

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Günter Emons

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Emons, Günter	Prof. Dr. med.	emons@med.uni-goettingen.de	39-6501
Girgert, Rainer	PD Dr. rer. nat.	rainer.girgert@med.uni-goettingen.de	39-6073
Grundker, Carsten	PD Dr. rer. nat.	grundker@med.uni-goettingen.de	39-9810
Hanf, Volker (bis 07/2005)	Prof. Dr. med.	volker.hanf@klinikum-fuerth.de	-
Hawighorst, Thomas	PD Dr. med.	thomas.hawighorst@med.uni-goettingen.de	39-6582
Hinney, Bernd	Prof. Dr. Dr. med.	bhinney@med.uni-goettingen.de	39-6527
Michelmann, Hans-Wilhelm	Prof. Dr. sc. agr.	hwMichel@med.uni-goettingen.de	39-6277
Viereck, Volker (bis 06/2005)	PD Dr. med.	volker.viereck@stgag.ch	-

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Pauer, Hans-Ulrich (bis 03/2004, wieder seit 04/2006)	Dr. med.	hpauer@gwdg.de	-
Günthert, Andreas	Dr. med.	aguenth2@gwdg.de	39-6504

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Biologie der Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Systeme in gynäkologischen Karzinomen einschließlich des Mammakarzinoms
- ▶ Neue Therapiekonzepte für Endometrium, Ovarial- und Mammakarzinom
- ▶ Osteoporose und Urogynäkologie
- ▶ Reproduktionsmedizin und Thrombophilie in der Schwangerschaft
- ▶ Funktionelle Analyse des lymphatischen Systems in normalen und erkrankten Geweben

Research Foci

- ▶ Biology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Systems in Gynaecological and Breast Cancer
- ▶ New Therapy Concepts for Endometrial, Ovarian and Breast Cancer
- ▶ Osteoporosis and Urogynaecology
- ▶ Reproductive Medicine and Thrombophilia in Pregnancy
- ▶ Functional Analysis of Lymphatic System in Normal and Diseased Tissue

Einleitung

In der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe werden experimentelle und klinische Forschungsprojekte zu allen Bereichen des Faches durchgeführt: 1. gynäkologische Onkologie, 2. Urogynäkologie, 3. Endokrinologie (Tumorendokrinologie, Knochenstoffwechsel), 4. Geburtshilfe (Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft, Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft). Neben klinischen anwendungsorientierten Untersuchungen liegt der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Aktivität der Abteilung auf der Grundlagenforschung, die im dafür konzipierten und gut ausgestatteten Labor für Molekulare Gynäkologie durchgeführt wird. Hier arbeiten Naturwissenschaftler und klinisch tätige Ärzte in sehr effektiver Weise zusammen an o.g. Projekten. Mit Unterstützung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) konnte ein neues Forschungsprojekt zur Untersuchung des Einflusses niederfrequenter elektromagnetischer Felder auf Mammakarzinomzellen etabliert werden. Eine weitere Stärkung der kliniknahen Grundlagenforschung konnte durch einen geförderten Forschungsaufenthalt eines Kliniklers unserer Abteilung in den USA erreicht werden. Daneben bestehen zahlreiche erfolgreiche lokale, nationale und internationale Kooperationen.

Preface

In the Department of Gynaecology and Obstetrics experimental and clinical research projects are performed with regard to all aspects of the discipline: 1) Gynaecological Oncology, 2) Uro-gynaecology, 3) Endocrinology (endocrine oncology, bone metabolism), 4) disorders during pregnancy (hypertension, coagulation disorders). Apart from clinical studies, the scientific activity of the department is focused on fundamental research and preclinical research, performed in conceptually designed and well-equipped laboratory for Molecular Gynaecology. Scientific researchers work hand-in-hand with medical staff in a most effective manner. With support from the Federal Office of Radiation Protection (BfS), a new research project on the influence of low-frequency electric magnetic fields on breast cancer cells has been established. Our basic and preclinical research was further improved by a funded research stay of a clinician in the USA. In addition, there exists a regional, national and international work cooperation.

