, die mit der Tumorprogression assoziiert sind.

Kontakt: sabrina.rau@uks.eu

P2.4

Luminometric Label-Free Europium Chelate-Based Assay as a Tumour Marker for Urinary Bladder Cancer in Comparison to Cytology and Urine-Based Rapid Tests

Scislowski M¹, Ecke TH^{1,2,3}, Hallmann S², Koch S^{3,4}, Kopra K^{5,6}, Härmä H^{5,6}

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Urology, Berlin

² HELIOS Hospital, Department of Urology, Bad Saarow

³ Brandenburg Medical School, Brandenburg

⁴ HELIOS Hospital, Institute of Pathology, Bad Saarow,

⁵ Laboratory of Materials Chemistry and Chemical Analysis, Department of Chemistry, University of Turku, F

⁶ Cell Biology and Anatomy, Institute of Biomedicine, University of Turku, F

Objectives: To assess the diagnostic utility of a new luminometric label-free assay based on europium chelate-conjugated probe used in the role of a tumour marker for urinary bladder cancer and to compare it to cytology and urinary based rapid tests UBC® Rapid Test, nuclear matrix protein 22 (NMP22) BladderChek test, and BTA stat.

Materials and Methods: This retro- and prospective single-centre study analysed urine samples from two different cohorts: first pilot cohort (n=27) and second validation cohort (n=60) including bladder cancer patients and healthy controls. After detection of chemicals combination allowing to distinguish between controls and BC patients using luminometric europium-probe assay in the first cohort, a second validation cohort was recruited to identify other potential protein probes and to compare the results with UBC® Rapid point-of-care (POC) assay as well as NMP22 and BTA stat qualitative rapid tests and cytology.

Results: In first pilot cohort D17 measured after 30 minutes showed statistically significant difference (p=0.048). This result could be re-evaluated in the second validation cohort for D17 after 30 minutes (p=0,051) as well as for D17 (p=0.009) and Eu-Probe/Eu/25 (p=0.001). The area under the curve (AUC) for D17 was 0.667, for Eu-Probe/Eu/25 0.743. Compared with the commercial available urinary based rapid tests sensitivity for UBC Rapid Visual, UBC® Rapid Reader, BTA stat, NMP22 and cytology were 22,6%, 64,5%, 77,4%, 25,8%, and 19%. The specificity of the tests were 89.7%, 62.1%, 72.4%, 96.6%, and 100%, respectively. AUC of these tests were 0.561, 0.633, 0.749, 0.612, and 0.595 respectively.

Conclusions: Evaluation of a new luminometric assay showed its better performance than urine-based rapid tests and implies its potential to be a clinically valuable urinary protein biomarker, especially for detection of high-grade bladder cancer patients. These findings, as well as the molecular mechanisms of Eu-Probe, are worth investigating further and being evaluated in bigger study cohorts.

Kontakt: mikolaj.scislowski@charite.de

P2.5

Differentiation of bladder-organoids to establish a 3D-Model of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS)

Ostermeyer L, Weimann A, Neuhaus J

Urologisches Forschungslabor, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Leipzig

Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome is a complex bladder condition of unknown etiology and pathophysiology, probably affecting different bladder cell types. Therefore, there is a need to develop complex cell culture systems, which can simulate the bladder structure.

We established an organotypic 3D-cell culture model, consisting of immortalized human bladder urothelial cells (HBLAK), human bladder fibroblasts (huBF) and human bladder smooth muscle cells (huBSMC). After initial formation in round-bottom anti-adhesive 96-well plates, we differentiated the organoids in differentiation medium for 7 days and additional 72h in differentiation medium supplemented with 0%, 25%, 50% or 75% urine.

In 0% and 25% urine spherical bladder-like organoid formed, with a "core" of huBF and huBSMC and superficial layers of HBLAK. In 50% urine, the organoid structure dissipated, and in 75% urine the superficial urothelial layers dissociated from the core. First results showed no differences in the immunofluorescence staining of the differentiation markers cytokeratin 20 (CK20), Uroplakin III (UPL3) and zonula occludens protein 1 (ZO1). Also, we found no significant differences in the expression of cytokeratin 5/6 (CK5+6) and alpha-smooth muscle cell actin (αSMCA), whereas the platelet derived growth factor receptor-alpha (PDGFRα) and vimentin (VIM) expression increased after incubation with urine.

These results indicate that 72 h incubation with healthy urine did not promote additional differentiation of the urothelial barrier, while cell signaling and VIM-cytoskeleton may be affected. Urine concentrations of 50% and higher seemed to destabilize the bladder-like structure of the organoids.

Acknowledgements: The study was supported by the Dr. Siegfried Krüger Stiftung Leipzig.

Kontakt: lukas.ostermeyer@medizin.uni-leipzig.de

P2.6

Expression von PD-L1 auf extrazellulären Vesikeln im klarzelligen Nierenzellkarzinom

Zeuschner P, Himbert D, Jaschkowitz G, Sonnleithner J, Zaccagnino A, Stöckle M, Junker K

Department of Urology and Pediatric Urology, Saarland University, Homburg/Saar

Fragestellung: Extrazelluläre Vesikel (EVs) inklusive der 50-150nm großen Exosomen sind Partikel, die eine zunehmende Bedeutung als Biomarker gewinnen. Obwohl für die PD-L1 Expression auf EVs in verschiedenen Tumorentitäten eine prognostische oder prädiktive Rolle gezeigt werden konnte, ist deren Bedeutung im klarzelligen Nierenzellkarzinom (NZK) unbekannt.

Material & Methoden: EVs aus 9 primären Tumorgeweben wurden mittels Gewebeverdau und Dichtegradienten-Ultrazentrifugation sowie aus Blutplasma mittels Kit isoliert. PD-L1 wurde mittels Western Blot auf den EVs bestimmt und die Ergebnisse mit immunhistochemischen PD-L1 Färbungen des Tumors verglichen. Qualität und Quantität der EV-Isolation wurde mittels Elektronenmikroskopie, Nanotracking Analyse und Western Blot bewertet.

Ergebnisse: EVs wurden erfolgreich aus allen Proben isoliert. PD-L1 war in 8/9 Tumoren sowie deren EVs nachweisbar, die Quantität war patientenabhängig verschieden. In 5/9 Fällen war PD-L1 in den EVs im Vergleich zum Gewebe angereichert. Im umgebenden normalen Nierengewebe und dessen EVs war die PD-L1 Expression geringer. Immunhistochemisch fanden sich in 8/9 Tumoren PD-L1 positive Tumorzellen, in 7/8 Fällen waren diese aber nur schwach positiv. Alle Tumore wurden von PD-L1 positiven Immunzellen infiltriert, 2/9 mit großen Immunzellinfiltraten. In den Plasma EVs war PD-L1 im Vergleich zum Gesamtplasma in 7/8 Patienten angereichert.

Schlussfolgerungen: Erstmals haben wir die PD-L1 Expression in EVs im NZK und korrespondierenden Blutproben untersucht. PD-L1 war in den EVs verglichen zu den Tumorzellen und löslichem PD-L1 angereichert. Dessen funktionelle Rolle wird nun weiter untersucht, denn PD-L1 auf EVs könnte einen vielversprechenden Biomarker im Blut darstellen.

