

İDRAR YOLLARI EPİTELİ, RENAL TÜBÜL EPİTELİ KADAR YETENEKLİ MİDİR ?

IS THE URINARY TRACT EPITHELIUM TALENTED AS THE RENAL TUBULAR EPITHELIUM ?

Dilek Güneş, Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET:

Ürotelium, yüzey hücrelerinin özelleşmiş yapısı ve bağlantı kompleksleri sayesinde, böbrekler tarafından üretilmiş idrarın içeriğini değiştirmeksizin, bariyer ve depolama fonksiyonları görür. Ürotelium apikal membranı asimetrik birim membran (ABM) yapısı gösterir. ABM' i oluşturan üroplakinler (UP' ler), üroteliyal farklılaşmanın tanımlanmış ilk özgül belirleyicileridir. Apikal membranlarda diğer iyon transport sistemlerinin yanı sıra sodyum kanalları da bulunur, bunlar hücre boyunca iyon geçişini kontrol ederler. Üroteliumun idrar proteinleri ve insan büyüme hormonu salgılayıcı fonksiyonları da vardır. UP' lerin primer veziköüreteral reflü ve Echerichia coli enfeksiyonu patogenezinde potansiyel rolleri vardır. UP' ler üroteliyal tümörler için özgül ve duyarlı belirleyicilerdir. Ürotelium özgül maddelerin emilimi veya salgılanması ile idrar içeriğini değiştirebilmektedir, diğer bir deyişle renal tübül epiteline benzer önemli fonksiyonları vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane üroteliumu, üroplakin, üroteliyal protein sekresyonu

Memeli mesanesi, epitel yüzey alanının, idrar hacmine oranının en düşük düzeyde tutmaya elverişli küresel şekillidir. Mesane duvarının dıştan içe doğru katları: sezora, muskularis, submukoza, muskularis mukoza ve lamina propriadan oluşur. Bu yapıların arasında dolaşım sistemi, duyu-motor nöronlar ve immün sistem bulunmaktadır. Lamina proprianın üzerindeki epitel hücre tabakası (ürotelium) ve glikozaminoglikan (GAG) tabakası mesanenin lümenine bakan yüzeyini kaplar. GAG tabakasının, bakteri,

SUMMARY:

The urothelium serves as a barrier and a storage functions due to the specialized structure of the superficial cells and junctional complexes, while maintaining the urine composition similar to that generated by kidneys. The apical membrane of the urothelium has an asymmetric unit membrane (AUM) structure. Uroplakins (UPs), constituting the AUM, are the first specific urothelial differentiation markers described. Apical membranes also possess sodium channels along with other ion transport systems, that regulate transcellular ionic flux. The urothelium can also function as a secretor of urinary proteins and human growth hormone. UPs have the potential role for pathogenesis of primary vesicoureteral reflux and Echerichia coli infection. UPs are sensitive and specific markers for a tumor of urothelial origin. The urothelium can modify the urinary contents by reabsorbing or secreting specific solutes, and has an important functions similar that the renal tubular epithelium.

Key Words: Bladder urothelium , uroplakin, urothelial protein secretion

mikrokristaller, proteinler, iyonlar, karsinojenler ve diğer toksik metabolik ürünler için bariyer özelliği gösterilmiştir. Sülfatlı polisakkaritlerin su molekülleri ile iyonik bağlanması sonucu bir moleküler su tabakası oluşur. Bu tabaka, iyon pompası veya membran yükünü değiştirmeden, maddelerin üroteliumdan kana geçişini önler. (1,2)

Mesane duvarında *adventisyal / serozal mukozal ve subepiteliyal damar ağları bulunur. Subepiteliyal kapiller ağ*, mesane gevşek konumdayken epitelin bazal

tabakasının oluşturduğu oluklarda yerleşir. Kapillerin endotel hücreleri ya devamlılık gösterir ya da pencere karakterdedir. Mikrovasküler yapı,kasılma ve gevşeme dönemlerine uyumu sağlamak üzere, kıvrımlı konuma geçebilme yeteneğindedir. (3)

