



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2016

Universitätsfrauenklinik

# UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK

Gerhart-Hauptmann-Str. 35, 39108 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 17310, Fax +49 (0)391 67 17311  
serban-dan.costa@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa (Direktor)

Abteilungsleiterin Experimentelle Gynäkologie und Geburtshilfe: Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

## 2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa

Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

## 3. Forschungsprofil

- Pränatale Diagnostik und Therapie
  - Sonographische Feindiagnostik (besonders fetale Herz- und Hirnstrukturen, 3-D-Sonographie)
  - Bestimmung der fetalen Blutgruppe aus dem Fruchtwasser
  - Fetale HLA-Typisierung
  - Fetaltherapie
- Mikroinvasive Chirurgie (MIC)
  - Organerhaltende pelviskopische Operationsverfahren
  - Operative Hysteroskopie
- Überwachung der Risikoschwangerschaft
  - Wachstumsfaktoren
  - Nikotinmetabolite bei Schwangeren und Neugeborenen
  - Schwangerschaftshypertonie & biochemische Marker, Endothelfunktion
  - Diabetes und Schwangerschaft
  - Infektionen und Frühgeburt
  - Wehenhemmung (Oxytocin-Antagonisten)
  - Geburtsbegleitende Regionalanästhesie
- Onkologie
  - Prävention Mammakarzinom (Risikoprofil familiär belasteter Familien, genetische Faktoren, Beratung)
  - Mammakarzinom & frühe Diagnostik (Sonographie, Feinnadelpunktion), neuere Therapiemethoden
  - Stellenwert des Sentinel-Lymphknotens
  - Beteiligung an nationalen und internationalen Studien zur Therapie von Mamma-, Ovarial-, Zervixkarzinomen
  - Supportivtherapie
- Gynäkologische Urologie
  - Perineal-Sonographie
  - Urodynamische Diagnostik bei gynäkologischen Karzinomen und Deszensus
  - Operative Kolposuspension, tension-free vaginal tape (TVT)
  - Konservative Behandlung der Harninkontinenz

- Experimentelle Gynäkologie und Geburtshilfe
  - Toleranzmechanismen während der Schwangerschaft
  - Immunologische Schwangerschaftskomplikationen (Fehlgeburt und Präeklampsie)

#### 4. Kooperationen

- Prof. Anne Croy, Anatomy and Cell Biology, Queen's University Kingston (Canada)
- Prof. Gabriel Rabinovich, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Universität Córdoba, Argentinien
- Prof. Gil Mor, Reproductive Immunology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University, School of Medicine, New Haven, USA.
- Prof. Vikki Abrahams, Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University, School of Medicine, New Haven, USA.

#### 5. Forschungsprojekte

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.11.2015 - 31.10.2018

**Untersuchung der protektiven HO-1-assoziierten Mechanismen bei der Implantation, Plazentation und den fötalen Wachstum im Mausmodell und anhand von in vitro Modellen. Beteiligung von Kohlenmonoxid bei der Vorbereitung eines optimalen uterinen Mikromilieus**

Die normale Schwangerschaft ist ein physiologischer Zustand, der durch das Auftreten verschiedenster Prozesse in unterschiedlichen Phasen charakterisiert wird, jeder von ihnen ist einzigartig. Die Schwangerschaft beginnt mit der Befruchtung der Eizelle und setzt sich mit der Implantation der Blastozyste in den mütterlichen Uterus fort. Um implantieren zu können, muss sich der Blastozyst am Endometrium anhaften und kann dann mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Für diese dramatischen Veränderungen sind sowohl ein adäquater Gewebeumbau als auch entzündliche Prozesse im Uterus erforderlich. Da das Fehlen von immunsuppressiven Molekülen negative Auswirkungen auf die Implantation hat, kann angenommen werden, dass sowohl inflammatorische als auch anti-inflammatorische Vorgänge involviert sind. Die Hämoxigenase (HO) ist ein ubiquitäres Enzym, das den initialen und geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt des oxidativen Abbaus von Häm zu Bilirubin katalysiert. Kohlenmonoxid (CO) und Biliverdin werden bei dem Abbau von Häm durch die Isoform HO-1 erzeugt und gelten beide als potente Immunsuppressoren bei einer allogenen Organtransplantation. Wir konnten kürzlich zeigen, dass HO-1 entscheidend für den Schwangerschaftserfolg ist. Dieses Enzym beeinflusst die Implantation, Plazentation und das intrauterine fötale Überleben. Dies wird vor allem durch den HO-1-Metaboliten CO vermittelt. Nachdem die Implantation abgeschlossen ist und noch während die Plazentation stattfindet, müssen Immuntoleranzmechanismen aktiviert werden, so dass der halb fremde Fötus nicht von dem mütterlichen Immunsystem abgestoßen wird. Ebenso moduliert HO-1 mütterliche Immunantworten gegenüber dem Fötus, in dem es die Funktion von dendritischen Zellen und regulatorischen T-Zellen beeinflusst. HO-1 ist daher ein zentraler Regulator in der Schwangerschaft und entscheidend für die Implantation, Plazentation und das fötale Wachstum. Deshalb ist die Untersuchung der zu Grunde liegenden HO-1-Mechanismen während der Schwangerschaft klinisch sehr relevant. Das vorliegende Projekt beschäftigt sich mit den HO-1-assoziierten Mechanismen, die die Implantation begünstigen und konzentriert sich konkret auf die HO-1-modulierten Veränderungen des uterinen Mikromilieus, die notwendig sind, damit der Embryo zuerst implantiert und dann wachsen kann. Ein weiteres wichtiges Ziel dieses Projektes ist es, die Bedeutung von HO-1 und CO für die uterine Durchblutung, die die Plazentation und die Versorgung des Fötus gewährleistet, genau zu klären.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Kooperationen:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov, Geschäftsführender Oberarzt der Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland.