Kontakt: philip.zeuschner@gmail.com

P2.7

Proteine des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs als prognostische Biomarker und therapeutische Ziele beim penilen Plattenepithelkarzinom

Slade K¹, Thomas A¹, Vakhrusheva O¹, Michaelis M², Cinatl J^{3,4}, Rothweiler F^{3,4}, Haferkamp A¹, Juengel E¹, Tsauro I¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz

² Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Mainz

³ School of Biosciences, University of Kent, Canterbury, UK

⁴ Institut für medizinische Virologie, Goethe-Universität Frankfurt

⁵ Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder, Frankfurt

Einleitung: Fehlende Biomarker für das Peniskarzinom (PeCa) erschweren Behandlungsfortschritten. Neue Evidenz deutet darauf hin, dass der Wnt/ β -Catenin-Signalweg im PeCa dysreguliert sein könnte. Der Wnt/ β -Catenin-Signalweg spielt in zahlreichen Plattenepithelkarzinomen und Malignomen eine entscheidende Rolle. In dieser vorliegenden Studie wurde untersucht, ob der Wnt/ β -Catenin-Signalweg einen prognostischen und therapeutischen Nutzen für das PeCa aufweist.

Methode: Formalin-fixiertes, paraffin-eingebettetes Tumorgewebe von therapie-naiven Patienten mit invasivem PeCa wurde für Tissue Microarray (TMA)-Analysen verwendet. Die Expression der Wnt/ β -Catenin-Signalweg-Proteine n-MYC, PPAR γ , β -Catenin, Snail, Survivin und c-MET wurde immunhistochemisch ermittelt. Ihre Expression wurde mit klinisch-pathologischen Merkmalen und Überlebensdaten korreliert. Nachfolgend erfolgte die Analyse von selektierten Proteinen in in vitro Studien von PeCa-Zelllinien. Die statistische Auswertung wurde mit der Software R durchgeführt.

Ergebnisse: Das Tumormaterial von 90 PeCa-Patienten mit einem medianen Alter von 64,3 Jahre wurde eingeschlossen. 26,9 % waren hochgradige Tumore, bei 27,7 % wurde das high risk-HPV nachgewiesen. Das mediane Follow-up betrug 28,4 Monate. Eine hohe Expression von Snail war mit HPV-positiven Tumoren assoziiert. Die Expression von β -Catenin war invers mit dem Grading assoziiert. Sowohl in der univariaten COX-Regressionsanalyse als auch im Log-Rank-Test war die erhöhte Expression von PPAR γ , Snail und c-MET prädikativ für ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben (DSS). Darüber hinaus war in der multivariaten Analyse eine höhere Expression von c-MET unabhängig mit schlechterem DSS assoziiert. Durch in vitro Experimente konnten die Daten validiert werden.

Schlussfolgerung: Proteine des Wnt/ β -Catenin-Signalweges sind bei PeCa-Patienten mit klinisch-pathologischen und Überlebensparametern assoziiert. c-MET könnte ein vielversprechender Biomarker sein.

Kontakt: kimberlysue.slade@unimedizin-mainz.de

P2.8

Evaluation der klinischen Bewertung porciner Nieren im Rahmen normothermer Maschinenperfusion mit Vollblut anhand von Makroskopie und Inulin-Clearance

Yakac AE¹, Putz J¹, Steinhauser C¹, Füssel S¹, Markgraf W², Talhofer P², Kromnik S², Mühle R², Döcke A², Thiele C², Malberg H², Thomas C¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

² Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Dresden

Fragestellung: Die normotherme Maschinenperfusion (NMP) besitzt das Potential zur Qualitätsbewertung von Organen zur postmortalen Nierenspende. Um Nieren in diesem Setting zu evaluieren und potenziell transplantable Organe zu identifizieren, wird das makroskopische Erscheinungsbild der Nieren unter 4h NMP mit Vollblut bewertet und mit der Inulin-Clearance korreliert.

Material und Methoden: Im Rahmen unseres Projektes wurden porcine Nieren im Schlachthofprozess entnommen und nach der statischen Lagerung bei 4°C für 4h mit autologem Vollblut normotherm perfundiert. Vor und nach NMP erfolgte die makroskopische Bewertung der Organe. Gemäß dieser erfolgte die Einteilung der Nieren in potentiell transplantabel (T) und nicht transplantabel (NT). Neben hämodynamischen Messungen erfolgte die Bestimmung der Inulin-Clearance jedes Organs und die Korrelation mit der klinischen Einschätzung.

Ergebnisse: Von den 21 untersuchten Organen wurden 15 Nieren makroskopisch als potentiell „T“ und 6 Nieren als „NT“ klassifiziert. Im Hinblick auf die Bestimmung der Inulin-Clearance wurden 13 Nieren als potentiell funktionsfähig und 8 Nieren als nicht funktionsfähig eingestuft. Die Inulin-Clearance zeigte somit eine 61%-ige Übereinstimmung mit der makroskopischen Einschätzung. Bei 3 der klinisch als „NT“ eingestuften Nieren konnte eine potentielle Funktion über die Clearance-Messung nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Für die Bewertung von Nieren im Rahmen der NMP kann zur makroskopischen Einschätzung der Organe u.a. die Inulin-Clearance als klinischer Marker zur Funktionsbeurteilung in Betracht gezogen werden. Zusammen mit laborchemischen und histologischen Parametern kann perspektivisch eine komplexere Beurteilung der Organqualität getroffen werden als über die Makroskopie allein.

Gefördert von EFRE & SAB; Projektnr. 100382963

Kontakt: abdulbaki.yakac@ukdd.de

P2.9

Tubuli damage, inflammation and oxidative stress during normothermic machine perfusion with whole-blood

Steinhauser C¹, Putz J¹, Yakac AE¹, Füssel S¹, Kromnik S², Markgraf W², Muhle R², Talhofer P², Döcke A², Malberg H², Thiele C², Thomasv C¹

¹ Department of Urology, Technische Universität Dresden

² Institute of Biomedical Engineering, Technische Universität Dresden

Introduction: Normothermic machine perfusion (NMP) using oxygenated whole-blood is a currently investigated tool to address the lack of usable kidneys for transplantation by assessing marginal organs under physiological conditions. To assess kidney injury, markers for tubuli damage (KIM-1, NAG), inflammation (IL-6) and oxidative stress (8-OHdG) were evaluated in this project.

Materials and Methods: Kidneys obtained from slaughterhouse pigs were perfused for 4 h. They were grouped into "good" (n=7) and "poor" (n=3) based on their morphology after NMP. Urine levels of KIM-1, NAG and IL-6 at 1 h, 2 h and 4 h NMP were determined using ELISA and normalized to total protein-levels. 8-OHdG-levels before and after NMP were analyzed using IHC.

Results: Urinary Levels of KIM-1, NAG and IL-6 were significantly higher in poor kidneys at 2 h NMP compared to good kidneys. No difference was observed at 4 h NMP. Staining intensity and distribution of 8-OHdG decreased in four kidneys, remained similar in five and increased in one.

Conclusion: Tubuli damage, based on the shedding of transmembranal KIM-1 and the release of the lysosomal NAG into the urine, appeared to be increased in poor kidneys compared to good kidneys after 2 h NMP. While inflammation marker IL-6 increased in both groups, the reaction seemed to be significantly stronger in poor kidneys, indicating a faster inflammatory reaction than in good kidneys. These three markers appear able to differentiate between the two groups after 2 h NMP. Although oxidative stress is a risk of reperfusion, no increase in 8-OHdG was observed within the tissue.

Funded by EFRE & SAB; project no. 100382963

Kontakt: carla.steinhauser@uniklinikum-dresden.de

V4.1

Proteomic Clusters as Independent Predictors of Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer

Dressler FF¹, Roesch MC², Polzer M¹, Kirfel J¹, Gemoll T³, Merseburger AS², Perner S^{1,4}, Offermann A¹

¹ Institute of Pathology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck Site

² Clinic of Urology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Luebeck Site

³ Section for Translational Surgical Oncology and Biobanking, Department of Surgery, University of Luebeck & University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Luebeck

⁴ Institute of Pathology, Research Center Borstel, Leibniz Lung Center

Objectives: Progression to castration resistant prostate cancer (CRPC) is a frequent event in androgen deprivation therapy (ADT), which has severe short and long-term side effects. Early identification of patients likely to benefit from a sustained response is desirable but has not been investigated on proteomic scale.