1. Biologie der Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Systeme in gynäkologischen Karzinomen einschließlich des Mammakarzinoms

Die Expression von GnRH-I und seines Rezeptors als Teil eines autokrinen Regulationssystems der Zellproliferation konnte in einer Vielzahl von humanen Tumoren einschließlich Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinomen gezeigt werden. Dosis-abhängige antiproliferative Effekte von GnRH-I Agonisten wurden in Zelllinien dieser Karzinome von verschiedenen

Arbeitsgruppen beobachtet. GnRH-I Antagonisten zeigen in diesen Karzinomen ebenfalls deutliche antiproliferative Effekte. Das deutet darauf hin, dass die Dichotomie von GnRH-I Agonisten und Antagonisten beim GnRH-I System der Tumorzellen nicht gilt. Die klassische GnRH-I Rezeptor Signaltransduktion, wie sie aus der Hypophyse bekannt ist, ist nicht in die antiproliferativen Effekte der GnRH-I Analoga involviert. Vielmehr interagiert der GnRH-I Rezeptor mit der mitogenen Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren und anderen mit Tyrosinkinase-Aktivität assoziierten Oncogenen durch Aktivierung einer Tyrosinphosphatase, was zur Downregulation der Zellproliferation führt.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass humane Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinomzellen einen zweiten GnRH Rezeptor spezifisch für GnRH-II exprimieren. Die Proliferation dieser Zelllinien wird durch GnRH-II dosis- und zeitabhängig reduziert. Dabei ist dieser Effekt signifikant stärker als der antiproliferative Effekt von gleichen Dosen des GnRH-I Agonisten Triptorelin. In der GnRH-II Rezeptor positiven, aber GnRH-II Rezeptor negativen Zelllinien SK-OV-3 zeigte zwar GnRH-II aber nicht der GnRH-I Agonist Triptorelin antiproliferative Effekte. Bei Zelllinien, bei denen sowohl GnRH-I wie GnRH-II gleichsam wirksam sind, führt der Knockout des GnRH-I Rezeptors zum Verlust der Wirksamkeit des GnRH-I, während GnRH-II nach wie vor wirkt. Dies deutet darauf hin, dass die antiproliferativen Effekte von GnRH-II nicht durch Kreuzreaktionen mit dem GnRH-I Rezeptor vermittelt werden.

1. Biology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Systems in Gynaecological and Breast Cancer

The expression of GnRH-I and its receptor as a part of an autocrine regulatory system of cell proliferation has been demonstrated in a number of human malignant tumours, including cancers of the breast, ovary and endometrium. Dose-dependent antiproliferative effects of GnRH-I agonists in cell lines derived from these cancers have been observed by various investigators. GnRH-I antagonists also have marked antiproliferative activity in most breast, ovarian and endometrial cancer cell lines tested, indicating that the dichotomy of GnRH agonists and antagonists might not apply to the GnRH-I system in cancer cells. The classical GnRH-I receptor signal-transduction mechanisms, known to operate in the pituitary, are not involved in the mediation of antiproliferative effects of GnRH-I analogs in cancer cells. The GnRH-I receptor interacts rather with the mitogenic signal transduction of growth-factor receptors and related oncogene products associated with tyrosine kinase activity via activation of a phosphotyrosine phosphatase, resulting in downregulation of cancer cell proliferation.

Recently we were able to show that human endometrial, ovarian and breast cancer cells express a second GnRH receptor specific for GnRH type II (GnRH II). The proliferation of these cell lines is dose- and time-dependently reduced by GnRH-II. These effects are significantly more potent than the antiproliferative effects of equimolar doses of GnRH-I agonist Trip-

torelin. In the GnRH-II receptor positive, but GnRH-I receptor negative ovarian cancer cell line SK-OV-3, GnRH-II has antiproliferative effects. The GnRH-I agonist Triptorelin did not show these effects. In addition we could show that in cell lines affected by both, GnRH-I agonist Triptorelin and GnRH-II agonist [D-Lys⁶]GnRH-II, the effects of the former were abrogated after GnRH-I receptor knockout, whereas those of GnRH-II persisted. These findings suggest that the antiproliferative effects of GnRH-II are not mediated through the GnRH-I receptor.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Günter Emons

PD Dr. rer. nat. Carsten Gründker

Kooperationen | Cooperations

K.J. Catt, Endocrinology and Reproduction Research Branch. NIH, Bethesda, USA

H. Jarry, Abteilung Experimentelle und klinische Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Y. Koch, Weizmann Institute, Rehovot, Israel

R.P. Millar, Medical Research Council, Edinburgh, Schottland

C. Verschraegen, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren, GR 1895/2-1, 2002-2004

DFG, Normalverfahren, GR 1895/2-3, 2004-2005

German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development, I-684-176.2/2000, 2002-2004

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Wechselwirkungen des GnRH-Systems mit Steroidhormon-Rezeptoren auf Signaltransduktionsebene beim Ovarialkarzinom und in der normalen Ovaroberflächenepithelzelllinie hOS“ (Hellriegel)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Eicke N, Günthert AR, Viereck V, Siebold D, Béhé M, Becker T, Emons G, Gründker C (2005) GnRH-II receptor-like antigenicity in human placenta and in cancers of the human reproductive organs. *EUR J ENDOCRINOL*, 153(4): 605-12.