ÜROTELİYUM YAPISI

Üroteliyum endodermal orjinli, üç tabakalı transisyonel epiteldir. *Taban (bazal) ve ara (intermediate) hücre tabakaları* belirgin morfolojik özellik ve bariyer fonksiyonu taşımazlar.Yüzeyde ise birbirine sıkı bağlantılar (tight junction) ile tutunarak geçirgenlik bariyeri oluşturan ve mesanenin gerilme derecesine göre boyutları değişebilen (çap: 50-120um), *şemsiye (umbrella) hücre tabakası* bulunur. Şemsiye hücrelerinin apikal membranı *asimetrik birim membran: AMB (asymmetric unit membrane: AUM)* özelliği taşıyan: *konkav-oyuk şekilli (scalloped-shaped) apikal membran plakları* ve *"hinge" isimli plazma membranı mikropilika bölgelerinden* oluşmaktadır. Sitoplazmalarında *sitoplazmik veziküller* ve ince fibrillerden oluşan *hücre iskelet ağı* bulunmaktadır. (4) (**Şekil 1**)

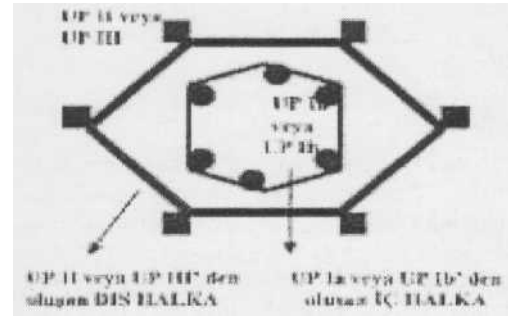
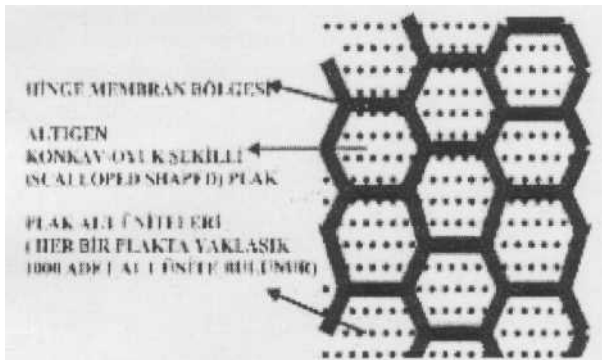
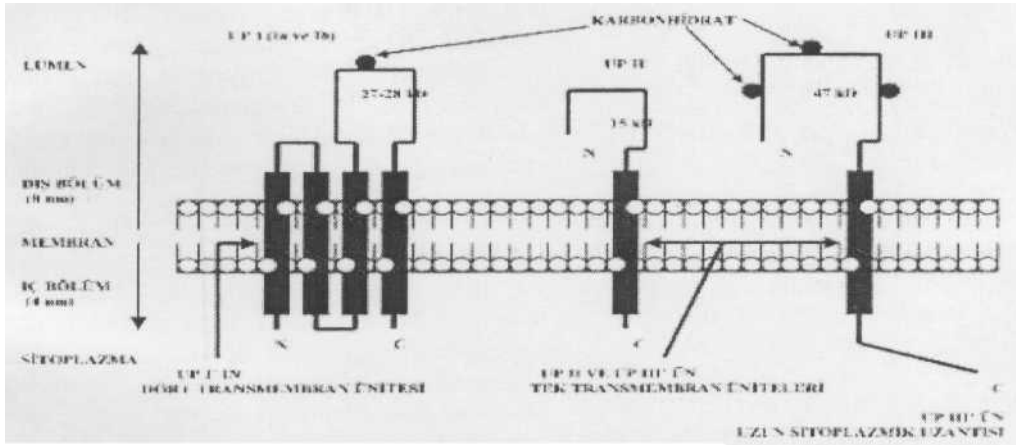
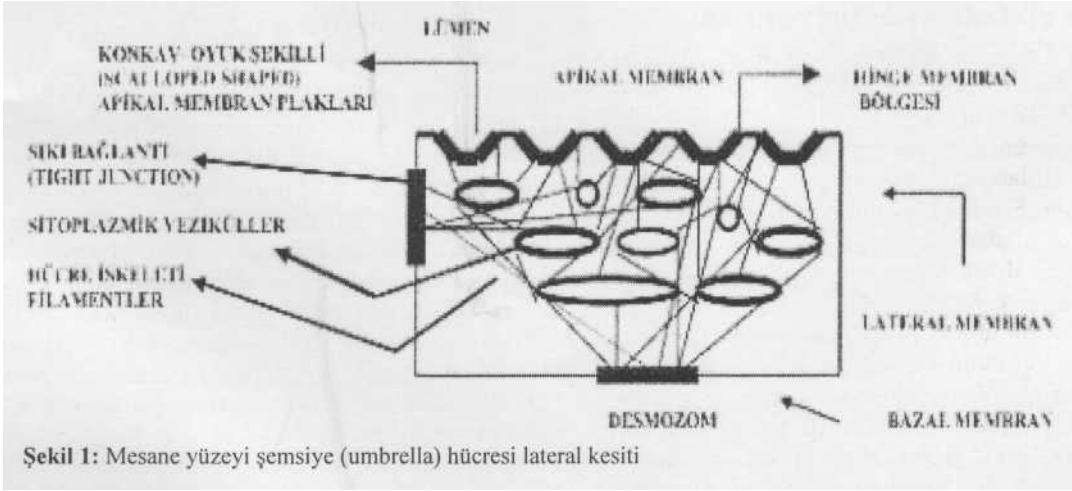
ABM dış yüzü 8 nm, iç yüzü 4nm kalınlıkta olan, ileri derecede organize bir yapıdır. (**Şekil 2**) Yüzey alanının %70-90'ını poligonal apikal membran plakları; %10-30'unu her bir plağı çevreleyen ve açısız uzanımda olan Hinge membranı kaplar. Her bir plakta yaklaşık 1000 *alt ünite* bulunmaktadır. (**Şekil 3**) Alt üniteler, farklılaşmasını tamamlamış yüzey üroteliyumu belirleyicileri olan, *üroplakinler (Üroplakin:UP)* olarak adlandırılan,dört tip membran içi yerleşimli proteinden oluşmaktadır. Hinge membranı,plaklara göre daha az miktarda UP içermektedir.Altıgen dizilimde,altı UP biriminden oluşan *iç halka* ve çerçevesinde altı UP biriminden oluşan *dış halkanın,merkez*en çıkışacak şekilde yerleşmesiyle alt üniteler meydana gelir (**Şekil 4**). Alt ünitelerin üç boyutlu yapılanması, ABM Devamlılığını,kıvrımlı kurdela (*twisted ribbon*) görünümü oluşmasını sağlar. Sitoplazmik yüzde ise belirgin oluklanma,buruşma olmaz. (4,5,6)