Methods: Prostatectomy specimens of n=44 patients with subsequent ADT were analyzed with liquid-chromatography-coupled mass spectrometry (LCMS). After data normalization, unsupervised consensus clustering using non-negative matrix factorization (NMF) and uni- and multivariate survival regression were performed. The results were compared to differential expression between groups with early (<24 months) versus late or no progression.

Results: LCMS identified 1717 proteins, with 244 highly varying proteins. NMF based on this subset identified two clusters (n=10, n=34) with relevant stratification of progression-free survival (PFS; median 15.3 months [7.6 - 22.0 (95%-CI)] vs. 53.8 [38.9 - 93.6]; p<0.005). In subsequent uni- and multivariate analysis based on analysis of 13 clinicopathological parameters, proteomic clusters were the sole significant predictors of PFS (HR 10.5 [3.2 - 34.8]; p<0.005). 6 proteins were found in the intersecting set of the proteins most relevant for cluster formation and the differentially expressed proteins. Fibronectin was considerably upregulated in early progression (3.2 fold; q=0.02). In the complete datasets proteins specific for prostatic differentiation (e.g. PSA) were downregulated.

Conclusions: Proteomic clusters are significant and independent predictors of early progression to CRPC. Several proteins including fibronectin show relevant upregulation in aggressive cancers and could represent therapeutic targets.

Kontakt: franzfriedrich.dressler@uksh.de

V4.2

Prognostische Bedeutung der Genexpression von EGFR und seinen Liganden AREG und EREG im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Uysal D¹, Thaqi B¹, Fierek A¹, Popovic Z², Nuhn P¹, Erben P¹, Nitschke K¹

¹ Klinik für Urologie und Urochirurgie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

² Pathologisches Institut, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

Fragestellung: Das Harnblasenkarzinom (BC) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen mit weiterhin limitierten Therapieoptionen. Der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) spielt in der Tumorprogression eine entscheidende Rolle und ist ein potentielles therapeutisches Target. Für die Liganden AREG und EREG ist im Kolonkarzinom eine Assoziation mit Ansprechen auf anti-EGFR Therapie und dem progressionsfreien Überleben gezeigt. Die prognostische Assoziation ist im Blasenkarzinom in Diskussion.

Methoden: Es erfolgten Genexpressionsanalysen und Analysen der Kopienzahl mittels qPCR in Proben von 92 Patienten (MA, medianes Alter (A) 72 Jahre, 30% weiblich (w)) mit histologisch bestätigtem muskelinvasiven Blasenkarzinom (T2-4, N0-N3), die eine Zystektomie erhalten hatten. Die Ergebnisse wurden in der TCGA Kohorte (n=334, 28% w, A 69 Jahre) validiert. Die Genexpressionen wurden mit klinisch pathologischen Merkmalen korreliert und das Überleben mittels Kaplan Meier Kurven analysiert.

Ergebnisse: In beiden Kohorten war EGFR höher exprimiert als AREG (MA $p < 0,01$; TCGA $p < 0,01$ und EREG (MA $p < 0,01$; TCGA $p < 0,01$). Weiterhin war die EGFR Expression in fortgeschrittenen Tumorstadien ($\geq T3$) erhöht (MA $p = 0,01$; TCGA $p = 0,02$). In der TCGA Kohorte wiesen Patienten mit einer EGFR Amplifikation eine signifikant höhere EGFR Expression auf ($p < 0,01$). Außerdem zeigten Patienten mit basalem Subtyp signifikant höhere Genexpressionen in allen drei Genen ($p < 0,01$). In der Mannheimer Kohorte zeigten Patienten mit einer hohen AREG Expression ($\geq 25\%$) ein signifikant besseres Gesamtüberleben (1-Jahresüberleben: AREG $\geq 25\% = 70\%$; AREG $< 25\% = 19\%$; $p < 0,01$). Die gleiche signifikante Assoziation konnte in der TCGA Kohorte für eine niedrige Genexpression von EREG und EGFR gezeigt werden (EREG $p = 0,04$; EGFR $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: EGFR und seine Liganden weisen im BC prognostische und eine mögliche therapeutische Relevanz für ein verbessertes Gesamtüberleben auf. Weitere Analysen sind notwendig, um die hier gezeigten Assoziationen auf funktioneller Ebene zu untersuchen.

Kontakt: daniel.uysal@gmail.com

V4.3

Immunohistochemical multicenter ring trial aiming to define molecular subtypes in muscle invasive bladder cancer

Jütte H^{1*}, Bahlinger V^{2,3*}, Bolenz C⁴, Breyer J⁵, Roghmann F⁶, Tannapfel A¹, Wullich B⁷, Sikic D⁷, Wach S⁷, Taubert H⁷, Hartmann A², Erben P^{8*}, Eckstein M^{2*}, Porubsky S^{9*}

¹ Institute of Pathology, Ruhr University Bochum

² Institute of Pathology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

³ Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC ER-EMN), Erlangen, Germany.

⁴ Department of Urology, University of Ulm

⁵ Department of Urology, University of Regensburg

⁶ Department of Urology, Ruhr University Bochum

⁷ Department of Urology and Pediatric Urology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg

⁸ Department of Urology Mannheim, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim

⁹ Institute of Pathology, University Hospital Mainz, Mainz, Germany. Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC ER-EMN), Erlangen

* These authors contributed equally to this work.

All authors are members of the BRIDGE consortium.

Background and aim: In the recent years, molecular subtypes of advanced urothelial bladder cancer have been defined to better stratify patients and individually adjust treatment options. Subtype assessment usually bases on analysis of multiple target genes on mRNA level. Approaches using immunohistochemistry have been partly evaluated; however, more research is needed to define clinically practicable tools. Therefore, this study aimed to compare the performance of a defined immunohistochemical subtyping panel evaluated by different pathologists and compared with RNA-based subtypes.

Materials and methods: Four pathologists of different professional levels independently examined 50 previously collected muscle invasive bladder tumors of the University Hospital Erlangen muscle-invasive bladder cancer MIBC cohort. A 21-gene Nanostring. RNA expression panel (Choi et al.) and whole transcriptome mRNA sequencing were used to define RNA-based subtypes. Stainings of CK5, CK14, CK20, CD44, FOXA1, and GATA3 were performed using whole tumor slides. H-Score for all markers was microscopically evaluated by each pathologist. Statistical analyses such as correlation tests were used to check for reproducibility between the distinct assessments and cluster analysis to evaluate combinations of immunohistochemical markers to define RNA-based molecular subtypes.

Results: H-scores of the distinct immunohistochemical markers significantly correlated between the four pathologists with correlations scores ranging from R=0.82 until 0.95, respectively. The lowest correlation was observed for CD44, as this staining also includes immune cells. Comparison of different marker combinations showed a slightly higher overlap with RNA-based subtypes with more precisely categorizing luminal and indifferent tumors.

Conclusion: Limited immunohistochemical markers for distinction of subtypes are interpretable and pathologists' assessments are consistent and highly correlating. Combination of different markers showed higher distinction of luminal and indifferent tumors, when more markers were included. Comparison with consensus clusters and clinico-pathological characteristics is ongoing and will be presented during the meeting.