Günthert AR, Gründker C, Olota A, Läsche J, Eicke N, Emons G (2005) Analogs of GnRH-I and GnRH-II inhibit epidermal growth factor-induced signal transduction and resensitize resistant human breast cancer cells to 40H-tamoxifen. *EUR J ENDOCRINOL*, 153(4): 613-25.

Gründker C, Naor Z, Millar RP, Seger R, Leung PC, Emons G (2005) Mechanisms of action of GnRH. In: Lunenfeld B (Hg.) *GnRH Analogs*. Martin Dunitz - Taylor and Francis Group Verlag, London, 1-33.

Gründker C, Günthert AR, Hellriegel M, Emons G (2004) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin inhibits estradiol-induced serum response element (SRE) activation and c-fos expression in human endometrial, ovarian and breast cancer cells. *EUR J ENDOCRINOL*, 151(5): 619-28.

Gründker C, Schlotawa L, Viereck V, Eicke N, Horst A, Kairies B, Emons G (2004) Antiproliferative effects of the GnRH antagonist cetrorelix and of GnRH-II on human endometrial and ovarian cancer cells are not mediated through the GnRH type I receptor. *EUR J ENDOCRINOL*, 151(1): 141-9.

Günthert AR, Gründker C, Böttcher B, Emons G (2004) Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) inhibits apoptosis induced by cytotoxic agent and UV-light but not apoptosis mediated through CD95 in human ovarian and endometrial cancer cells. *ANTICANCER RES*, 24(3a): 1727-32.

2. Neue Therapiekonzepte für Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinom

GnRH-I Rezeptor vermittelte Tumorthherapie

Der GnRH-I Rezeptor kann für die zellspezifische Chemotherapie mit zytotoxischen GnRH-I Analoga wie dem AN-152, bei dem das Chemotherapeutikum Doxorubicin kovalent an eine

Seitenkette des GnRH-I Agonisten [D-Lys⁶]GnRH-I gekoppelt ist, genutzt werden. In unseren Studien konnten wir die Rezeptor-vermittelte Wirkung von AN-152 in GnRH-I Rezeptor positiven Karzinomen zeigen. Intravenös appliziertes AN-152 ist deutlich weniger toxisch und hemmt das Tumorwachstum GnRH-I Rezeptor positiver Karzinome besser, als gleiche Dosen des Chemotherapeutikums Doxorubicin. In GnRH-I Rezeptor negativen Karzinomen zeigte AN-152 keine Wirkung. Diese Ergebnisse beweisen die Wirksamkeit und Effektivität der tumorzellspezifischen Chemotherapie bei GnRH-I Rezeptor exprimierenden Tumorzellen. Die meisten Endometrium- und Ovarialkarzinome (80%) sowie mehr als 50% der Mammakarzinome exprimieren GnRH-I Rezeptoren, aber außer den reproduktiven Organen, welche normalerweise bei der chirurgischen Therapie entfernt werden, exprimieren keine anderen Organe GnRH-I Rezeptoren. Daher sind zytotoxische GnRH-I Analoga wie AN-152 hocheffiziente Wirkstoffe für die tumorzellspezifische Chemotherapie mit wenigen Nebenwirkungen. Seit Januar 2005 befindet sich AN-152 in der klinischen Phase I.

Zwei weitere GnRH-I Rezeptor-vermittelte Therapieverfahren wurden von uns erfolgreich entwickelt: 1. GnRH-I Rezeptor-vermittelte Gentherapie; 2. GnRH-I Rezeptor-vermittelte Radiotherapie.

GnRH-II Antagonisten in der Tumorthherapie

GnRH-II Antagonisten hemmen schon in nanomolaren Konzentrationen das Wachstum GnRH-II Rezeptor-positiver Ovarial-, Endometrium- und Mammakarzinome durch Induktion von Apoptose. *In vivo* konnte die Wirksamkeit der GnRH-II Antagonisten eindrücklich bestätigt werden. Die GnRH-II Antagonisten hemmten das Wachstums von Xenotransplantaten o.g. Tumorentitäten in Nacktmäusen hochsignifikant, ohne sichtbare Nebenwirkungen zu zeigen.