ABM yapısında iki tip dört transmembran ünitesi (TM4) protein:*UPla (27kD),UPlb (28kD)* ve iki tip tek transmembran ünitesi (tip 1) *protem.UPII (5kD),UPIII (47kD)* bulunur. (7-9). Upla.UPII ile; Up1b,UPIII ile çapraz bağlar kurmaktadır. (9,10). Her bir alt ünitenin iç halkasında UPla veya Up1b; dış halkasında UPII veya UPIII bulunur. İki tip UP çiftinin farklı kompozisyonlarda yapılanması, hücre iskeleti ile ilişkide

farklılığı ve ABM'nın fonksiyonel farklılık göstermesini sağlar. Membran asimetrisi alt ünitelerin yoğunluğu ve UP'lerin hücre dışı ünitelerinin büyüklüğü ile sağlanır. (10) (**Şekil 2**) UP'ler izole edilmiş ve klonlanmıştır (7). Yapısal organizasyon, amino asit dizilimi UP'lerin tüm memelilerde ileri derecede korunmuş olduğunu göstermektedir (11). Renal pelvis,Ureter, mesane ve prostatik üretra dahil tüm üroteliyumda immünohistokimyasal UP boyanması olduğu gösterilmiştir (12). Saplanabilir özgül UPIII ekspresyonu insan fetus üroteliyumunda gestasyonun 13. haftasında başlamakta (12) ; ABM ise 21. haftada izlenebilmektedir (13)