Kontakt: veronika.bahlinger@uk-erlangen.de

PD-L1 Expression auf extrazellulären Vesikeln von Nierenzellkarzinom-Zelllinien und deren Einfluss auf CD8+ T-Zellen

Jaschkowitz G¹, Himbert D¹, Zaccagnino A¹, Stöckle M¹, Noessner E², Junker K¹, Zeuschner P¹

¹ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

² Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, IMA Immunoanalytics, Munich

Einleitung: PD-L1 spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der tumorgerichteten Immunantwort. Die Kommunikation zwischen Tumorzellen und Immunzellen wird unter anderem durch extrazelluläre Vesikel (EVs) vermittelt. Ziel dieser Studie ist es, die PD-L1 Expression auf EVs in Nierenzellkarzinom (NZK) -Zelllinien und deren potenziell immunmodulatorische Effekte auf CD8+ T-Zellen zu untersuchen.

Material und Methoden: EVs von 6 NZK-Zelllinien (Caki1, Caki2, 786-O, RCC26, RCC53, KTCTL26) wurden mittels serieller Ultrazentrifugation aus Zellkulturüberständen gewonnen. Qualität und Quantität der EVs wurde mittels Nano Particle Tracking Analyse, Elektronenmikroskopie und Western Blot überprüft, die PD-L1 Expression in Zellen und EVs semiquantitativ mittels Western Blot bestimmt. Die Zellen wurden repetitiv mit verschiedenen Dosen Interferon γ (IFN γ) an Tag 5 und 3 vor Isolation stimuliert.

Ergebnisse: PD-L1 wurde in allen Zelllinien exprimiert, jedoch in unterschiedlicher Intensität. Die Expression war in den korrespondierenden EVs schwächer. Die repetitive Stimulation der Zellen mit IFN γ führte zu erhöhter PD-L1 Expression in Zellen und EVs in 4/6 Zelllinien (RCC53, RCC26, 786-O, KTCTL26), in Abhängigkeit von Dosis und Zeit. Erste Ergebnisse der Ko-Kulturen von CD8+ T-Zellen mit EVs der Zelllinie RCC53 deuten auf einen anti-proliferativen Effekt sowie eine Inhibition der frühen T-Zell Aktivierung durch die NZK-EVs hin. Diese Effekte scheinen bei Inkubation mit EVs IFN γ -stimulierter Zellen stärker zu sein.

Schlussfolgerungen: NZK-Zelllinien exprimieren PD-L1 in Zellen und EVs, die basale Expression ist relativ gering. IFN γ kann die PD-L1 Expression hochregulieren, jedoch sind nicht alle Zelllinien stimulierbar. Wir konnten somit ein in vitro Modell entwickeln, um PD-L1-abhängige Effekte, die durch EVs vermittelt werden, in dieser laufenden Studie weiter zu untersuchen. Erste Ko-Kultur-Ergebnisse deuten darauf hin, dass NZK-EVs Einfluss auf die Proliferation und frühe Aktivierung CD8+-T-Zellen nehmen.

Kontakt: greta.jaschkowitz@uks.eu

V4.5

Genetically-informed immunohistochemistry reveals the complexity of biomarker development in renal cell carcinoma

Jurcic C¹, Endris V², Kirchner M², Kaczorowski A¹, Friedhoff J¹, Pohl L¹, Teroerde M¹, Reimold P⁵, Duensing A^{3,4-6}, Hohenfellner M³, Stenzinger A², Duensing S^{1,3}

¹ Molecular Urooncology, Department of Urology, University Hospital Heidelberg

² Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg

³ Department of Urology, University Hospital Heidelberg

⁴ Cancer Therapeutics Program, UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA

⁵ Department of Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, PA, USA

⁶ Precision Oncology of Urological Malignancies, Department of Urology, University Hospital Heidelberg

Background: Renal cell carcinoma (RCC) is among the the most lethal urological malignancies once metastatic. A plethora of tissue-based biomarkers to predict patient outcome have been explored, however, with only limited clinical utility. One obstacle for the use of antibody-based staining methods is that cut-off levels for patient stratification are frequently defined arbitrarily. We attempted to use genetic information to refine immunohistochemical (IHC) scoring algorithms to improve prognostic accuracy exemplified by activating mutations in the hTERT promoter. hTERT overexpression is critical for malignant growth in most human cancers since it confers unlimited replicative potential thus circumventing cellular senescence.

Methods: The IHC scoring cut-off for overexpression was defined using a specimen from a bladder cancer with an activating hTERT promoter mutation (C228T; allele frequency 71.7%). Twenty-three patients with RCC were analyzed by targeted next generation sequencing to detect hTERT mutations. The prognostic value of genetically-informed IHC expression scores was ascertained using a TMA comprising 743 RCCs.

Results: The rate of activating hTERT mutations in the 23 RCC patients analyzed was 17.4% (4 of 23 tumors). There was a perplexing degree of heterogeneity of hTERT protein expression in these 23 patients with no apparent correlation between mutation status and hTERT expression. As expected from these results, there was no correlation between patient survival and genomically validated hTERT expression scores in the TMA cohort.

Conclusions: Our results underscore the complexity of biomarker development in RCC by showing a disconnection between genetic events, in our case activating hTERT promoter mutations, and IHC staining results. This and the remarkable intertumoral heterogeneity, which suggests extensive modulation of hTERT expression by non-genetic factors, severely limits the use of hTERT expression as prognostic marker in RCC. The extent of such genotype-phenotype disconnections in RCC remains to be elucidated.

Kontakt: jurcic@stud.uni-heidelberg.de

V4.6

RCCSeq: towards predicting immuno-therapy outcomes for metastasized renal cell carcinoma patients using PBMC single-cell-RNA- and CITE-sequencing as biomarkers

Hahn O^{1,6}, Cochain C², Beyersdorf N³, Saliba AE⁴, Kalogirou C^{5,6}

¹ Department of Urology, University Medical Center Göttingen

² Comprehensive Heart Failure Center, Julius Maximilians University Medical Center of Würzburg

³ Institute of Virology, Julius Maximilians University Medical Center of Würzburg

⁴ Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research, Würzburg

⁵ Department of Urology and Paediatric Urology, Julius Maximilians University Medical Center of Würzburg

⁶ German Society of Residents in Urology (GeSRU) Academics Renal Cell Carcinoma Work Group

Background: The advent of immune-checkpoint inhibitors (ICI) has transformed the treatment of metastasized renal cell carcinoma (mRCC) patients. However, a significant number of patients are not responding to the treatment and/or develop adverse events. Here, we hypothesize that high-dimensional single-cell immune profiling of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) can be used as a liquid biopsy to predict response and adverse event development in ICI-treated mRCC patients.

Methods: We have initiated a multicenter prospective study involving two academic tertiary referral centers to collect and biobank PBMCs from mRCC patients before and at several time points after the initiation of ICI therapy: during first response assessment after 3 months and in the case of tumor recurrence or progression during the first 12 months of therapy. This resource provides time-resolved data to follow the development of immune response to ICI therapy, the development of possible resistance mechanisms and development of therapy-associated adverse events.

Results / Discussion: We have confirmed the usability of our biobank by validating cellular viability of cryopreserved PBMCs and established a standardized serum-free isolation protocol for the seamless integration of samples from the various participating centers. In October 2021, we generated pilot data with single-cell-RNA- and CITE-sequencing of PBMCs from four mRCC patients on ICI therapy at the various time points indicated above. At the moment, we are expanding the patient cohort and integrate further biomarkers such as anti-myocardial autoantibodies to accurately examine the potential development of autoimmune responses to the cardiovascular system.

Kontakt: oliver.hahn@med.uni-goettingen.de

V5.1

DNA damage repair gene defects in prostate cancer: prognostic impact and functional consequences

Lantwin P¹, Nientiedt C², Endris V³, Kirchner M³, Kaczorowski A¹, Hohenfellner M⁴, Stenzinger A³, Duensing S^{1,4}

¹ Molecular Urooncology, Department of Urology, University Hospital Heidelberg

² Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), University Hospital Heidelberg

³ Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg

⁴ Department of Urology, University Hospital Heidelberg

Objective: Defects in DNA damage repair (DDR) genes are known to contribute to an unfavourable prognosis and metastatic dissemination in prostate cancer. The functional consequence of these defects on disease progression are incompletely understood. The goal of this study was to determine the early prognostic impact of DDR gene defects in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy (RPX) and to explore the functional consequences of DDR gene deficiency in vitro.

Materials: Tumour specimens from a cohort of 68 patients undergoing RPX were analysed by targeted next generation sequencing using a 37 gene panel including TP53. Results were correlated to PSA persistence or time to PSA failure. In cell culture experiments, LNCaP and PC-3 cells were transiently transfected with siRNAs to knock-down the expression of DDR proteins. Migratory behaviour was analysed with wound healing, Boyden chamber and cell circularity assays. Reactive oxygen species (ROS) were quantified and N-acetylcysteine (NAC), a potent antioxidant, was used to block ROS effects.

Results: Twenty-three of 68 primary prostate cancers (33.8%) harboured either a TP53 (n=12, 17.6%) or a DDR gene mutation (n=11, 16.2%). Mutations in either TP53 or a DDR gene were associated with a significantly worse prognosis after RPX. In vitro, a significantly increased migratory activity was detected after siRNA-mediated knock-down of BRCA2, ATM or p53 in prostate cancer cells. ROS levels were found to be increased in these cells. Remarkably, treatment with NAC could abrogate the enhanced migration following BRCA2 or ATM knock-down.

Conclusions: TP53 or DDR gene defects can be detected in a substantial proportion of patients with primary, treatment-naïve prostate cancer, where they define a poor prognostic subgroup. The increased migratory activity in DDR gene-deficient prostate cancer cells suggests a more direct relationship between such defects and metastatic dissemination. Our results may be exploited to identify men with prostate cancer who may benefit from a more intensified treatment after RPX.

Kontakt: philippa@lantwin.de

V5.2

Abstracttitel: Glutamine deprivation as a potential therapy in mesenchymal docetaxel resistant prostate cancer

Beier A-MK¹, Pühr M², Woods K³, Dubrovskaja A⁴, Füssel S¹, Guezguez B³, Thomas C¹, Erb HHH¹

¹ Department of Urology, Technische Universität Dresden

² Department of Urology, Medical University of Innsbruck, A

³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK); Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); Heidelberg; c/o Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

⁴ OncoRay-National Center for Radiation Research in Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf.

Introduction: Docetaxel is one therapy option for metastatic prostate cancer (PC). Although initial remission, acquired docetaxel resistance is inevitable. The mechanisms behind docetaxel resistance are not clarified yet. However, a mesenchymal phenotype with altered metabolic features is associated with docetaxel resistance. Metabolic analysis revealed that docetaxel-resistant (DR) cells obtain most ATP production by oxidative phosphorylation, powered substantially by glutamine (Gln). In this study, the influence of Gln deprivation on PC cell models was investigated to determine its therapeutic value in DR cells.

Methods: Docetaxel sensitive and DR PC3 and DU145 cells were screened regarding their Gln dependency. Proliferation and migration were examined using an Incucyte live-cell imager. CB-839 treatment was performed for pharmacological Glutaminase 1 (GLS1) inhibition. siRNA transfection was used for transient GLS1 knock-down. Clonogenic assays were carried out to assess colony-forming efficiency.

Results: In general, lower Gln concentrations significantly reduced cell proliferation and clonogenic potential of the selected PC cell models. Especially DR cell sub-lines were susceptible to Gln deprivation. This effect could be confirmed by pharmacological inhibition of the Glutamine metabolism by CB-839. GLS1 knock-down experiments revealed that GLS1 mainly mediates the observed effects.

Conclusion: Gln availability highly influences the proliferation and clonogenic potential of PC cells. Thus, these findings highlight a possible clinical rationale of blocking the Gln metabolism as a therapeutic strategy to target mesenchymal DR cells, thereby delaying accelerated tumor progression and metastatic spread.

Kontakt: aliciamarie.beier@uniklinikum-dresden.de

V5.3

Mechanistic analysis of androgen receptor dimerization

Guzman J, Wach S, Taubert H, Wullich B

Clinical of Urology and Pediatric Urology, Erlangen

Introduction: Androgen-regulated gene expression is a highly coordinated dynamic process mediated by androgen receptor (AR) ligand binding by specific AR protein-protein interactions. The constitutively active androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) lacking the ligand-binding domain has been implicated in the pathogenesis of castration-resistant prostate cancer and in mediating resistance to newer drugs that target the androgen axis. The purpose of the present project is to investigate the kinetics of the androgen receptor dimerization with its androgen receptor splice variant 7 (AR-V7).

Methods: NanoLuc Binary Technology (NanoBiT) is a system based on two small subunits, Large BiT (LgBiT) and Small BiT (SmBiT), of the very bright NanoLuc luciferase, allowing to detect protein interactions using structural complementation. HEK-293 cells were transfected with generated AR-FL and AR-V7 NanoBiT constructs and luminescence readings were obtained with a microplate reader. To investigate co-localization, cells were transfected with the indicated plasmids on Poly-D-Lysine-coated coverslips. Confocal images were obtained by using a Leica SP5 II system.

Results: We found that AR-V7 homodimerizes in a ligand independent manner with nuclear co-localization. Homodimerization of AR-V7 cannot be androgen-stimulated nor inhibited with enzalutamide. As expected, AR-FL homodimerizes in the cytoplasm upon dehydrotestosterone (DHT) stimulation (1nM) and translocates into the nucleus. AR-FL-AR-V7 heterodimerization occurs in the nucleus only upon DHT stimulation. AR-FL-AR-V7 heterodimers can be targeted by enzalutamide.

Conclusions: The present findings elucidate important steps in the mechanism by which AR-V7 and AR-FL interact providing a pivotal pathway for rational drug design to disrupt AR-V7 signaling as a rational strategy for the effective treatment of advanced prostate cancer.

Kontakt: juan_5158@hotmail.com

Thomas A¹, Slade K¹, Vakhrusheva O¹, Michaelis M², Cinatl J^{3,4}, Rothweiler F^{3,4}, Haferkamp A¹, Juengel E¹, Tsauro I¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsmedizin Mainz

² School of Biosciences, University of Kent, Canterbury, UK

³ Institut für medizinische Virologie, Goethe-Universität Frankfurt

⁴ Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder, Frankfurt

Einleitung: Entwicklung der Therapieresistenz limitiert die Wirksamkeit aktuell eingesetzter Therapieregimes bei Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom (PeCa). Da PeCa zum Kreis der seltenen Erkrankungen gehört, sind deren Erforschung und Behandlungsfortschritte durch Mangel an Biomaterialien, Tumormodellen und Finanzierungsmöglichkeiten limitiert. In dieser Studie wurden Cisplatin- und Osimertinib-resistente PeCa-Zelllinien etabliert, Resistenzmechanismen untersucht und die Wirksamkeit von ausgewählten Medikamenten mit klinischer Relevanz in der Zweitlinienbehandlung getestet.