Phase II Multicenter Studien für die Behandlung metastasierender Endometriumkarzinome

In Kooperation mit der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) haben wir Phase II Multicenter Studien zur Behandlung von metastasierenden Endometriumkarzinomen mit dem Taxan Docetaxal (Uterus 4 Studie) und mit dem Antiöstrogen Fulvestrant (Uterus 5 Studie) initiiert.

Untersuchungen *in vitro* zeigen, dass das Taxan Docetaxal weniger toxisch ist und eine höhere Effektivität besitzt, als andere Taxane wie Paclitaxel. Die Studie wurde mit mehr als 30 Patientinnen abgeschlossen.

Phase I und II Studien mit dem Antiöstrogen Fulvestrant werden seit 1991 durchgeführt. Die Tolerabilität und Antitumoreffektivität wurde aber im wesentlichen für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms gezeigt. Aufgrund der bisherigen experimentellen und klinischen Ergebnisse ist Fulvestrant eine hochinteressante Substanz für Untersuchungen am Endometriumkarzinom.

2. New Therapy Concepts for Endometrial, Ovarian and Breast Cancer

GnRH-I receptor targeted therapies

GnRH-I receptors can be utilized for targeted chemotherapy with cytotoxic GnRH-I analogs, such as AN-152, in which doxorubicin is linked to [D-Lys⁶]GnRH-I. Our studies demonstrate receptor-mediated actions of cytotoxic GnRH-I analog AN-152 in GnRH-I receptor positive tumours. Intravenous administration of AN-152 is far less toxic and better inhibits growth of GnRH-I receptor-positive tumours than equimolar doses of cytotoxic agent doxorubicin. In GnRH-I receptor-negative cancers, AN-152 has no anti-tumour activity. These results provide evidence of the effectivity of the principle of targeted cytotoxic chemotherapy for tumour cells expressing GnRH-I receptors. The majority of endometrial and ovarian cancers (80%) and more than 50% of breast cancers express GnRH-I receptors. Additionally, apart from reproductive organs which are normally removed during surgical therapy, other organs do not express GnRH-I receptors. Thus, cytotoxic GnRH-I analogs, such as AN-152, appear to be suitable drugs for a more efficacious and less toxic targeted chemotherapy for gynaecological cancers. In January 2005 clinical phase I trial was started.

Additional GnRH-I receptor targeted therapies were developed by us: 1. GnRH-I receptor-targeted gene therapy; 2. GnRH-I receptor-targeted radiotherapy.

GnRH-II antagonists in tumour therapy

GnRH-II antagonists induce apoptosis already in nanomolar concentrations. The effectiveness of GnRH-II antagonists could be confirmed *in vivo*. GnRH-II antagonists reduced the growth of tumours xenografted into nude mice, without visible side effects.

Phase II multi-centre studies in the treatment of metastatic endometrial carcinoma

In cooperation with the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, we initiated a phase II multi-centre study to investigate the treatment of metastatic endometrial carcinoma with the taxane docetaxel and with the pure anti-estrogen Fulvestrant.

In vitro studies show that the taxane Docetaxel is less toxic and showed greater efficacy in endometrial carcinoma cells than other taxanes, such as Paclitaxel. The study was completed with more than 30 patients.

Phase I and II studies for the clinical use of Fulvestrant have been conducted since 1991. Tolerability and antitumour efficacy have been demonstrated mainly with regard to the treatment of advanced breast cancer. On account of the previous results, Fulvestrant seems to be a highly interesting substance for investigations concerning the endometrial carcinoma.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Günter Emons
PD. Dr. rer. nat. Carsten Gründker
Dr. med. Andreas R. Günthert

Kooperationen | Cooperations

M. Béhé, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Marburg, Marburg

T. Behr, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Marburg, Marburg
R. Kühne, Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie, Berlin
A. Nagy, Tulane University, New Orleans, USA
J. Rivier, The Salk Institute, La Jolla, USA
A.V. Schally, Tulane University, New Orleans, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren, GR 1895/4-1, (GnRH-R vermittelte Radiotherapie), seit 2005
Dr. Mildred Scheel Stiftung, Deutsche Krebshilfe, 106176 (GnRH-II Antagonisten), seit 2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gründker C, Huschmand Nia A, Emons G (2005) Gonadotropin-releasing hormone receptor-targeted gene therapy of gynecologic cancers. *MOL CANCER THER*, 4(2): 225-31.