TM4 proteinler ailesi lökosit farklılaşmasıyla ilişkili önemli yüzey proteinlerini,tümör ilişkili antijenleri ve metastaz baskılayıcı genleri içermektedir. UPla ve UPIb'nin sitoplazmik parçalarının çok kısa olduğu ve uzun hidrofilik parçalarının hücre dışı boşluğa uzandığı düşünülmektedir (7,10) (**Şekil 2**). UPI ve UPII sadece ABM luminal yüzünde lokalize olurken,UPIII'ün hem sitoplazmik, hem de luminal ABM yüzeyleriyle ilişkili olması,sadece UPIII'ün hücre iskeleti filametleri ile ilişki kurabildiğini düşündürmüştür (8,14). UPIII'ün *luminal N-ucu amino asitleri* glikozile olunca bu parçanın moleküler ağırlığı artar. Aynı asimetrik kütle dağılımı diğer UP'ler için de geçerlidir. Bu sayede morfolojik asimetri sağlanır. (14) (**Şekil 2**).

ABM sitoplazmik yüzü kısa,ince çapraz bağlı filamanlar ile kortikal hücre iskeleti elemanlarına bağlıdır. Bu ilişki üroteliyum yüzeyini stabilize eder, gerilmeye ve yırtılmaya direnç sağlar. *ABM luminal yüzeyi*, yapısı ve hücresele kaynağı tam bilinmeyen GAG tabakası ile kaplıdır. UPIII'ün karbonhidrat içeriğinin yüzey glikokaliks yapısına önemli katkısı olduğu düşünülmektedir (14). Şemsiye hücrelerinin sitoplazmalarında,karşılıklı iki plağın, hinge membranı ile bağlanmasından oluşan *sitoplazmik veziküller* bulunur. ABM plakları, sitoplazmik veziküller, desmozomlar ve sıkı bağlantılar filamentler yoluyla ilişki kurarlar. Filamentöz hücre iskeleti hakkında bilinenler çok azdır. Bu yapının 6-10 nm çaplı olduğu, keratin filamentlere benzediği gösterilmiştir. Üroteliyumun keratin farklılığı,UP ekspresyonu ile eş güdüm göstermektedir. Bunun da ABM-hücre iskeleti ilişkisinde rol oynadığı düşünülmektedir (14).



ÜROTELİYUMUN FONKSİYONLARI

İdrarın depolaması ve mesanenin hacim değişikliklerine uyumu: Mesane,yüzey alanının idrar hacmine oranını düşük tutmaktadır. Mesanenin dolmaya başlaması ile apikal membran katlantılarında açılma olur. Sitoplazmik filamentler lateral membrana paralel konumdan,apikal membrana paralel konuma geçerler;apikal membran düzleşir ve bazal membrana yaklaşır. Hücre kadeh şeklinden,yassı sekile değişim gösterir. Doluş arttıkça sıkı bağlantılar ve filamentlerde gerilme olur, sitoplazmik veziküller apikal membrana doğru itilir. Veziküller,olasılıkla hinge membran bölgesinden,apikal membrana katılır. Mesane boşalırken düz kasların kasılması ile bunun tersi etki sağlanır. Üroteliyum yüzey alanı, apikal membranın açılma ve katlanması; membran içeren endozomların apikal membrana katılması ve ayrılması ile düzenlenmektedir (4).

Üroteliyumun Pasif Geçirgenlik Özelliği

Üroteliyum boyuncu geçiş iki yol ile sağlanır: 1) Transselüler yol (hücreler boyunca), 2) Paraselüler yol (sıkı bağlantılar,hücreler arası boşluk). Aktif transportu sağlanan maddeler dışında, üroteliyum idrar veya kanda bulunan herhangi bir maddeyi geçirmez. Mesane epitelinin en yüksek transepitelial elektriksel dirence sahip olduğu; apikal yüzey geçirgenlik bariyerinin üre, amonyum, su ve proton için çok düşük olduğu gösterilmiştir (4,15,16).

Üroteliyumun Aktif Transport Özelliği

Üroteliyum aktif transport sistemlerine sahiptir. Transepitelial sodyum (Na^+) transportu için geliştirilen modelde: Na^+ ,apikal membrandaki amilorid-duyarlı Na^+ kanalları ile hücre içine girer. Na^+ , bazolateral membrandaki $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPase}$ yoluyla hücre dışına çıkarken, potasyum (K^+) hücre içine girer. K^+ , bazolateral membrandaki K^+ seçici kanallar ile hücre dışına çıkar. Na^+ kanallarının yüzeyel hücre apikal membranında ve sitoplazmasında (sitoplazmik veziküllerin Na^+ kanalları)bulduğu gösterilmiştir.(4) Aldosteron etkisi ve mesanenin gerilmesi ile apikal membrandaki fonksiyon gören Na^+ kanallarının sayısı artmaktadır. Mesaneden Na^+ transportunun,ıdrardaki Na^+ yoğunluğunu azaltmaya katkısının olduğu düşünülmektedir (17,18). Apikal membranda, amilorid-duyarlı, katyon seçici katyon kanalları; bazolateral membranda, K^+ ve klor (Cl^-) kanalları; Na^+ / proton (H^+) değiştiriciler; Cl^- bikarbonat (HCO_3^-) değiştiriciler de bulunmakta ve serozal osmolalite arttığında hücre hacminin korunmasında önem taşımaktadır (4).

Üroteliyumun Durağanlık (inertness) Özelliği

İdrarda veya kanda bulunan maddeler üroteliyumun bariyer fonksiyonunu bozmazlar. İdrarın PH değeri, kalsiyum (Ca^{++}) veya üre yoğunluklarında fizyolojik sınırları aşan değişiklikler olduğunda, apikal membranlar ve sıkı bağlantılar düzeyinde iyon geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir (4). Üroteliyumun aktif iyon transportu,üriner proteazlar (Ürokinaz, Plazmin, Kallikrein) tarafından bozulmaktadır. Üçünün de apikal membrandaki amilorid duyarlı sodyum kanallarını yıktığı gösterilmiştir (19). Fizyolojik olmayan olmayan pek çok faktör; asetat, propiyonat, bütirat, süksinat; bakteriyel,kimyasal, mekanik nedenler ve inflamasyona yanıt üroteliyumun bariyer fonksiyonunu bozabilmektedir. Üroteliyal hücre kültürlerinde nitrik oksit (NO), bariyer fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Mesanedeki afferent sinirler ve üroteliyum tarafından üretilen NO'in bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir (20). Üroteliyum iyon geçirgenliği mukoza üre ile bozulmazken,serozal üre ile artmaktadır. Mukozal üre varlığının,serozal üreye bağlı etkilere karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (21).

Üroteliyumun Üriner Protein Salgilama Özelliği

Deng ve ark. (22) normal sığır üroteliyumunun ürikonaz,doku tipi plazminojen aktivatörü (PAs),ve potent serin proteaz inhibitörü,PP5 sağladığını göstermişlerdir. Transgenik fare üroteliyumunun idrara insan büyüme hormonu (h GH) sekrete ettiği de gösterilmiştir. Memelilerin idrarlarında bulunan fibrinolitik enzimlerin öne sürülen fonksiyonları: 1-Hücre dışı proteoliz yaparak proteinlerin çökmesini veya fibrin pıhtı oluşumunu önler, bu sayede üriner sistemin açık kalmasını sağlarlar.2-Ürolitiazis oluşumunda rol alan mukoprotein matriksin çökmesini ve takiben minerallerin matriks üzerine yerleşmesini önlerler. 3-Bakteri tutunmasını engelleyen üroteliyal deskuamasyonun düzenlenmesinde PAŞ ve inhibitörleri rol oynamaktadır. 4-Üroteliyum migrasyonu ve doku yeniden yapılanmasında PAs ve inhibitörlerinin rolü vardır. 5-PAs ve kallikreinin,diğer bir üriner proteaz olan pro-üriner plazminojen aktivatörünü (pro-Upa) aktive ettiği, üroteliyal yüzeydeki Na^+ kanallarını sindirip, inaktive ederek Na^+ transpotunun rol oynadıkları düşünülmektedir. Protein sekresyonunun apikal yüzey alanının neresinden yapıldığı bilinmemektedir (22).

ÜROPLAKİNLERİN VEZİKOÜRETERAL REFLÜ (VUR) İLE İLİŞKİSİ

Farelerde UPIII gen delesyonunun, UPIb'nin ekspresyonunda artışa, glikozilasyonunda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. UPIII'den yoksun üroteliyumda plakların küçük ve zayıf,üreter açıklıklarının genişlemiş olduğu; VUR'e yol açtığı gösterilmiştir (23).

ÜROPLAKİNLERİN MESANE TÜMÖRLERİNİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ÖNEMİ

UP'ler tümör kaynağının bilinmediği, metastatik transisyonel hücreli karsinom (TCC) hastalarının tanımlanmasında kullanılabilecek potansiyel antijenik yapılardır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda üroteliyal tümörler için özgülükleri yüksek, duyarlılıkları orta derecede bulunmuştur. UP'ler tümörün biyolojik davranışı veya prognozun göstergesi değildir.(25-27) Periferik kanda UPII pozitif hücrelerin saptanması mesane kanser hücrelerin metastatik yayılımı ile ilişkili bulunmuştur (28).

Bu bilgilerin ışığında yanıt aranan sorular ve yapılan kişisel görüşmelerin sonuçları şunlardır:

1- Üroplakinlerin ekspresyonu sadece mesane epiteline mi özgüdür?

UP'ler özgül olarak mesane epitelinde ekspresyon edilmekte, ancak idrar yollarının diğer bölümlerinden de tüm üroteliyum boyunca ekspresyonları olmaktadır. Överin benign Brenner tümörlerinde de UP ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (12,29,30). (Cohen SM, MD, PhD, Professor and Chair, Pathology and Microbiology, Havlig-Wall Professor of Oncology, University of Nebraska Medical Center)&(Professor Southgate J, PhD, Director, Jack Birch Unit Of Molecular Carcinogenesis, Department of Biology, University of York)

2- Üroplakinlerin idrardaki yoğunlukları ölçülebilir mi?

UP'lerin idrardaki yoğunluklarını saptayabilecek kullanılabilir bir ELISA yöntemi veya başka yöntem bulunmamaktadır. İdrara dökülmüş yüzeyel üroteliyal hücrelerin membranlarında bulunan UP'lerin saptanabilme olasılığı dışında,UP'lerin idrarda çözünebilir bir komponentinin bulunduğu ilişkin veri yoktur (Professor Southgate J, PhD, Director,Jack Birch Unit of Molecular Carcinogenesis, Department of Biology University of York).

3-İntravenöz UP antikoları kullanılarak idrarda UP'lerin saptanması mümkün müdür?

UP'lerin idrarda bulunduğunu gösteren bir veri mevcut değildir. İntravenöz kullanımına uygun UP antikoları bulunmamaktadır. Mevcut antikolar tavşan anti-peptid antikoları veya az sayıda monoklonal antikolar (anti-UPIII gibi) olup,doğal (native)protein formunu tanımamaktadır. (Professor Southgate J, PhD, Director, Jack Birch Unit of Molecular Carcinogenesis, Department of Biology, University of York)

Sonuç olarak üroteliyum, renal tübül epitelidir kadar yetenekli olabilir. Glomerüllerden süzülen ultrafiltrat, idrar halinde böbrek papillasından çıktıktan sonra üroteliyum ile çevrelenmekte ve üretranın dış açıklığı yoluyla vücuttan uzaklaştırılıncaya dek, idrar içeriğine idrar yolu ürotelinden müdahale edilmektedir. Üroteliyumun yeni tanımlanan özellikleri, gelecekte nefroloji çalışanlarını en az renal tübül epitelidir kadar ilgilendirebilir.

REFERANSLAR

1. Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surface. *J Urol* 1994; 152:1641-1644.
2. Persons CL, Boychuk D, Jones S et. Al. Bladder surface glycosaminoglycans epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143: 139-142.
3. Miodonski AJ, Litwin JA. Microvascular architecture of the human urinary bladder wall: a corrosion casting study. *Anat Rec* 1999; 254(3):375-81.
4. Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278; F867-F874
5. Waltz T, Haner M, Wu X-R et.al. Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed "twisted ribbon" structure. *J Mol Biol* 1995; 248; 887-900
6. Truschel ST, Ruiz WG, Shulman T et. al. Primary Uroepithelial Cultures. A model system to analyze umbrella cell barrier function. *J Biol Chem* 1999; 274: 15020-15029.
7. Yu J, Lin J-H, Wu X-R et.al. Uroplakins Ia and Ib, two major differentiation products of bladder epithelium, belong to a family of four transmembrane domain (4TM) proteins. *J Cell Biol* 1994; 125; 171-182
8. Wu XR, Manabe M, Yu J et.al. Large scale purification and immunolocalization of bovine uroplakins Ia and Ib. *J Biol Chem*. 1990; 265; 19170-19179
9. Liang FX, Riedel I, Peng FM et.al. Organization of uroplakin subunits: transmembrane topology, pair formation and plaque composition. *Biochem J*. 2001; 355 (Pt 1):13-8

10. Wu X-R, Medina JT, and Sun T-T Selective interactions of UPl α and UPl β , two members of the transmembrane 4 superfamily, with distinct single transmembrane-domained protein in differentiated urothelial cells. *J Biol Chem* 1995: 270; 29752-29759
11. Wu XR, Lin JH, Waltz T et.al. Mammalian uroplakins: a group of highly conserved urothelial differentiation related membrane proteins. *J Biol Chem* 1994: 269; 13716-13724
12. Moll R, Wu XP, Lin JH et.al. Uroplakins specific membrane proteins of urothelial umbrella cells, as histologic markers of metastatic transitional cell carcinoma. *Am J Pathol* 1995: 147; 1383-97
13. Newman J, Antonakopoulos GN. The fine structure of the human fetal urinary bladder development and maturations light, transmission and scanning electron microscopic study. *J Anat* 1989: 166: 135-150
14. Wu X-R, Sun T-T. Molecular cloning of a 47 kDa tissue-specific and differentiation-dependent urothelial cell surface glycoprotein. *J Cell Science* 1993: 106; 31-43
15. Chang A, Hammond TG, Sun TT et.al. Permeability properties of the mammalian bladder apical membrane. *Am J Physiol*. 1994: 267 (5pt 1); C1483-92
16. Negrete HO, Lavelle JP, Berg J et.al. Permeability properties of the intact mammalian bladder epithelium. *Am J Physiol*. 1996: 271 (4pt 2); 433-55
17. Smith PR, Mackler SA, Weiser PC et. Al. Expression and localization of epithelial sodium channel in mammalian urinary bladder. *Am J Physiol* 1998: 274 (Renal Physiol); F91-F96
18. Watanabe S, Matsushita K, McCray PB et.al. Developmental Expression of the epithelial Na⁺ channel in kidney and uroepithelia. *Am J Physiol* 1999: 276 (Rena Physiol); F304-F314
19. Lewis SA, Clausen C. Urinary proteases degrade epithelial sodium channels. *J membr Biol* 1991: 122 (1); 77-88.
20. Birder LA, Apodaca G, Truschel ST et.al. Nitric oxide is released from urinary bladder epithelial cells and modifies epithelial function. *FASEB J* 1999; 13; A728-A728
21. Lewis SA, Kleine TJ. Urea modifies the permeability of the mammalian urothelium. *J Urol* 2000: 164; 219-223
22. Deng FM, Ding M, Lavker R et.al. Urothelial function reconsidered a role in urinary protein secretion. *PNAS* 2001; 98 (1); 154-159
23. Hu P, Deng FM, Liang FX et.al. Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux. *J Cell Biol* 2000; 151; 961-971 & *Urology* 2001; 57 (6 suppl 1); 117
24. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P et.al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci* 2001 Nov; 114(pt22); 4095-103
25. Xu, Sun TT, Gupta PK et.al. Uroplakin as a marker for typing metastatic transitional cell carcinoma on fine-needle aspiration specimens. *Cancer Cytopathol* 2001; 93 (3); 216-221
26. Kaufman O, Volmering J and Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000; 113; 683-687
27. Lobban ED, Smith BA, Hall GD et.al. Uroplakin gene expression by normal and neoplastic human urothelium. *Am J Pathol* 1998; 153(6); 1957-1967
28. Li SM, Zhang ZT, Chan S et.al. Detection of circulating uroplakin-positive cells in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999; 162; 931-935
29. Ogawa K, Johansson SL, Cohen SM. Immunohistochemical analysis of uroplakins, urothelial specific proteins, in ovarian Brenner tumors, normal tissues and Benign and neoplastic lesions of the female genital tract. *Am J Pathol* 1999: 155(4); 1047-1050
30. Kaufman O, Volmering J and Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000: 113; 683-687