**Förderer:** Stiftungen - Sonstige; 01.12.2016 - 30.11.2018

**Einfluss von Mastzellen und ihren Mediatoren auf das Wachstum und die Entwicklung von Ovarialtumoren**

Ovarialkarzinom Patientinnen haben eine 5-Jahres Überlebensrate von 28-48%. Die Bedeutung von Mastzellen im Ovarialkarzinom ist weitgehend unbekannt. Mastzellen sind und sowohl in der Tumorerperherie, als auch in Tumoren zu finden. Unsere ersten unveröffentlichten Daten zeigen, dass Mastzellen und ihre löslichen Mediatoren eine inhibierende Wirkung auf die Tumorzellproliferation von Ovarialkarzinomzellen zu haben scheinen. Ziel des vorliegenden Antrages ist, die genauen Interaktionsmechanismen zwischen Mastzellen und Ovarialkarzinomzellen anhand eines syngenem Tumormausmodells zu untersuchen. Hierbei werden mastzelldefiziente Mäuse verwendet. es sollen besonders der einfluss der mastzellspezifischen Protease Chymase-1 (Mcpt5) und des immunmodulatorischen Moleküls Galektin-1 auf das Wachstum und die Entstehung von Ovarialkarzinomen aufgeklärt werden. Parallel dazu werden Patientenproben untersucht mit dem Ziel sowohl Mastzellen als auch Mastzellmediatoren in den Primärtumoren zu quantifizieren. Weiterhin wird überprüft, ob diese Parameter relevant für das Überleben der Patienten sind. Wir erhoffen uns, mit unserer Forschung neue, klinisch relevante Erkenntnisse zu akquirieren.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Fördergeber - Sonstige; 01.09.2016 - 31.08.2018

**Einfluss von Umweltöstrogenen auf endokrine Faktoren, die während der Schwangerschaft die Immunantwort modulieren**

Die wissenschaftliche und technischen Ziele des Projektes sind, den Kontakt zwischen argentinischen und deutschen Wissenschaftlern mit komplementären Expertisen zu festigen. Dies wiederum wird zur langfristigen Bildung von wissenschaftlichen Netzwerken führen. Arbeitsziel des Vorhabens ist, neue experimentelle Modelle zu etablieren und dabei eine Fragestellung zu beantworten, die weltweit von großem Interesse ist, dem Aufdecken der Mechanismen, die dem schädlichen Effekt von Umweltöstrogenen auf Fertilität und Schwangerschaft zugrunde liegen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.07.2012 - 30.04.2017

**Mast cells as critical regulators of tissue remodeling during implantation and placental mechanisms of action and**

Mast cells (MCs) are largely known as primary responders in allergic reactions and important cells of the innate immune system. However, recent studies reveal that MCs in fact also play a critical role in the Treg-dependent allograft tolerance by secreting interleukin-9 (IL-9). In the light of this breaking role for MCs we embarked on a series of studies aiming to analyze whether MCs may be implicated in tolerance towards the semiallogenic fetus growing within the maternal uterus. We confirmed the presence of MCs at the fetal-maternal interface preferentially in maternal decidua. Their peak is observed around implantation. Fetal rescue by means of antigen-specific Treg was associated with an augmented number of MCs as well as with enhanced expression of MC-related molecules (Tph-1, Mcpt-1 and Mcpt-5) at the fetal-maternal interface and in other organs. Treg treatment was further associated with an increase in the levels of well-known MC growth factors mSCF and IL-3, while IL-9 remained unaltered. Anti-IL-10 treatment abrogated the protective effect of Treg and down-regulated the levels of Mcpt-1, highlighting a possible function of IL-10 as MC regulator at the fetal-maternal interface. The strongest data in support of a role for MCs during pregnancy were provided by our experiments with MC-deficient KitW-sh/W-sh mice. Adult pregnant KitW-sh/W-sh females showed severely impaired implantation and pregnancy outcome as compared to their wild type counterparts. Reconstitution with BMMCs prior to pregnancy totally rescued the phenotype. Our results indicate that as already observed in transplantation, MCs and their associated molecules might contribute to Treg-induced tolerance at the fetal-maternal interface. Here, we aim to unravel the novel role of MCs as cells promoting tolerance towards the semiallogenic fetus and to elucidate whether this is achieved as the result of interplay between MCs and Treg. The main aims of the present project are 1) to study the participation of MCs in reproductive processes such as ovulation, receptivity, implantation, trophoblast growth, placentation and pregnancy maintenance, 2) to investigate the mechanisms as to why MC determine pregnancy success, especially focussing in the interactions of MC with Treg during pregnancy using intravital microscopy as well as with in vitro methods and 3) to identify MCs and their metabolites as potential candidates for therapeutic approaches in a murine model of abortion, which may later help women suffering from spontaneous abortions, a still unsolved problem with social and economical consequences. We do believe that our study will contribute to the knowledge of the basic mechanisms regulating immune tolerance during pregnancy and to bring to light a further role for MCs as disease modulators.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Stiftungen - Sonstige; 01.02.2014 - 01.02.2017

**Teilprojekt 3: Uterines inflammatorisches Mikromilieu nach Chlamydien-Infektion als Risiko für Zervix-karzinom: Rolle von Hämoxygenase-1 und therapeutische Möglichkeiten im Mausmodell**

Eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* wurde mit der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patientinnen, die mit HPV koinfiziert sind. *Chlamydia muridarum* stellt die murine Variante von *C. trachomatis* dar und führt im Mausmodell zu zervikaler Dysplasie. Wir möchten untersuchen inwieweit die Expression von HO-1 den Krankheitsverlauf beeinflusst. Ferner soll HO-1 als therapeutische Zielstruktur näher untersucht werden.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen

**Förderer:** Stiftungen - Sonstige; 01.11.2015 - 31.10.2018

**Unraveling the molecular mechanisms of B-cell associated IL-10 protective effects in pre-term delivery.**

Eine erfolgreiche Schwangerschaft bedarf die Interaktion zwischen Immunzellen und Trophoblasten. Das Immunsystem der schwangeren Frauen muss in der Lage sein, den semiallogenen Fötus zu tolerieren und gleichzeitig infektiöse Erreger zu bekämpfen. Ist diese Balance gestört, droht eine Fehl- oder Frühgeburt. Viele Frauen erleiden eine subklinische Infektion, die zu einer Frühgeburt führt. Welche Immunzellen und Moleküle hierbei involviert sind, ist noch unerforscht. Innerhalb dieses Projektes untersuchen wir inwieweit IL-10 produzierende B-Zellen in der Lage sind, vor einer Infektion in der Schwangerschaft zu schützen. Hierfür werden wir komplexe transgene Systeme benutzen, die uns Einblicke in die zelluläre Regulation der Immunbalance in der Schwangerschaft erlauben werden. Parallel dazu werden wir die entdeckten Mediatoren im Blut von Frauen mit Frühgeburten bestimmen. Dies soll uns Aufschluss darüber geben, ob unsere im Maus analysierte Mechanismen relevant für den Menschen sind.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** PD Dr. med. Atanas Ignatov

**Förderer:** Industrie; 30.05.2013 - 30.05.2018

**Belle III**

Eine Phase III Studie Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von BKM120 in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit HER2-negativem und ER-positivem metastasierten Mammakarzinom, deren Erkrankung unter einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor und einem mTOR-Inhibitor fortgeschritten ist.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** Dr. med. habil. Atanas Ignatov; R. Neumeister

**Förderer:** BMWi/AIF; 01.03.2013 - 28.03.2016

**Brawo (NIS)**

Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor- positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steriodalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

**Zielsetzung/Fragestellung**

Das Ziel dieser NIS ist das Gewinnen von Erkenntnissen aus der Routineversorgung - zur Auswirkung von körperlicher Aktivität auf Effizienz und Lebensqualität, - zu Prophylaxe und Handhabung von Stomatitis in der klinischen Routine, - zur Therapiesequenz bei der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+ Mammakarzinom, die im Rahmen der Zulassung mit Afinitor® und Exemestan behandelt werden.

**primäre Zielgröße(n)**

Evaluation der Effizienz der Kombination von Afinitor® und Exemestan in der routinemäßigen Anwendung im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit von der Intensität an körperlicher Aktivität. Für die Subgruppenanalyse werden die Therapieverläufe von Patientinnen mit höherer Aktivität mit denen von Patientinnen mit niedrigerer Aktivität verglichen. Zur Bewertung der Effizienz wird das PFS unter der Behandlung mit Afinitor® und Exemestan nach Beurteilung durch den behandelnden Arzt dokumentiert.

**sekundäre Zielgröße(n)**

Lebensqualität und körperliche Aktivität: - Die Lebensqualität von Patientinnen während einer Behandlung mit

Afinitor® (Patientenfra-gebogen EORTC QLQ-C30/BR23) und die Bedeutung von körperlicher Aktivität für die Lebensqualität. Art und Ausmaß der körperlichen Aktivität werden mittels der Fragebögen Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire und Körperliche Aktivitäts-Skalen (KAS) erhoben. Arzneimittelutilisation und Therapiesequenz: - Dauer der Therapie mit Afinitor® und Exemestan in der ärztlichen Routine - Erweiterung der Erkenntnisse über die routinemäßige Therapie des Mammakarzinoms und über geeignete Therapiealgorithmen. Hierfür werden Vortherapien und die direkte Folgetherapie nach Afinitor® erfasst, sowie Art, Dauer und Grund der Beendigung der vorangegangenen medikamentösen Therapie(n). - Anzahl der Patientinnen, bei denen die Behandlung modifiziert, unterbrochen oder abgebrochen werden musste inkl. Art der Dosismodifikationen, Länge und Grund der Unterbrechungen. Stomatitis-Management: - Prophylaxe und Behandlung von Stomatitis als unerwünschtes Ereignis unter einer routinemäßigen Anwendung von Afinitor® in Kombination mit Exemestan und eingesetzte Begleitbehandlungen, sowie Start- und Enddatum. Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UEs).

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** Dr.habil. A. Ignatov; R. Neumeister

**Förderer:** BMWi/AIF; 01.03.2015 - 31.12.2016

#### **Penelope**

Eine Phase III Studie zur Evaluation von Palbociclib (PD-0332991) ein Hemmer der Cyclin-Kinase 4/6 bei Patientinnen mit HR+/HER2-normalem primärem Brustkrebs, mit hohem Rückfallrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie.

- Arm A: 1 Jahr Placebo 13 Zyklen (Zyklus: 3Wochen einmal täglich 125mg, 1 Woche Pause)
- Arm B: 1 Jahr Palbociclib 13 Zyklen (Zyklus: 3Wochen einmal täglich 125mg, 1 Woche Pause)

Als Hintergrundtherapie erhalten alle Patientinnen eine endokrine Behandlung entsprechend AGO-Leitlinie.

Die prospektive, internationale Phase III Studie PENELOPEB wurde entwickelt, um zu zeigen, dass durch Palbociclib im Vergleich zu Placebo das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) bei prä- und postmenopausalen Frauen, die auf eine neoadjuvante taxanhaltige Chemotherapie schlechter als mit einer pathologisch kompletten Remission angesprochen haben, verbessert. Diese Patientinnen mit HR-positivem/HER2-normalem Brustkrebs im Frühstadium haben ein hohes Rückfallrisiko. Die Patientinnen erhalten gleichzeitig eine standardmäßige, adjuvante endokrine Therapie nach Abschluss der chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie. Um Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko zu erkennen, wird das CPS-EG Stagingssystem eingesetzt. Es kombiniert das klinische Stadium vor der neoadjuvanten Therapie (CS), das pathologische Stadium nach der neoadjuvanten Behandlung (PS), das Grading (G) und den Östrogen-Rezeptorstatus (E).

PD-0332991 (Palbociclib) ist ein oral einzunehmender, hochselektiver Inhibitor der CDK4/6-Kinaseaktivität. Die zelluläre DNA-Synthese wird dadurch verhindert, dass der Übergang des Zellzyklus' von der G1- Phase zur S- Phase durch Blockade der Phosphorylierung des Retinoblastoms (Rb) unterbunden wird. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein luminaler ER-Subtyp, gesteigerte Expression von Cyclin D1 und des Rb-Proteins und eine verminderte p16-Expression mit einer Sensitivität für Palbociclib assoziiert sind.

Die PENELOPEB Studie wird von der German Breast Group (GBG) in Zusammenarbeit mit der AGO-B Studiengruppe, der Breast International Group (BIG), dem National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) und Pfizer gesponsort.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** PD Dr. med. Atanas Ignatov

**Förderer:** Industrie; 01.03.2013 - 01.04.2017

#### **Puman-NER-1301 Nala**

Eine Studie zum Vergleich von Neratinib plus Capecitabin mit Lapatinib plus Capecitabin bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom, die bereits zwei oder mehr gegen HER2 gerichtete Therapieschemata zur Behandlung des metastasierten Tumors erhalten haben (NALA).

Arm A: neratinib (240 mg täglich) + capecitabine (1500 mg/m<sup>2</sup> täglich, 750 mg/m<sup>2</sup> twice daily )

Arm B: lapatinib (1250 mg täglich) + capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>täglich, 1000 mg/m<sup>2</sup> BID)

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Förderer:** Industrie; 01.05.2014 - 31.12.2017

**BMBC - Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany**

Die BMBC (Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany) Registerstudie soll dazu beitragen, prospektiv und retrospektiv Daten zu Erkrankungsverläufen von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms zu erheben. Darüber hinaus sind wissenschaftliche Projekte geplant, die dazu beitragen sollen, die Ursachen für die Entstehung von Hirnmetastasen bei einer Brustkrebserkrankung besser zu verstehen.

Bei der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom stellt die steigende Inzidenz von Hirnmetastasen ein zunehmendes Problem dar, wie Sie es vielleicht auch in Ihrem klinischen Alltag erleben. Leider sind bislang die Erkenntnisse über die Mechanismen dieser Metastasierung und auch die Möglichkeiten der Therapie sehr begrenzt. Die BMBC (Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany) Registerstudie soll deshalb dazu beitragen, prospektiv und retrospektiv Daten zu Erkrankungsverläufen von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms zu erheben. Darüber hinaus sind wissenschaftliche Projekte geplant, die mit Untersuchungen an vorhandenem Paraffingewebe dazu beitragen sollen, die Ursachen für die Entstehung von Hirnmetastasen bei einer Brustkrebserkrankung besser zu verstehen. Hiermit soll zukünftig die Behandlung unserer Patientinnen verbessert werden.