Günthert AR, Gründker C, Bongertz T, Nagy A, Schally AV, Emons G (2004) Induction of apoptosis by AN-152, a cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), in LHRH-R positive human breast cancer cells is independent of multidrug resistance-1 (MDR-1) system. *BREAST CANCER RES TR*, 87(3): 255-64.

Günthert AR, Gründker C, Bongertz T, Schlott T, Nagy A, Schally AV, Emons G (2004) Internalization of cytotoxic analog AN-152 of luteinizing hormone-releasing hormone induces apoptosis in human endometrial and ovarian cancer cell lines independent of multidrug resistance-1 (MDR-1) system. *AM J OBSTET GYNECOL*, 191(4): 1164-72.

Emons G, Gründker C, Günthert AR, Westphalen S, Kavanagh J, Verschraegen C (2003) GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *ENDOCR RELAT CANCER* 10(2):291-9.

Verschraegen CF, Westphalen S, Hu W, Loyer E, Kudelka A, Volker P, Kavanagh J, Steger M, Schulz KD, Emons G (2003) Phase II study of cetrorelix, a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *GYNECOL ONCOL*, 90(3): 552-9.

3. Osteoporose und Urogynäkologie

Osteoporose

Etablierung und Charakterisierung eines *in vitro* Modells zum Studium direkter und indirekter Effekte von Östrogenen und Östrogen-ähnlichen Substanzen in primären Osteoblasten (Östrogen Rezeptoren und Osteoblasten Differenzierung). Des weiteren Modulation von RANKL und Osteoprotegerin in Knochenzellen durch Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone (SERMs und Phyto-SERMs) und Bisphosphonate. Differentielle Regulation des Osteoblasten-spezifischen Transkriptionsfaktors Cbfa1/Runx2 und der Osteocalcin Genexpression durch Vitamin D3, Dexamethason und lokaler Wachstumsfaktoren in primären humanen Osteoblasten.

Urogynäkologie

Verschiedene prospektive klinische Studien auf dem Gebiet der Urogynäkologie mit Fokus auf (Rück-)Bildung des Beckenbodens (Galileo 2000) und operative Behandlungsmodalitäten.

3. Osteoporosis and Urogynaecology

Osteoporosis

The establishment and characterisation of an *in vitro* model to study direct and indirect effects of estrogens and estrogen-like compounds in primary human osteoblasts (including estrogen receptors and osteoblastic differentiation). Further, modulation of RANKL and osteoprotegerin in bone cells by cytokines, growth factors, hormones (SERMs and Phyto-SERMs)

and bisphosphonates. Differential regulation of the osteoblast specific transcription factor *Cbfa1/Runx2* and osteocalcin gene expression by vitamin-D3, dexamethasone and local growth factors in primary human osteoblasts.

Urogynecology

Several prospective clinical studies in the field of urogynaecology focusing on pelvic floor (re-) education (Galileo 2000) and operative treatment modalities.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD. Dr. med. Volker Viereck

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. W. Bader, Frauenklinik der Universität Witten/Herdecke, Witten/Herdecke
Prof. Dr. H. Dobnig, Abteilung Innere Medizin, Karl Franzens Universität Graz, Österreich

Dr. A. Gauruder-Burmester, Frauenklinik, Charité Berlin, Berlin

PD Dr. L.C. Hofbauer, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Philipps-Universität, Marburg

PD Dr. S. Hundertmark Abteilung Geburtshilfe und Gynäkologie, Klinikum Benjamin Franklin, Universität Berlin, Berlin

Dr. R. Lange, Deutsches Rotes Kreuz Kankenhaus, Alzey

O. Sezer, U. Heider, Abteilung Onkologie und Hämatologie, Charité Berlin, Berlin

PD R. Tunn, Gauruder-Burmester, Frauenklinik, Charité Berlin, Berlin

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Tunn R, Schaer G, Peschers U, Bader W, Gauruder A, Hanzal E, Koelbl H, Koelle D, Perucchini D, Petri E, Riss P, Schuessler B, Viereck V (2005) Updated recommendations on ultrasonography in urogynecology. INT UROGYNECOL J PEL, 16 (3): 236-41.

Viereck V, Emons G, Wuttke W (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? TRENDS ENDOCRIN MET, 16(5):214-21.

Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Frosch KH, Schoppet M, Emons G, Hofbauer LC (2005) Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. J CELL BIOCHEM, 96(6): 1244-53.

Viereck V, Gründker C, Friess SC, Frosch KH, Raddatz D, Schoppet M, Nisslein T, Emons G, Hofbauer LC (2005) Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblasts. J BONE MINER RES, 20(11): 2036-43.

Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V (2004) The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact, 4(3): 268-75.

Skala C, Hanf V, Emons G, Viereck V (2003) Urodynamische Funktionsdiagnostik heute. GEBURTSFRAUENHEILK, 63: 1004-9.

Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Niederkleine B, Siggelkow H, Frosch KH, Raddatz D, Emons G, Hofbauer LC (2003) Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. J CLIN ENDOCR METAB, 88(9): 4206-13.

4. Reproduktionsmedizin und Thrombophilie in der Schwangerschaft

Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe für Fortpflanzungsmedizin sind Störungen der Lutealphase, Störungen der Fertilisation und der Implantation sowie Diagnose und Therapie von Paaren mit habituellen Aborten. In Kooperation mit dem Institut für Anatomie und dem Deutschen Primatenzentrum ist die Arbeitsgruppe an der Forschung der Gameten-Interaktion, der *in vitro* Reifung und der Kryokonservierung von Ovar und Oocyten beteiligt. Bei Implantationsstörungen und habituellen Aborten ist die Untersuchung des Koagulations-systems und der Nachweis von Autoimmunkrankheiten (Kooperation mit der Abteilung für Immunologie) sehr wichtig. Wenn es bei wiederholten Misserfolgen nach Embryoübertra-

gung oder bei Frauen mit habituellen Aborten einen Hinweis für eine immunologische Unfruchtbarkeit gibt, wird eine aktive Immuntherapie mit Lymphozyten des Partners ausgeführt.

Störungen der Blutgerinnung im Sinne einer Thrombophilie können vererbt oder aber auch durch exogene Ursachen (z. B. Immobilisation, orale Kontrazeptiva, Adipositas u.ä.) bedingt sein. Die Schwangerschaft, in der das Gerinnungssystem schon aus physiologischen Gründen zugunsten gerinnungsfördernder Reaktionen verschoben ist, kann zu einer Demaskierung einer bisher unbekannt Thrombophilie mit Entwicklung von Thrombosen oder nachteiligen Schwangerschaftsausgängen im Sinne von habituellen Aborten oder Totgeburten führen. Im Zusammenhang mit einer gestörten Schwangerschaft haben die in der Normalbevölkerung häufig vorkommenden Mutationen in den Gerinnungsfaktoren II und V sowie die Faktor XII-Defizienz an wissenschaftlichem Interesse gewonnen. Die Grundlage hierfür bildet die Hypothese, dass bei Vorliegen einer Hyperkoagulabilität aufgrund einer angeborenen Hämostasestörung auch thrombotische Verschlüsse des Plazentagefäßbettes mit konsekutiven Mikrozirkulationsstörungen vorkommen können. Dennoch bleibt unverstanden, warum die vorliegenden klinischen Prävalenzstudien bezüglich des Zusammenhanges zwischen habituellen Aborten und der Häufigkeit der o.a. Gerinnungsdefekte (Faktor V-, Faktor II-Mutation, FXII-Defizienz) zu teilweise entgegengesetzten Aussagen kommen. Für die Faktor V Leiden Mutation wurde der Einfluss des fetalen Genotyps auf den Schwangerschaftsausgang postuliert. Des weiteren konnte im Tiermodell der Faktor V-knock-in Maus der Einfluss genetischer Modifikatoren bezüglich der Penetranz des Gendefektes nachgewiesen werden. Im Modellsystem der Maus kann die Bedeutung von Störungen des Gerinnungssystems für den Verlauf der Schwangerschaft untersucht werden. Um die biologische Funktion des Faktor XII-Gens aufzuklären, haben wir ein Faktor XII-knock-out Konstrukt generiert, welches das FXII-Gen der Maus in den Nachkommen ausschaltet. Wir wollen durch Einbringen des homolog rekombinierten Allels in unterschiedliche Mausstämmen, die sich in ihrem genetischen Hintergrund voneinander unterscheiden, die Bedeutung des genetischen Hintergrundes für den Phänotyp analysieren.

4. Reproductive Medicine and Thrombophilia in Pregnancy

The main research foci of the Study Group of Reproductive Medicine are disorders of the luteal phase, failures of fertilization and implantation, as well as diagnostic and therapy in couples with habitual miscarriages. In cooperation with the Institute of Anatomy and the German Primate Centre, the Study Group is heavily involved in the research of gamete interaction and *in vitro* maturation and cryopreservation of ovarian material and oocytes. In cases of implantation failures or habitual miscarriages, the examination of the coagulation system and, in cooperation with the Department of Immunology, the detection of autoimmune disorders are most important. If there is an indication for immunological infertility in repeated fail-

ures following embryo transfer or in women with habitual miscarriages, active immune therapy is conducted, using the partner's lymphocytes.

Disorders in blood coagulation in terms of a procoagulable state may be inherited or acquired (surgery, oral contraception, obesity etc.). Pregnancy, where blood coagulation tends physiologically to a more procoagulant state, may unmask a hitherto unrecognised thrombophilia with the development of venous thrombembolism or an adverse obstetric outcome, e.g. recurrent abortion or stillbirth. The association between thrombophilias and adverse pregnancy outcomes has led to increased scientific interest regarding common mutations of the coagulation Factor II and V, as well as the Factor XII deficiency. Therefore, it has been hypothesized that an inherited procoagulatory defect could also lead to occlusion of placental vessels. However, there remains some confusion regarding the clinical implications of a Factor II and Factor V mutation as well as the Factor XII deficiency. On the one hand, several studies have found an association between these inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes, including foetal loss. On the other hand, some studies did not observe a significant association. For the Factor V Leiden mutation, a significant influence of the foetal genotype was demonstrated. Furthermore, the modifying influence of the genetic background with regard to the penetrance of the gene defects was demonstrated for the Factor V Leiden mutation in the mouse model. The relevance of coagulation disorders and their implications for pregnancy outcome can be investigated with the mouse model system. To study the biological function of the coagulation Factor XII (FXII) with regard to its impact in pregnancy complications, we generated a FXII knock out mouse. The progeny of the knock-out mouse do not express a functional FXII gene. We are especially interested in modifying factors/genes of a thrombophilic defect, which could be responsible for the wide variation in phenotypic expression.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dr. med. Bernd Hinney

Prof. Dr. sc. agr. Hans-Wilhelm Michelmann

Dr. med. Hans-Ulrich Pauer

Kooperationen | Cooperations

Dr. P. Burfeind, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. W. Engel, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. B. Hemmerlein, Zentrum Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. T. Legler, Abteilung Transfusionsmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. P. Nayudu, Dt. Primatenzentrum, Göttingen

Juniorprofessor Dr. M. Ochs, Abteilung Anatomie und Embryologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. D. Rath, Institut für Tierzucht, Mariensee

Dr. P. Schwartz, Abteilung Anatomie und Embryologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. E. Töpfer-Petersen, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover

Drittmittelförderung | Funding

DFG Normalverfahren, Mi 202/4-1, Strukturelle, funktionelle und biochemische Vorgänge an der porcinen Zona pellucida bei Reifung und Befruchtung mit unterschiedlich aufgearbeiteten Spermien. 2002-2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Pauer HU, Renné T, Hemmerlein B, Legler T, Fritzlar S, Adham I, Müller-Esterl W, Emons G, Sancken U, Engel W,

Rath D, Töpfer-Petersen E, Michelmann HW, Schwartz P, Ebeling S (2005) Zona pellucida characteristics and sperm-binding patterns of in vivo and in vitro produced porcine oocytes inseminated with differently prepared spermatozoa. *THERIOGENOLOGY*, 63(2): 352-62.

Schlüter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, Burfeind P, Pauer HU (2005) Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. *PRENATAL DIAGN*, 25(7): 574-6.

von Witzendorff D, Ekhlas-Hundrieser M, Dostalova Z, Resch M, Rath D, Michelmann HW, Töpfer-Petersen E (2005) Analysis of N-linked glycans of porcine zona pellucida glycoprotein ZPA by MALDI-ToF mass spectrometry: a contribution to understanding zona pellucida structure. *GLYCOBIOLOGY*, 15 (5): 475-88.

Burfeind P (2004) Targeted deletion of murine coagulation factor XII gene-a model for contact phase activation in vivo. *THROMB HAEMOSTASIS*, 92(3): 503-8.

Pauer HU, Burfeind P, Kosterling H, Emons G, Hinney B (2003) Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *FERTIL STERIL*, 80(3): 590-4.

Pauer HU, Viereck V, Krauss V, Osmer R, Krauss T (2003) Incidence of fetal malformations in pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios. *ARCH GYNECOL OBSTET*, 268(1): 52-6.

Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, Neesen J (2003) Analyses of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *ACTA OBSTET GYN SCAN*, 82(10): 942-7.

Schwartz P, Hinney B, Nayudu PL, Michelmann HW (2003) Oocyte-sperm interaction in the course of IVF: a scanning electron microscopy analysis. *Reprod Biomed Online*, 7(2): 205-10.

Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, Hellstern P, Emons G, Zoll B, Kohler M (2003) Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *PATHOPHYSIOL HAEMO T*, 33(3): 134-7.

Nayudu PL, Wu J, Michelmann HW (2003) In vitro development of marmoset monkey oocytes by pre-antral follicle culture. *REPROD DOMEST ANIM*, 38(2): 90-6.

5. Funktionelle Analyse des lymphatischen Systems in normalen und erkrankten Geweben

Das lymphatische System spielt bei der Metastasierung maligner Tumore eine bedeutende Rolle. Der Mangel spezifischer lymphatischer Marker und Wachstumsfaktoren erschwert Untersuchungen am lymphatischen System erheblich. Kürzlich wurde der Hyaluronsäurerezeptor LYVE-1 identifiziert, der auf das lymphatische Endothel beschränkt ist. Die Hyaluronsäure ist ein Schlüsselfaktor bei der Migration von Tumorzellen. Wir analysieren die Rolle von LYVE-1 in der Tumorentwicklung und Metastasierung. Abschließend sollen Untersuchungen an Xenotransplantaten der transfizierten Mammakarzinomzelllinie MDA-MB-435 durchgeführt werden. Diese Zelllinie überexprimiert die lösliche Form von LYVE-1. Diese Untersuchungen werden uns bei der Entschlüsselung der strukturellen Bestandteile des lymphatischen Gefäßsystems helfen. Desweiteren wollen wir ein genetisches Maus-Modell entwickeln, welches hrGFP unter der Kontrolle des LYVE-1 Promotors überexprimiert. Zusätzlich zur Charakterisierung bestimmter lymphatischer Gefäßpromotoren ermöglicht uns dieses Mausmodell, gewe-

bespezifische transgene sowie (Cre-Lox) Knockout-Mäuse zu generieren. Diese Tools verhelfen uns zu neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Krebsmetastasierung.

Zudem studieren wir die funktionelle Rolle von Thrombospondin-2 (TSP-2), einem endogenen Angiogenese-Hemmstoff, während der Angiogenese und untersuchen die Wirkung von rekombinantem TSP-2 auf den vaskulären Umbau und die Integrität von Gefäßen.

5. Functional Analysis of Lymphatic System in Normal and Diseased Tissue

Although the lymphatic vasculature plays important roles in the metastatic spread of malignant tumours, studies of the lymphatic system have been hindered by the lack of specific lymphatic markers and growth factors. The recently identified hyaluronan (HA) receptor LYVE-1 is largely restricted to lymphatic endothelial cells. Since HA is a key mediator of tumour cell migration, we wish to analyze the role of LYVE-1 in tumour progression and metastasis. To this end we will perform mouse xenotransplantation studies using MDA-MB-435 breast cancer cells transfected to overexpress soluble LYVE-1 proteins. Beside the knowledge of the structural components of the lymphatic vessels, we are also pursuing to establish a genetic mouse model overexpressing hrGFP under the control of the LYVE-1 promoter. In addition to the characterization of a specific lymphatic vessel promoter, this mouse model will enable us to create tissue specific transgenic as well as (Cre-lox) knockout mice. These tools will without any doubt lead to further exciting and relevant research in the field of cancer metastasis.

To study the functional role of Thrombospondin-2 (TSP-2), an endogenous angiogenesis inhibitor, for alteration of blood vessels during angiogenesis, we analyse the effects of recombinant TSP-2 on vascular remodelling and integrity.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Thomas Hawighorst

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Manuel Koch, Institut für Biochemie II, Medizinische Fakultät, Universität Köln

Prof. Dr. Michael Detmar, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zürich, Schweiz

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Schwerpunktprogramm Angiogenese (SSP1069), HA 2898/2-1, seit 2004

DFG, Normalverfahren, HA 2898/4-1, seit 2005

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003: „Funktionelle Analyse lymphatischer Gefäße bei der Tumorprogression“ (Hawighorst)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Wilting J, Hawighorst T, Hecht M, Christ B, