



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2017

Universitätsfrauenklinik; Experimentelle Gynäkologie und Geburtshilfe

UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK; EXPERIMENTELLE GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

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

Experimentelle Gynäkologie und Geburtshilfe

Gerhart-Hauptmann-Str. 35, 39108 Magdeburg

Tel: +49 391 67 17460, Fax: +49 391 67 17440

ana.zenclussen@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
 - Fetalthherapie
- Mikroinvasive Chirurgie (MIC)
 - Organerhaltende pelviskopische Operationsverfahren
 - Operative Hysteroskopie
- Überwachung der Risikoschwangerschaft
 - Wachstumsfaktoren
 - Nikotinmetabolite bei Schwangeren und Neugeborenen
 - Schwangerschaftshypertonie ζ 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 ζ 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. Gabriel Rabinovich, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Universidad Córdoba, Argentinien
- Prof. Gil Mor, Reproductive Immunology Unit, 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 Hämoxxygenase (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 Tumorperipherie, 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 (Mcp5) 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, placental 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: 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/m² täglich, 750 mg/m² twice daily)

Arm B: lapatinib (1250 mg täglich) + capecitabine (2000 mg/m²täglich, 1000 mg/m² 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. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

18th - 21st October 2017

Interdisciplinary Autumn School for Reproductive Sciences and related Research Fields

Herrenkrug Parkhotel, Magdeburg

Am Mittwoch, den 18. Oktober 2017, machten sich weltweit zahlreiche Wissenschaftler auf den Weg zum Herrenkrughotel Magdeburg, in welchem an vier aufeinanderfolgenden Tagen die interdisziplinäre Herbstschule (Interdisciplinary Autumn School for Reproductive Science and related Research Fields), organisiert von Frau Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen und Dr. Anne Schumacher der Experimentellen Gynäkologie und Geburtshilfe der Otto-von-Guericke Universität (OVGU) Magdeburg, stattfand. Die 51 Teilnehmer kamen aus verschiedenen Ländern der Bundesrepublik Deutschland sowie den Niederlanden, Großbritannien, Österreich, Estland, USA, Argentinien und Australien. Finanziell gefördert wurde die Herbstschule durch die VolkswagenStiftung. Im Sinne des Sponsors war das Ziel der Veranstaltung, neue für die weitere Entwicklung des Forschungsgebietes wichtige Erkenntnisse zu vermitteln, um die Wissensbasis der Teilnehmer in einem frühen Karrierestadium auszubauen. Weitere Ziele waren die Entwicklung und Diskussion neuer wissenschaftlicher Ideen sowie die Erprobung neuer Instrumente zur Interaktion unter den Teilnehmern. Nach einführenden Worten durch die Organisatoren Zenclussen und Schumacher sowie Frau Prof. Dr. Monika Brunner-Weinzierl, Prorektorin für Forschung, Technologie und Chancengleichheit der OVGU Magdeburg und Herrn Dr. Klaus Puchta, Teamleiter Wissenschaft der Stadt Magdeburg, hielt der im Wissenschaftsfeld berühmte Herr Prof. Gil Mor (Yale Universität, USA) einem fesselnden Keynote-Vortrag über die einzigartigen immunologischen und mikrobiellen Bedingungen während einer Schwangerschaft. Im Verlauf der Tagung folgten weitere 18 Vorträge von namenhaften Experten sowie jungen Nachwuchswissenschaftlern aus dem Gebiet der Reproduktionsforschung über die Grundsteine sowie neuste Forschungsergebnisse reproduktiver Forschung und verwandten Themen. Zahlreiche Forschungsergebnisse wurden daneben im Rahmen einer Posterparty präsentiert. Im Anschluss daran erfolgte die Vergabe der von VisualSonics gesponserten Posterpreise.

Besonderen Anklang fand das Speed Dating zum gegenseitigen Kennenlernen der Teilnehmer untereinander zu Beginn der Tagung sowie die Frage & Antwort Runden zum Ende eines jeden Tages, wobei Vortragende und Teilnehmer in kleinen Gruppen zusammensaßen und ausgiebig über das Vorgetragene diskutieren. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Herbstschule war die praktische Demonstration verschiedener Labormethoden. Hierbei wurde zum einen die fetale Entwicklung im Mausmodell an verschiedenen Schwangerschaftstagen mittels Ultraschall demonstriert. Frau Dr. Magdalena Steiner, Mitarbeiterin der Firma VisualSonics war zu diesem Zweck anwesend. Zum anderen erfolgte die Durchführung einer *in-vitro*-Fertilisation (künstliche Befruchtung) mit Hilfe eines Mausmodelles, wobei die Möglichkeit zur eigenen experimentellen Arbeit der Teilnehmer unter der Leitung von Frau Dr. Nicole Meyer und Frau Dr. Clarisa Santamaria sehr erfolgreich genutzt wurde. Besonders gelobt von den Teilnehmern wurden die sehr gute Organisation der Tagung sowie die gelungene Auswahl an Themen und die interessanten praktischen Trainings. Die Herbstschule

förderte neben dem Erlangen neuer Impulse für die Forschung und wissenschaftliche Karriere der Teilnehmer auch den Ausbau von Kontakten über die eigenen Landes- und Fachgebietsgrenzen hinaus, der zukünftig einen internationalen Austausch auf Forschungsbasis ermöglicht.

Die interdisziplinäre Herbstschule fand ihren Ausklang mit einer Schifffahrt über die Elbe zum bekannten Magdeburger Mückenwirt, wo gemütlich gespeist und bis in die frühen Morgenstunden getanzt wurde. Am nächsten Tag machten sich die Wissenschaftler mit zahlreichen Ideen, neuem Wissen und Kontakten auf den Weg zurück in ihre Heimatstädte.

Autorin: Dr. Nicole Meyer

Organizers: Dr. Anne Schumacher, Prof. Dr. Ana Claudia Zenclussen
(Experimental Obstetrics and Gynecology)

Webpage: www.exgyn.ovgu.de

7. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

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

Management of elderly women with endometrial cancer

In: Gynecologic oncology: an international journal: official publication of the Society of Gynecologic Oncologists [u.a.]

- Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 146.2017, 3, S. 519-524

[Imp.fact.: 4,959]

Friedrich, Michael; Swords, D.; Terjung, Arne; Thill, Marc; Baum, Sascha; Bischoff, Joachim

Breast cancer and metastases of the central nervous system

In: European journal of gynaecological oncology - Montréal: IROG CANADA Inc, Bd. 38.2017, 5, S. 653-656

[Imp.fact.: 0,692]

Furlanetto, Jenny; Jackisch, Christian; Untch, Michael; Schneeweiss, Andreas; Schmatloch, Sabine; Akta, Bahriye; Denkert, Carsten Michael; Wiebringhaus, Hermann; Kümmel, Sherko; Warm, Mathias; Paepke, Stefan; Just, Marianne; Hanusch, Claus Alexander; Hackmann, John; Blohmer, Jens-Uwe; Clemens, Michael; Costa, Serban Dan; Gerber, Bernd; Nekljudova, Valentina; Loibl, Sibylle; Minckwitz, Gunter

Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m² and nab-paclitaxel 150 mg/m² compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer - results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69)

In: Breast cancer research and treatment - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 163.2017, 3, S. 495-506

[Imp.fact.: 3,626]

Hahnen, Eric Thomas; Lederer, Bianca; Hauke, Jan; Loibl, Sibylle; Kröber, Sandra; Schneeweiss, Andreas; Denkert, Carsten Michael; Fasching, Peter Andreas; Blohmer, Jens-Uwe; Jackisch, Christian; Paepke, Stefan; Gerber, Bernd; Kümmel, Sherko; Schem, Christian; Neidhardt, Guido; Huober, Jens; Rhiem, Kerstin E. M.; Costa, Serban Dan; Altmüller, Janine; Hanusch, Claus Alexander; Thiele, Holger; Müller, Volkmar; Nürnberg, Peter; Karn, Thomas; Nekljudova, Valentina; Untch, Michael; Minckwitz, Gunter; Schmutzler, Rita K.

Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer - secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial

In: JAMA oncology - Chicago, Ill: American Medical Association, Bd. 3.2017, 10, S. 1378-1385

[Imp.fact.: 16,559]

Hass, Peter; Eggemann, Holm; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas

Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer

In: Strahlentherapie und Onkologie: journal of radiation oncology, biology, physics - Berlin: Springer Medizin, Bd. 193.2017, 12, S. 1048-1055

[Imp.fact.: 2,735]

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

Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype

In: Breast cancer research and treatment - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 163.2017, 1, S. 111-118

[Imp.fact.: 3,626]

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

Perinatal and maternal outcomes at term in low-risk pregnancies according to NICE criteria - comparison between a tertiary obstetrical hospital and midwife-attended units

In: Archives of gynecology and obstetrics - Berlin: Springer, Bd. 296.2017, 2, S. 223-229

[Imp.fact.: 2,090]

Kohli, Shrey; Hoffmann, Juliane; Lochmann, Franziska; Markmeyer, Paulina; Huebner, Hanna; Fahlbusch, Fabian B.; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Gadi, Ihsan; Manoharan, Jayakumar; Löttge, Michael; Zenclussen, Ana Claudia; Aharon, Anat; Brenner, Benjamin; Shahzad, Khurram; Rübner, Matthias; Isermann, Berend

p45 NF-E2 regulates syncytiotrophoblast differentiation by post-translational GCM1 modifications in human intrauterine growth restriction

In: Cell death & disease - London [u.a.]: Nature Publishing Group, Bd. 8.2017, Art.-Nr. e2730, insges. 12 S.

[Imp.fact.: 5,965]

Loibl, Sibylle; Jackisch, Christian; Schneeweiss, Andreas; Schmatloch, Sabine; Akta, Bahriye; Denkert, Carsten Michael; Wiebringhaus, Hermann; Kümmel, Sherko; Warm, Mathias; Paepke, Stefan; Just, Marianne; Hanusch, Claus Alexander; Hackmann, John; Blohmer, Jens-Uwe; Clemens, Michael; Costa, Serban Dan; Gerber, Bernd; Engels, Knut; Nekljudova, Valentina; Minckwitz, Gunter; Untch, Michael

Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer - a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial

In: Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 28.2017, 3, S. 497-504

[Imp.fact.: 11,855]

Malfertheiner, Sara Fill; Seelbach-Göbel, Birgit; Costa, Serban Dan; Ernst, Wolfgang; Reuschel, Edith; Zeman, Florian; Malfertheiner, Peter; Malfertheiner, Maximilian V.

Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on the quality of life in pregnant women - a prospective study

In: European journal of gastroenterology & hepatology: official journal of the European Association for Gastroenterology and Endoscopy - Hagerstown, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 29.2017, 8, S. 892-896

[Imp.fact.: 1,968]

Meyer, Nicole; Woidacki, Katja; Knöfler, Martin; Meinhardt, Gudrun; Nowak, Désirée; Velicky, Philipp; Pollheimer, Jürgen; Zenclussen, Ana Claudia

Chymase-producing cells of the innate immune system are required for decidual vascular remodeling and fetal growth

In: Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 45106, insges. 14 S.

[Imp.fact.: 4,259]

Meyer, Nicole; Woidacki, Katja; Maurer, Marcus; Zenclussen, Ana Claudia

Safeguarding of fetal growth by mast cells and natural killer cells - deficiency of one is counterbalanced by the other

In: Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 711, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 6,429]

Nass, Norbert; Ignatov, Atanas; Andreas, Ludwig; Weißenborn, Christine; Kalinski, Thomas; Sel, Saadettin

Accumulation of the advanced glycation end product carboxymethyl lysine in breast cancer is positively associated with estrogen receptor expression and unfavorable prognosis in estrogen receptor-negative cases

In: Histochemistry and cell biology: official journal of the Society for Histochemistry - Berlin: Springer, Bd. 147.2017, 5, S. 625-634

[Imp.fact.: 2,553]

Nass, Norbert; Walter, Sarah; Jechorek, Dörthe; Weissenborn, Christine; Ignatov, Atanas; Haybäck, Johannes; Sel, Saadettin; Kalinski, Thomas

High neuronatin (NNAT) expression is associated with poor outcome in breast cancer

In: Virchows Archiv: official journal of the European Society of Pathology - Berlin: Springer, Bd. 471.2017, 1, S. 23-30
[Imp.fact.: 2,848]

Ranjan, Satish; Goihl, Alexander; Kohli, Shrey; Gadi, Ihsan; Pierau, Mandy; Shahzad, Khurram; Gupta, Dheerendra; Bock, Fabian Maximilian; Wang, Hongjie; Shaikh, Haroon; Kähne, Thilo; Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Zenclussen, Ana Claudia; Niemz, Jana; Schnöder, Tina; Brunner-Weinzierl, Monika; Fischer, Thomas; Kalinski, Thomas; Schraven, Burkhardt; Luft, Thomas; Hühn, Jochen; Naumann, Michael; Heidel, Florian; Isermann, Berend

Activated protein C protects from GvHD via PAR2/PAR3 signalling in regulatory T-cells

In: Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 311, insges. 16 S.
[Imp.fact.: 12,124]

Rütten, Hannah; Rißmann, Anke; Brett, Birgit; Costa, Serban-Dan; Doßow, Birgit; Färber, Jacqueline; Fest, Stefan; Fritsch, Christiane; Lux, Anke; Päge, Ilona; Spillner, Claudia; Redlich, Anke

Congenital cytomegalovirus infection in Central Germany - an underestimated risk

In: Archives of gynecology and obstetrics - Berlin: Springer, Bd. 296.2017, 2, S. 231-240
[Imp.fact.: 2,090]

Schumacher, Anne

Human chorionic gonadotropin as a pivotal endocrine immune regulator initiating and preserving fetal tolerance

In: International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd. 18.2017, 10, Art.-Nr. 2166, insges. 9 S.
[Imp.fact.: 3,226]

Schumacher, Anne; Dauven, Dominique; Zenclussen, Ana Claudia

Progesterone-driven local regulatory T cell induction does not prevent fetal loss in the CBA/J×DBA/2J abortion-prone model

In: American journal of reproductive immunology: official journal of the American Society for Reproductive Immunology - Oxford: Wiley Blackwell, Bd. 77.2017, 3, Art.-Nr. e12626
[Imp.fact.: 3,013]

Weißborn, Christine; Ignatov, Tanja; Nass, Norbert; Kalinski, Thomas; Costa, Serban Dan; Zenclussen, Ana Claudia; Ignatov, Atanas

GPER promoter methylation controls GPER expression in breast cancer patients

In: Cancer investigation: the official journal of the Chemotherapy Foundation & The Inter-American Society for Chemotherapy (IASC) - Abingdon: Taylor & Francis Group, Bd. 35.2017, 2, S. 100-107
[Imp.fact.: 2,007]

Abstracts

Tchaikovski, Svetlana; Thomassen, M. Christella L.G.; Hackeng, Tilman; Costa, Serban Dan; Stickeler, Elmar

Effekte von Blutverlusten auf das Gerinnungssystem in der Geburtshilfe

In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde - Stuttgart: Thieme, Bd. 77.2017, 8, insges. 1 S.
[Imp.fact.: 1,175]