

Aus der Urologischen Klinik  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Miller

**Der Apoptose-Inhibitor Survivin: Ein Tumormarker  
mit dem Expressionsprofil eines Cancer/Testis-Antigens.**

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fachgebiet Urologie  
am Fachbereich Humanmedizin der Charité

vorgelegt von  
Dr. med. Steffen Weikert

Berlin 2005

Datum der Habilitation: 18.12.2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Fornara  
2. Prof. Dr. med. A. Stenzl

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung .....   | 3  |
| 1.1. Apoptoseregulation: Bedeutung der „Inhibitors-of-apoptosis“ (IAP) .....                        | 3  |
| 1.2. Survivin: Ein IAP mit besonderer Bedeutung für die urologische Forschung.....                  | 7  |
| 2. Zusammenfassung der Ergebnisse   |    |
| 2.1. Methodische Grundlagen .....   | 11 |
| 2.2. Survivin-mRNA-Expression bei Spermatogenesestörungen und testikulären<br>Keimzelltumoren ..... | 14 |
| 2.2.1. Qualitativer Survivin-mRNA-Nachweis .....  | 14 |
| 2.2.2. Quantifizierung der Survivin-mRNA-Expression .....   | 15 |
| 2.3. Survivin als Tumormarker des Harnblasenkarzinoms .....   | 18 |
| 2.3.1. Survivin-mRNA-Expression im Tumorgewebe .....  | 18 |
| 2.3.2. Survivin als potenzieller prognostischer Marker .....  | 20 |
| 2.3.3. Survivinnachweis im Urin .....   | 22 |
| 3. Zusammenfassende Diskussion .....  | 25 |
| 3.1. Survivin – ein Tumormarker des Harnblasenkarzinoms? .....                                      | 26 |
| 3.2. Expressionsprofil von Survivin bei Spermatogenesestörungen<br>und in Keimzelltumoren .....     | 32 |
| 3.3. Parallelen zur Expression von Cancer/Testis-Antigenen .....                                    | 38 |
| 3.4. Limitierungen und Ausblick .....   | 40 |
| 4. Literaturverzeichnis .....   | 43 |
| 5. Danksagung .....   | 54 |
| 6. Anhang: Verzeichnis der relevanten Publikationen.....  | 55 |

## 5. Danksagung

**Herrn Prof. Dr. med. Kurt Miller** danke ich für die großzügige Unterstützung und Schaffung der Rahmenbedingungen, die diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt **Prof. Dr. Markus Müller** und **Dr. rer. nat. Hans Krause** für Engagement, Ideenreichtum und wertvolle Mitarbeit an meinen Projekten. Sie haben mich an die uroonkologische und molekularbiologische Forschung herangeführt und wesentlichen Anteil an dieser Arbeit.

Bei Herrn **PD Dr. med. Schrader** bedanke ich mich für die fruchtbare Zusammenarbeit und für die vielen freundschaftliche Hinweise.

Herrn **Dr. med. Frank Christoph** danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit und die kritische Diskussion.

Herrn **Prof. Dr. med. Wolfgang Schulze** bin ich für die Bereitstellung von Probenmaterial und die Hilfestellung bei histopathologischen Fragestellungen sehr dankbar.

Besonders bedanke ich mich bei **Frau Petra von Kwiatkowski**, **Frau Birgit Lauzat**, **Frau Waltraut Jekabsons** und **Frau Antonia Maass** für die wertvolle Unterstützung meiner Tätigkeit im Urologischen Forschungslabor.

## **6. Anhang: Verzeichnis der relevanten Publikationen**

**Publikation 1:**

Weikert S, Schrader M, Müller M, Krause H, and Miller K: Expression of the apoptosis inhibitor survivin in testicular tissue of infertile patients.

**INT J ANDROL 2004 JUN; 27 (3): 161-5.**

**Publikation 2:**

Weikert S, Schrader M, Krause H, Schulze W, Müller M, and Miller K: The inhibitor of apoptosis (IAP) survivin is expressed in human testicular germ cell tumors and normal testes.

**CANCER LETT 2005 JUN 8; 223(2): 331-7.**

**Publikation 3:**

Weikert S, Schrader M, Müller M, Schulze W, Krause H, and Miller K:  
Expression levels of the inhibitor of apoptosis (IAP) survivin in testes of patients  
with normal spermatogenesis and spermatogenic failure.

**FERTIL STERIL 2005 APR; 83 Suppl 4: 1100-5.**

**Publikation 4:**

Weikert S, Schrader M, Christoph F, Schulze W, Krause H, Müller M, and Miller K: Quantification of survivin mRNA in testes of infertile patients and in testicular germ cell tumours: High levels of expression associated with normal spermatogenesis.

**INT J ANDROL 2005 AUG; 28 (4): 224-9.**

**Publikation 5:**

Weikert S, Christoph F, Schrader M, Krause H, Miller K, and Müller M:  
Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of  
bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and  
prognosis.

**INT J CANCER 2005 AUG 10; 116(1): 100-4.**

**ERKLÄRUNG**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum.....  
Unterschrift