Methode: Zur Etablierung chemoresistenter Sublinien wurde das Wachstum von therapienaiver UKF-PeC-3-Zelllinie an 2 µg/ml Cisplatin (UKF-PeC-3rCDDP2000) oder 2 µM Osimertinib (UKF-PeC-3rOSIMER2µM) adaptiert. Tumorzellwachstum, Proliferation, Apoptose, Zellzyklusphasen und regulierende Proteine sowie AKT/mTOR-Signalweg-Proteine wurden in therapienaiven und -resistenten Sublinien untersucht. Des Weiteren wurde der Einfluss einer Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus auf das PeCa-Wachstum untersucht.

Ergebnisse: Der IC50-Wert für Cisplatin (5,48 µg/ml vs. 61,76 µg/ml) und Osimertinib (5,04 µM vs. 17,02 µM) war in den resistenten Sublinien im Vergleich zu den behandlungsnaiven Zellen signifikant erhöht und bestätigte damit erworbene Resistenz für UKF-PeC-3rCDDP und UKF-PeC-3rOSIMER. In den resistenten Zelllinien konnte durchflusszytometrisch zudem eine Modulation der Zellzyklusphasen nachgewiesen werden. Weiterhin war in den resistenten Sublinien die Expression von pAKT, p4EBP1 und pmTOR signifikant erhöht. Die Behandlung mit Everolimus zeigte in den resistenten Zelllinien ein erhöhtes Ansprechen auf die Viabilität und Proliferation im Vergleich zu therapienaiven Zellen.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Daten weisen auf eine kritische Beteiligung des AKT/mTOR-Signalwegs in der Resistenzentstehung hin und könnten somit einen Ansatz für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien beim PeCa darstellen.

Kontakt: anita.thomas@unimedizin-mainz.de

P3.1

Abstracttitel: CDCP1 overexpression drives prostate cancer progression and can be targeted in vivo

Autoren: Alajati A

Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Bonn

The mechanisms by which prostate cancer shifts from an indolent castration-sensitive phenotype to lethal castration-resistant prostate cancer (CRPC) are poorly understood. Identification of clinically relevant genetic alterations leading to CRPC may reveal potential vulnerabilities for cancer therapy.

Here we find that CUB domain-containing protein 1 (CDCP1), a transmembrane protein that acts as a substrate for SRC family kinases (SFKs), is overexpressed in a subset of CRPC. Notably, CDCP1 cooperates with the loss of the tumor suppressor gene PTEN to promote the emergence of metastatic prostate cancer. Mechanistically, we find that androgens suppress CDCP1 expression and that androgen deprivation in combination with loss of PTEN promotes the upregulation of CDCP1 and the subsequent activation of the SRC/MAPK pathway. Moreover, we demonstrate that anti-CDCP1 immunoliposomes (anti-CDCP1 ILs) loaded with chemotherapy suppress prostate cancer growth when administered in combination with enzalutamide.

Thus, our study identifies CDCP1 as a powerful driver of prostate cancer progression and uncovers different potential therapeutic strategies for the treatment of metastatic prostate tumors.

Kontakt: abdullah.alajati@ukbonn.de

P3.2

The post-translational histone modification H3K27ac plays a role in resistance to the anti-androgens enzalutamide and darolutamide and its regulating enzymes are possible therapeutic targets

Podehl MO*, Schmelzer AM*, Striepe M, Trojan L, Uhlig A, Hahn O

Department of Urology, University Medical Center Göttingen

* These authors contributed equally to this work.

Introduction: Post-translational histone modifications play an important role in tumor development and for several cancers, distinct patterns correlate with different stages in tumor development. Here, we investigated changes in post-translational histone modifications over the course of treatment with anti-androgens of the newest generation. A specific change in post-translational acetylation of lysine 27 at histone H3 (H3K27ac) was identified in cells resistant to darolutamide and its therapeutic implications were further investigated in vitro.

Experimental procedures: VCaP cells were cultivated in DMEM. Long term treatment with increasing concentrations of abiraterone, enzalutamide, apalutamide, and darolutamide lead to the development of resistant cells. Post-translational histone modifications and their modifying enzymes were investigated by western blot or qRT-PCR. Cells were then treated with curcumine, NEO2734 and JQ-1 as inhibitors of different regulators of H3K27ac. Results were monitored using proliferation, global H3K27ac levels, and several direct H3k27ac targets on gene expression level.

Results: Analyzing patterns of H3K27ac, we found an upregulation of H3K27ac in cells resistant to enzalutamide and darolutamide. Treatment with JQ-1, an inhibitor of H3K27ac readers (so called BET proteins), did show a strong effect on all resistant cell lines besides enzalutamide and darolutamide where the effect was only marginal. Treatment with NEO2734 (an inhibitor of H3K27ac writers and readers) then showed an effect in all cell lines besides the darolutamide resistant ones. Treatment with curcumine, a known inhibitor of H3K27ac writers and erasers, did affect all resistant cells equally; however, in darolutamide resistant cells this effect was not mediated by H3K27ac changes.

Conclusion: Modification of H3K27ac is a possible therapeutic target in prostate cancer; however, resistance to enzalutamide and darolutamide seems to affect regulators of these enzymes which warrants further investigation.

Kontakt: m.podehl@stud.uni-goettingen.de

P3.3

Comparison of multiple approaches targeting ABCB1 to resensitize docetaxel-resistant prostate cancer cell lines

Donix L^{1,2,#}, Linke D^{1,2,#}, Peitzsch C^{2,3}, Dubrovskaja A²⁻⁵, Thomas C^{1,2}, Fuessel S^{1,5}, Erdmann K^{1,2,5}

¹ Department of Urology, Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden

² National Center for Tumor Diseases (NCT), Dresden; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg; Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf (HZDR), Dresden

³ National Center for Radiation Research in Oncology (OncoRay), Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden

⁴ Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf, Institute of Radiooncology - OncoRay, Dresden

⁵ German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Dresden; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg

These authors contributed equally to the work

Docetaxel (DTX) is a mainstay in the treatment of metastatic prostate cancer. Failure of DTX therapy is generally associated with multidrug resistance caused by membrane transporter proteins of the ABC family such as ABCB1 (MDR1) and ABCG2. In this study, we investigated multiple approaches targeting ABC transporters to resensitize DTX-resistant (DTXR) prostate cancer cell lines.

In DU145 DTXR, PC-3 DTXR and age-matched parental controls, the expression of ABC transporters was analyzed by qPCR, Western Blot and flow cytometry. ABC transporter activity was studied using fluorescent substrates. The influence of ABC transporter inhibitors, siRNA against ABCB1 and inhibition of post-translational glycosylation on DTX tolerance was assessed by various readouts.

Out of nine ABC transporters interrogated by qPCR, only ABCB1 exhibited upregulation in DTXR cell lines. Western Blots and flow cytometry confirmed strong upregulation of ABCB1 in DTXR cells. DTXR cells and controls were negative for ABCG2. Experiments with fluorescent substrates indicated strong activity of ABCB1, which was diminished by ABCB1 inhibitors. A combination treatment of DTX and verapamil (targeting all ABC transporters) had the same resensitizing effect as combinations with elacridar or tariquidar (targeting only ABCB1 & ABCG2). Moreover, specific knockdown of ABCB1 by siRNA resensitized DTXR cells to DTX. Additionally, our data indicate that ABCB1 undergoes extensive secondary glycosylation, specifically in DTXR cells.

In conclusion, DTX resistance is primarily mediated by ABCB1 in DU145 and PC-3 cells. Inhibition of ABCB1 with small molecule inhibitors and siRNA-mediated knockdown effectively resensitized resistant cell lines to DTX. ABCB1 exhibited additional glycosylations in DTXR cells not present in treatment-naïve control cells. While a direct influence of the glycosylation on ABCB1 activity was not found, it is possible that glycosylation aids in maintaining high levels of ABCB1 protein by increasing its membrane stability. Such a mechanism may yield new opportunities for targeting ABCB1.

Kontakt: lukas.donix@uniklinikum-dresden.de

P3.4

Comparative effectiveness of Fluorchinolones and Cephalosporines in the perioperative antibiotic regime in transrectal prostate biopsy

Brandt MP, Haack M, Dotzauer R, Thomas A, Sparwasser MP, Haferkamp A, Tsaur I

Klinik für Urologie und Kinderurologie, Unimedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Background: Antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy (TRPB) is recommended in order to reduce the risk of infectious complications. Fluorchinolones (F) are still widely used, however increasing resistance to F remains a clinical challenge. At our institution, the F regime was changed to a cephalosporine (C) regime as a response to increasing resistance to F. This study investigates the effectiveness of F vs. C vs. all other antibiotics (O) used in the context of TRPB.

Patients and methods: 664 patients were investigated of which 152 received F, 452 received C and 60 received O. Primary endpoints were infectious complications defined as fever, septic clinical presentation (fever, leucocytosis and positive urine stix), bacteria in urine culture as well as duration of hospital stay. Chi-Square or Fishers exact test were used for statistical analysis.

Results: Baseline patient characteristics and procedural parameters were balanced between the groups. F and C were not significantly different in term of incidence of fever (each <1%), septic clinical presentation (each <1.5%) and postinterventional positive urine culture (each <3.5%) (all $p>0.05$). In contrast, O was significantly different to both F and C in all three endpoints (11,6%, 13,3%, 25%, respectively, $p<0,05$). Duration of hospital stay in the C group was significantly shorter compared to the F group and O group (4.1 vs. 6.3 vs. 8.2 days, respectively, $p<0,05$).

Conclusions: In this single-center retrospective study, the overall incidence of infectious complications was low with comparable results between F and C. No statistically significant differences in infectious complications were seen between the F and C group. Interestingly, the O group performed worse in all endpoints compared to both F and C.

Kontakt: max.haack.mh@gmail.com

P3.5

Abstracttitel: Augmented Reality-assistierte kognitive Zielbiopsie der Prostata am point-of-care

Sparwasser P¹, Haack M¹, Epple S¹, Frey L¹, Boehm K¹, Boedecker C³, Huber T³, Jungmann F², Höfner T¹, Tsaur I¹, Haferkamp A¹, Borgmann H¹

¹ University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Department of Urology, Mainz

² University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Department of Radiology, Mainz

³ University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Department of general Surgery, Mainz

Introduction: Das MRT der Prostata hat die Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCA) revolutioniert. Basierend hierauf sind multiple unterschiedliche MR-gestützten Prostatabiopsie Verfahren entwickelt worden. Die Augmented Reality-assistierte intraoperative Bildeinblendung über eine Smartglass konnte weiterhin seinen Nutzen bei chirurgischen Eingriffen unter Beweis stellen. Unter Verwendung einer Smartglass führten wir eine Augmented Reality-assistierte Zielbiopsie der Prostata (AR-COG TB) mit kognitiver Bildfusion am point-of-care durch.

Methods: MRT-Bilder mit suspekten PIRADS Läsionen wurden auf eine Smartglass (Hololens, Microsoft) transferiert. Diese wurden während der TRUS Prostatabiopsie mittels See-Through Technik abgerufen, um eine visuelle kognitive Fusion des MRTs mit dem Echtzeit-Ultraschall am point-of-care zu generieren. Die Bewertung der Operabilität erfolgte durch zwei Operateure deskriptiv [Skala: 1=niedrig bis 10=hoch] anhand von zehn Kriterien.

Results: 10 Patienten mit suspekten PIRADS Läsionen wurden via AR-COG TB plus 12-fach Standardbiopsie untersucht. Medianer PSA 8,4ng/ml bei 17 suspekten PIRADS Läsionen [35,3% (PIRADS 3), 35,3% (PIRADS 4) und 29,4% (PIRADS 5)]. Histopathologisch waren 25,53% aller Stanzzyylinder positiv (\geq Gleason 6), wobei 18,30% der 12-fach und 47,50% der AR-COG TB positiv für ein PCA waren. In 8 von 10 Patienten wurde ein PCA und bei 4 von 10 Patienten ein signifikantes PCA (csPCa \geq 7a) detektiert. Bezogen auf die PIRADS Klassifikation zeigten sich 16,66% (PIRADS 3), 58,33% (PIRADS 4) und 61,66% (PIRADS 5) der Stenzen positiv. Einschätzung der Operabilität: surgery time [9], physical stress [6], comfort [7], surgical improveness [8], multitasking [10], practicability [8], image quality [8], battery autonomy [4], handling [6], device weight [5]).

Conclusion: Die Smartglass-assistierte kognitive Zielbiopsie der Prostata ist komfortabel durchführbar mit vergleichbaren Detektionsraten. Virtuelle Prostata-Modelle könnten die Prostatakarzinomdiagnostik in Zukunft weiter optimieren.

Kontakt: peter.sparwasser@unimedizin-mainz.de

P3.6

Abstracttitel: Cellular effects of a focal combination therapy consisting of ionizing radiation (IR) and photodynamic therapy (PDT) in human bladder cancer organoids

Reinhold A¹, Glasow A², Weimann A¹, Nürnberger S¹, Patties I², Neuhaus J¹, Berndt-Paetz M¹

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie, Forschungslabor, Universität Leipzig

² Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Forschungslabor, Universität Leipzig

Introduction: The bladder carcinoma (BCa) is the second most common malignant urological tumor. A promising approach in the development of organ-preserving treatments is the focal combination therapy of IR and PDT. For PDT, the novel photosensitizer THPTS was used which shows high therapeutic depth and efficacy. To investigate the treatment responses, human BCa organoids were created. **Material and Methods:** For organoid construction huBF (human bladder fibroblasts), huBSMC (human bladder smooth muscle cells) and different BCa cell lines (RT-112, CAL-29, T-24) were co-cultured in a 96-well format. They were treated with IR (6 and 9 Gy) and PDT using THPTS (25 and 50 µmol/L; 20 J/cm²). Cytotoxic effects (cell viability, LDH and ATP release) were analyzed using commercial assays. Live cell staining with DAPI was used to visualize the selective cytotoxicity on the tumour cell layer. The organoids were fixed and embedded after 6h, 24h and 72h. Paraffin sections were stained for cytokeratins, KI67, active caspase-3 and -7.

Results: The cancer cell lines showed differences regarding their tendency to build a luminal tumor cell layer and their proliferation index. The treatment regimen was adjusted to PDT+IR on day 3 according to the proliferative potential. Higher cytotoxicity of PDT+IR versus monotherapies and control was observed 72h after treatment. DAPI staining revealed selective cytotoxicity on the tumor cell layer in PDT/IR-treated organoids vs. control. An increase in active Caspase-3 and -7 in BCa cells could be observed 6h after treatment.

Conclusion: The combination therapy as well as the IR monotherapy showed significant reduction of the tumor cell viability compared to the control. This is the first-time, cellular effects of this combination therapy are studied in complex bladder-like 3D-organoid structures. Therefore, it might be a promising organ-preserving approach for treating BCa.

Supported by the DFG (BE7399/1-1 to MBP) and the Dr. Siegfried Krüger Stiftung, Leipzig, Germany

Kontakt: annabell.reinhold@medizin.uni-leipzig.de

P3.7

Robot-assisted Retroperitoneal Nephroureterectomy with Bladder Cuff: Initial Experience with a Newly Developed Technique

Sparwasser P, Epple S, Thomas A, Dotzauer R, Boehm K, Brandt MP, Mager R, Borgmann H, Kamal MM, Kurosch M, Höfner T, Haferkamp A, Tsaour I

Department of Urology, University Medical Center Johannes Gutenberg University, Mainz

Introduction: While a variety of surgical techniques are reported for open and minimally invasive treatment of the upper tract urothelial cancer (UTUC) or vesicoureteral reflux (VUR) the procedure of robot-assisted nephroureterectomy (NU) with a bladder cuff has never been reported using only retroperitoneum without entering abdominal cavity. We developed a new trocar placement allowing to perform robot-assisted NU by an unique retroperitoneal approach.

Methods: Between February and June 2021 patients with a history of UTUC or VUR were treated with robot-assisted NU completely restricted to retroperitoneal space using a modified trocar placement and a two-step docking without relocation of the surgical robot (DaVinciXi). Lymph node dissection was performed selectively. Patient characteristics, perioperative outcomes and short-term follow-up were prospectively collected and analyzed.

Results: The analysis included 5 patients [mean age: 57.4yr; BMI: 27.82kg/m²; Charlson comorbidity index 4.2]. Out of 5 patients, 4 patients had UTUC and another one VUR with cirrhosis of the kidney. One patient presented with low-grade and 3 others with high-grade tumors. Mean tumor size was 2.275 cm (range 0.9-4.0). UTUC was localized to distal ureter in 1 and kidney in 3 cases. No positive surgical margins were noted for all patients with UTUC. Retroperitoneal lymphadenectomy carried out in 2 patients demonstrated no positive nodes. No intraoperative adverse events exceeding EAUiaiC classification > 2 were observed, while EBL was 190 ml (range 50-450). 1 patient received postoperative transfusion of 2 erythrocyte concentrates, whereas no patients experienced postoperative complications exceeding Clavien Dindo classification >3a. Median hospital stay was 5.4 d without any 30d-readmission.

Conclusion: We demonstrate feasibility and efficacy of our robot-assisted retroperitoneal nephroureterectomy (RRNU) with bladder cuff. This surgical technique can be reproduced, with surgical outcomes comparable to other established techniques.

Kontakt: peter.sparwasser@unimedizin-mainz.de

P3.8

Robotic Surgery in Urological Field can be Safely Performed for Patients and Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic

Sparwasser P¹, Brandt MP¹, Haack M¹, Dotzauer R¹, Boehm K¹, Gheith MK¹, Höfner T¹, Mager R¹, Jäger W¹, Ziebart A², Tsaour I¹, Haferkamp A¹, Borgmann H¹#

¹ Department of Urology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz

² Department of Anesthesiology, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz

Objectives: Transmission of SARS-CoV-2 while robotic surgery is an ongoing debate since SARS-CoV-2 might be fostered by aerosol generating procedures during CO₂ insufflation/evacuation and use of electrocautery. Clinical data on safety of robotic surgery during COVID-19 pandemic is still rare. We investigated the safety of robotic surgery in urological field during early stage of pandemic concerning new-acquired COVID-19 infections for patients and healthcare workers.

Patients and Methods: We performed a retrospective single-centre cohort study of consecutive patients undergoing robotic surgery in the initial 2-months (March till May 2020) period of COVID-19 focussing on safety. Patients' COVID-19 infection status was assessed by structured telephone follow-up at a minimum of 14 days (median: 48 days) after surgery. Healthcare workers COVID-19 infection status was assessed by repeated nasopharyngeal swabs at three different time points. A 1-year post-hoc extension analysis was performed additionally.

Results: After 61 robotic surgeries in urological field, 1 patient (1.6%) had a COVID-19 infection. 60 healthcare workers that were cumulatively exposed to 1,187hours of robotic surgery had no infection. One patient with proof of SARS-CoV-2 on postoperative day two after radical prostatectomy had complete recovery. After this potentially contagious surgery, 8 healthcare workers with direct contact had no COVID-19 infection after 2 weeks and follow-up with each 3 nasopharyngeal swabs. The post-hoc analysis demonstrated among 276 robotic surgeries a single infection (0,36%). No intraoperative COVID-19 transmission after implementing preoperative testing (real time PCR) within one day before robotic surgery was observed.

Conclusions: Early clinical experience of robotic surgery during COVID-19 pandemic shows that robotic surgery in urological field is safely performed for both patients and healthcare workers if safety recommendations of surgical societies are fulfilled. We therefore still recommend elective surgery only for verified COVID-19 negative patients.

Kontakt: peter.sparwasser@unimedizin-mainz.de

FÖRDERER & SPONSOREN

Wir bedanken uns für finanzielle und ideelle Unterstützung bei unseren Förderern und Sponsoren:



PREMIUMSPONSOREN



WEITERE SPONSOREN



Gesamtsumme der finanziellen Zuwendungen: 29.500 €

Verwendungszweck: Raummiete, Tagungstechnik, Reisekosten der Referenten, Druckkosten und Organisatorisches.

Den Umfang und die Bedingungen des Sponsorings gem. FSA finden Sie auf unserer Tagungshomepage:

<http://auf-symposium.dgu.de/sponsoren.html>

AUF 2022

Ferdinand Eisenberger-Stipendien der DGU Neue Ausschreibungen für 2022

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie schreibt für 2022 zwei weitere Eisenberger-Stipendien aus. Alle interessierten jungen Medizinerinnen und Mediziner in der deutschen Urologie sind aufgefordert, sich mit ihrer Projektidee und einem relevanten Gastlabor für ein 12-monatiges Clinical Leave zu bewerben.

Die Fördermittel für die Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendien werden von der Deutschen Gesellschaft für Urologie mit Unterstützung durch die Firma Janssen-Cilag GmbH zur Verfügung gestellt.

Das Ferdinand Eisenberger-Stipendienprogramm bietet interessierten urologischen Nachwuchskräften für jeweils ein Jahr die Chance, sich mit experimentellen Fragestellungen außerhalb des klinischen Alltags intensiv beschäftigen zu können. Im Rahmen der Durchführung eines wissenschaftlichen Projekts erwerben die Stipendiaten Kompetenzen in der Forschung und knüpfen gleichermaßen für sich als auch für ihre Heimatkliniken wichtige Kontakte zu in der Grundlagenforschung ausgewiesenen Wissenschaftler*innen und Forschungslaboratorien.

Am Eisenberger-Stipendienprogramm kann grundsätzlich jede/r promovierte Urolog*in oder in urologischer Facharztausbildung befindliche Mediziner*in teilnehmen. Wesentlich für eine Förderentscheidung sind neben einem innovativen Forschungsprojekt und einem ausgewiesenen Gastlabor auch die infrastrukturellen Voraussetzungen an der Heimatklinik, die eine Fortsetzung der Forschungsarbeiten im Anschluss an das Stipendium gewährleisten sollen.

Interessierte finden alle Informationen rund um die Bewerbungsverfahren sowie die erforderlichen Formulare im Urologenportal: <http://www.dgu-forschung.de/forschungsfoerderung.html>.

Die Frist zur Einreichung von Anträgen endet am **15. Januar 2022**.

Das Ressort Forschungsförderung bietet allen interessierten Kandidatinnen und Kandidaten eine individuelle Bewerbungsberatung an. Kontakt über cbecker@dgu.de.

Die DGU wünscht allen Bewerberinnen und Bewerbern viel Erfolg!



13. SYMPOSIUM

Urologische Forschung
der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Wissenstransfer
Forschung - Translation - Klinik

Erlangen 2022
17. bis 19. November



KREUZ + QUER
Haus der Kirche Erlangen

DGU



AUF



ARBEITSGRUPPE UROLOGISCHE FORSCHUNG