Das Register wird in Zusammenarbeit der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, AGO-Trafo, AGO-B und der GBG geführt.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** Dr.habil. A. Ignatov; R. Neumeister

**Förderer:** EU - FP7; 01.01.2015 - 01.01.2018

**Gannet 53**

Eine zweiteilige, multizentrische, internationale Phase-I-und II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Hsp90-Inhibitor Ganetesp in Kombination mit Paclitaxel wöchentlich, bei Frauen mit Platin-resistenten epithelialen Eierstock-, Eileiter- oder primären Bauchfellkrebs mit mutiertem p53 stabilisiert.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** Dr.habil. A. Ignatov; R. Neumeister

**Förderer:** Industrie; 30.01.2014 - 01.01.2019

**Ovar 2.21**

Eine multinationale, randomisierte Nicht-Unterlegenheit Phase III Studie zum Vergleich Bevacizumab Behandlung zusätzlich zu Gemcitabin / Carboplatin vs pegyliertem liposomalen Doxorubicin / Carboplatin bei Patienten mit rezidivierenden Eierstock-, Eileiter oder Bauchfellkrebs empfindlich auf Platin-basierten Behandlung.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Projektbearbeitung:** Dr.habil. A. Ignatov; R. Neumeister

**Förderer:** Stiftungen - Sonstige; 01.01.2014 - 28.12.2018

**Register Studie Sarkome**

Das Projekt dient der Erfassung sowie einer Verbesserung der Behandlung von erwachsenen Sarkom-Patienten. Register Studie: Sarkome Deutsche Krebsgesellschaft GmbH. Projekt ist in Planung - Das Projekt dient der Erfassung sowie einer Verbesserung der Behandlung von erwachsenen Sarkom-Patienten. Register Studie

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov

**Förderer:** Fördergeber - Sonstige; 01.12.2012 - 28.11.2017

**Registerstudie "Mammakarzinom des Mannes"**

## **Eine prospektive Registerstudie der Universitätsfrauenklinik Magdeburg in Zusammenarbeit mit der GBG (German Breast Group) zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes.**

Das Mammakarzinom des Mannes stellt, mit einer geschätzten europaweiten Prävalenz von 1 auf 100.000, eine seltene Tumorerkrankung dar. Damit verbunden ist eine schlechte einheitliche Datenlage bezüglich der Diagnostik und Therapie. Das klinische Management dieser Erkrankung basiert immer noch auf Ergebnissen generiert durch die Forschung des Mammakarzinoms der Frau. Auch deshalb sind die Mortalitätsraten in den letzten 25 Jahren konstant geblieben. Neue Ergebnisse aus den USA deuten eine steigende Inzidenz an, so dass die Entwicklung wissenschaftlich fundierter Konzepte zum Management des Mammakarzinoms des Mannes an Bedeutung gewinnt. Kliniker sind auf Ergebnisse aus Studien mit kleinen Fallzahlen und retrospektiven Erhebungen angewiesen, um Therapiekonzepte zu entwickeln und um eine Prognose abschätzen zu können. Diese Untersuchungen reflektieren aber nur die Erfahrung einzelner Institutionen.

Ziel dieser Registerstudie ist die Erfassung umfangreicher Daten zur Anamnese, Diagnostik, Pathologie, Therapie und Verlauf der Erkrankung. Diese Daten sollen Grundlage für die Entwicklung von Therapiekonzepten sein. Weiterhin soll die Registerstudie Voraussetzung für die Entwicklung von klinischen Studien sein, denn nur aus der Kenntnis des Ist-Zustandes lassen sich sinnvolle klinische Studien konzipieren.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov  
**Förderer:** Fördergeber - Sonstige; 01.12.2014 - 28.11.2019

### **SenSzi**

#### **Eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, operative Studie zur Evaluation der Rolle einer präoperativen Lymphszintigraphie vor axillärer Sentinel-Lymphonodektomie beim primären Mammakarzinom.**

Mit der SenSzi-Studie soll in mehreren deutschen Brustzentren bei einer größeren Zahl von PatientInnen die Notwendigkeit einer vor der Operation durchgeführten Lymphszintigraphie zusätzlich zum Aufsuchen mittels Messgerät (Gamma-Kamera) während der Operation wissenschaftlich beurteilt werden, damit die entsprechende Empfehlung in aktuelle Therapiestandards aufgenommen werden kann.

Neben der Entfernung des Tumors ist es bei Patientinnen mit Brustkrebs auch notwendig, Lymphknoten aus der Achselhöhle der betroffenen Seite zu entfernen und sorgfältig bezüglich Tumorabsiedlungen zu untersuchen. Dies dient zur Festlegung des Tumorstadiums und damit vor allem auch zur weiteren Therapieplanung. Bis vor einigen Jahren wurden grundsätzlich alle Lymphknoten aus der Achselhöhle bei einer Brustkrebsoperation entfernt (ca. 10-25). Diese Operation führte bei vielen Frauen zu erheblichen Langzeitbeschwerden. Da die Lymphflüssigkeit nicht mehr gut abfließen konnte, kam es zu Schwellungen des Arms sowie Einschränkungen von Kraft und Beweglichkeit.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Atanas Ignatov  
**Förderer:** Bund; 01.12.2014 - 28.11.2017

#### **TeKQuaZ - Fall-Kontroll-Studie zur Häufigkeit der Teilnahme an der Krebsfrüherkennung und zur Qualität der Zytologie Die TeQaZ-Studie**

Die TeQaZ-Studie (Fall-Kontroll-Studie zur Häufigkeit der Teilnahme an der Krebsvorsorge und zur Qualität der Zytologie) wird von der Tumorepidemiologie (Leitung: Prof. Dr. Stefanie Klug) am Universitäts KrebsCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden durchgeführt. Die Studie umfasst die Bundesländer Sachsen, Sachsen-Anhalt und Rheinland-Pfalz.

### **Ziele der Studie**

Die TeQaZ-Studie untersucht die Teilnahme an der Krebsvorsorge und die Qualität der Krebsvorsorge. Untersucht werden Unterschiede zwischen Frauen, die an Gebärmutterhalskrebs erkrankt sind (Fälle), und Frauen, die nicht an Gebärmutterhalskrebs erkrankt sind (Kontrollen). Fälle und Kontrollen werden auch bezüglich weiterer Risikofaktoren verglichen.

### **Förderung**

Die Studie wird vom Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Ausschreibung Forschen im Nationalen



Krebsplan" gefördert und hat eine Laufzeit von insgesamt drei Jahren.

---

**Projektleitung:** Dr. Anne Schumacher

**Kooperationen:** Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen, Abteilungsleiterin der Experimentellen Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland.

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.10.2015 - 30.09.2018

**Mechanismen des Schwangerschaftserfolges: Dendritische Zellen als Vermittler zwischen Humanem Choriongonadotropin und Regulatorischen T-Zellen**

Unfruchtbarkeit und das Auftreten von Fehlgeburten betreffen nicht nur Einzelpersonen, sondern stellen inzwischen ein weitverbreitetes Gesundheitsproblem dar. Die Unfähigkeit Nachkommen zu erzeugen, führt sowohl zu persönlichen Konflikten als auch zu psychologischen Störungen. Zur Kostenbelastung durch die Behandlung der Unfruchtbarkeit und der Fehlgeburten kommen vermehrt Kosten zur Behandlung von mentalen Komplikationen hinzu. Aus diesem Grund ist ein genaueres Verständnis der Mechanismen, die zu einer erfolgreichen Schwangerschaft führen, unabdingbar. Dieses wird letztendlich die Therapieoptionen für unfruchtbare Frauen und Frauen mit Fehlgeburten verbessern und die Anzahl an Frauen mit psychologischen Störungen auf Grund von Schwangerschaftskomplikationen reduzieren. In der Schwangerschaft ist das mütterliche Immunsystem den fremden väterlichen Antigenen, die vom Fetus exprimiert werden, ausgesetzt. Das Überleben des Feten im Uterus lässt sich nur durch eine komplexe Regulation der mütterlichen Immunantworten erreichen. Das wichtigste Schwangerschaftshormon, humanes Choriongonadotropin (hCG) unterstützt die fetale Toleranz durch einen Anstieg der Anzahl und Funktion an schwangerschaftsschützenden regulatorischen T-Zellen (Treg). Es ist jedoch noch ungeklärt, ob hCG auf direktem oder indirektem Weg auf Treg wirkt. Tolerogene dendritische Zellen (DZ) können nachweislich Treg induzieren und es gibt Hinweise darauf, dass hCG die Entstehung von tolerogenen DZ unterstützt. Dennoch ist die Datenlage zu einem Einfluss von hCG auf DZ *in vitro* widersprüchlich und *in vivo* Daten stehen nur begrenzt zur Verfügung. Daher wird im Rahmen des von der DFG-geförderten Forschungsprojektes getestet, ob hCG durch die Regulation von DZ, Treg in der humanen Schwangerschaft und somit die fetale Toleranz beeinflusst.

## 6. Veröffentlichungen

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

**Bronchud, Miguel H.; Tresserra, Francesc; Xu, Wenjie; Warren, Sarah; Cusido, Maite; Zentop, Bernat; Zenclussen, Ana Claudia; Cesano, Alessandra**

Placental immune editing switch (PIES) - learning about immunomodulatory pathways from a unique case report  
In: OncoTarget: open access impact journal. - [S.l.]: Impact Journals LLC, Bd. 7.2016, insges. 11 S.;  
[Imp.fact.: 5,008]

**Dauven, Dominique; Ehrentraut, Stefanie; Langwisch, Stefanie; Zenclussen, Ana Claudia; Schumacher, Anne**

Immune modulatory effects of human chorionic gonadotropin on dendritic cells supporting fetal survival in murine pregnancy  
In: Frontiers in endocrinology. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 7 (2016), Art.-Nr. 146, insges. 11 S.;

**Eggemann, Holm; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas**

Ultrasound-guided versus wire-guided breast-conserving surgery for nonpalpable breast cancer  
In: Clinical breast cancer: a peer-reviewed international journal. - Dallas, Tex: Cancer Information Group; Bd. 16 (2016), 1, Seite e1-e6;  
[Imp.fact.: 3,082]

**Eggemann, Holm; Ignatov, Tanja; Kaiser, Katharina; Burger, Elke; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas**

Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer  
In: Journal of cancer research and clinical oncology: official organ of the Deutsche Krebsgesellschaft. - Berlin: Springer, Bd. 142.2016, 5, S. 1051-1060;  
[Imp.fact.: 3,141]

**Eggemann, Holm; Mitrik, Nara Asbahr; Kabdebo, Otto; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas**

Peritoneal closure during laparoscopic supracervical hysterectomy

In: Archives of gynecology and obstetrics. - Berlin: Springer, Bd. 294.2016, 4, S. 785-789;  
[Imp.fact.: 1,680]

**Fest, Stefan; Soldati, Rocio; Christiansen, Nina M.; Zenclussen, Maria L.; Kilz, Jana; Berger, Elisa; Starke, Sven; Lode, Holger N.; Engel, Christoph; Zenclussen, Ana C.; Christiansen, Holger**

Targeting of heme oxygenase-1 as a novel immune regulator of neuroblastoma

In: International journal of cancer: publication of the International Union against Cancer (UICC). - Bognor Regis: Wiley-Liss, Bd. 138.2016, 8, S. 2030-2042;

[Imp.fact.: 5,531]

**Fettke, Franziska; Schumacher, Anne; Canellada, Andrea; Toledo, Natalia; Bekeredjian-Ding, Isabelle; Bondt, Albert; Wuhrer, Manfred; Costa, Serban-Dan; Zenclussen, Ana C.**

Maternal and fetal mechanisms of B cell regulation during pregnancy - human Chorionic Gonadotropin stimulates B cells to produce IL-10 while alpha-fetoprotein drives them into apoptosis

In: Frontiers in immunology. - Lausanne: Frontiers Media, 2016; <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00495>;

[Imp.fact.: 5,695]

**Figueiredo, Ana Sofia; Schumacher, Anne**

The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy

In: Immunology: an official journal of the British Society for Immunology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 148.2016, 1, S. 13-21;

[Imp.fact.: 4,078]

**Joekel, Judith; Eggemann, Holm; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas**

Should the hypercholesterolemic halo around malignant breast lesions be included in the measurement of tumor size?

In: Breast cancer research and treatment. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 156.2016, 2, S. 311-317;

[Imp.fact.: 4,085]

**Kohli, Shrey; Ranjan, Satish; Hoffmann, Juliane; Kashif, Muhammad; Daniel, Evelyn A.; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Bock, Fabian; Nazir, Sumra; Huebner, Hanna; Mertens, Peter R.; Fischer, Klaus-Dieter; Zenclussen, Ana C.; Offermanns, Stefan; Aharon, Anat; Brenner, Benjamin; Shahzad, Khurram; Ruebner, Matthias; Isermann, Berend**

Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia through inflammasome activation in trophoblasts

In: Blood: journal of the American Society of Hematology. - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 128.2016, 17, S. 2153-2164;

[Imp.fact.: 11,841]

**Marmé, Frederik; Lederer, Bianca; Blohmer, Jens-Uwe; Costa, Serban Dan; Denkert, Carsten; Eidtmann, Holger; Gerber, Bernd; Hanusch, Claus; Hilfrich, Jörn; Huober, Jens; Jackisch, Christian; Kümmel, Sherko; Loibl, Sibylle; Paepke, Stefan; Untch, Michael; Minckwitz, Gunter von; Schneeweiss, Andreas**

Utility of the CPS + EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

In: European journal of cancer. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 53.2016, S. 65-74;

[Imp.fact.: 6,163]

**Meißner, Katharina; Costa, Serban-Dan; Redlich, Anke**

Rechtfertigt ein Pap-III-Befund eine Konisation?

In: Gynäkologische Praxis: Zeitschrift für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. - Kulmbach: Mediengruppe Oberfranken Fachverlage GmbH & Co. KG, Bd. 40.2016, 3, S. 469-478;

**Nass, Norbert; Sel, Saadettin; Ignatov, Atanas; Roessner, Albert; Kalinski, Thomas**

Oxidative stress and glyoxalase I activity mediate dicarbonyl toxicity in MCF-7 mamma carcinoma cells and a tamoxifen resistant derivative

In: Biochimica et biophysica acta / General subjects. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1860.2016, 6, S. 1272-1280;

[Imp.fact.: 5,083]

**Oettel, Anika; Lorenz, Mario; Stangl, Verena; Costa, Serban-Dan; Zenclussen, Ana Claudia; Schumacher, Anne**  
Human umbilical vein endothelial cells foster conversion of CD4+CD25 Foxp3<sup>+</sup> T cells into CD4+Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells via transforming growth factor- $\beta$   
In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 6, 2016, Art.-Nr. 23278, insges. 8 S.;  
[Imp.fact.: 5,228]

**Poloski, Eileen; Oettel, Anika; Ehrentraut, Stefanie; Luley, Lydia; Costa, Serban-Dan; Zenclussen, Ana Claudia; Schumacher, Anne**  
JEG-3 trophoblast cells producing human Chorionic Gonadotropin promote conversion of human CD4+FOXP3<sup>+</sup> T cells into CD4+FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T cells and foster T cell suppressive activity  
In: Biology of reproduction: official journal of the Society for the Study of Reproduction. - Madison, Wis: SSR; Bd. 94 (2016), 5, Art.-Nr. 106, insges. 11 S.;  
[Imp.fact.: 3,471]

**Spilker, Christina; Nullmeier, Sven; Grochowska, Katarzyna M.; Schumacher, Anne; Butnaru, Ioana; Macharadze, Tamar; Gomes, Guilherme M.; Yuanxiang, PingAn; Bayraktar, Gonca; Rodenstein, Carolin; Geiseler, Carolin; Kolodziej, Angela; Lopez-Rojas, Jeffrey; Montag, Dirk; Angenstein, Frank; Bär, Julia; Hanis, Wolfgang d'; Roskoden, Thomas; Mikhaylova, Marina; Budinger, Eike; Ohl, Frank W.; Stork, Oliver; Zenclussen, Ana C.; Karpova, Anna; Schwegler, Herbert; Kreutz, Michael R.**  
A Jacob/Nsmf gene knockout results in hippocampal dysplasia and impaired BDNF signaling in dendritogenesis  
In: PLoS Genetics: a peer-reviewed, open-access journal. - San Francisco, Calif: Public Library of Science; Bd. 12.2016, 3, Art.-Nr. e1005907, insges. 32 S.;  
[Imp.fact.: 6,661]

### ***Nicht begutachtete Zeitschriftenaufsätze***

**Costa, Serban-Dan**  
Ambulante Versorgung - ein schiefes Bild: das Leser-Forum  
In: Deutsches Ärzteblatt <Köln> / A. - Köln: Dt. Ärzte-Verl; Bd. 113.2016, 12, S. A554;

**Costa, Serban-Dan**  
Arzt im Alter - Wann ist es Zeit für die Rente?: Kommentar  
In: Deutsches Ärzteblatt <Köln> / A. - Köln: Dt. Ärzte-Verl; Bd. 113.2016, 6, S. A230;

### ***Dissertationen***

**Griehl, Inga; Simeoni, Luca [AkademischeR BetreuerIn]; Koschmieder, Steffen [AkademischeR BetreuerIn]**  
Charakterisierung des BTK/PLC 1-Signalweges in JAK2V617F-positiven myeloproliferativen Neoplasien. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; 6 ungezählte Blätter, 72 Blätter: Illustrationen, Diagramme;

**Kempa, Christine; Böckelmann, Irina [AkademischeR BetreuerIn]; Kiesel, Ludwig [AkademischeR BetreuerIn]**  
Analyse des Einflusses familienpolitischer Maßnahmen auf die Geburtenentwicklung am Beispiel des Elterngeldes in Magdeburg und internationaler Vergleich mit Lyon/ Frankreich. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; 72 Blätter, 26 ungezählte Blätter: Diagramme, Formulare;

**Linzke, Nadja; Zenclussen, Ana Claudia [GutachterIn]**  
Die regulatorische Funktion von HO-1 auf uterine NK Zellen an der feto-maternalen Grenzfläche. - Magdeburg, 2016; 141 Blätter: Illustrationen  
[Literaturverzeichnis: Blatt 126-137];

**Luley, Lydia; Kleinstein, Jürgen [AkademischeR BetreuerIn]; Steinborn-Kröhl, Andrea [AkademischeR BetreuerIn]**  
Die Therapie mit niedermolekularem Heparin beeinflusst die Immunantwort bei Schwangeren mit angeborener Thrombophilie. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; XI, 96 Blätter: Illustrationen, Diagramme;

**Peitek, Kathrin; Kleinstein, Jürgen [AkademischeR BetreuerIn]; Wimberger, Pauline [AkademischeR BetreuerIn]**

Die Uterusgröße in Abhängigkeit von verschiedenen biografischen und biometrischen Parametern. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; VI, 61, VII-XXIII Blätter: Illustrationen, Diagramme, Formulare;

**Ruhland, Anna Katharina; Jechorek, Dörthe [AkademischeR BetreuerIn]; Wimberger, Pauline [AkademischeR BetreuerIn]**

Die Bedeutung der Ausbreitung und des Wachstumsmusters des tumorassoziierten Duktalen Carcinoma in-situ für die operative Behandlung des Mamma-Karzinoms. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; verschiedene römische Seitenzählung, 65 Blätter: Diagramme;

**Thülig, Maïke; Jechorek, Dörthe [AkademischeR BetreuerIn]; Thomssen, Christoph [AkademischeR BetreuerIn]**

Prognostische Signifikanz der GPER-1-Expression bei Neoplasien des Ovars. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; 2 ungezählte Blätter, II-III, 53 Blätter, 3 ungezählte Blätter: Illustrationen, Diagramme;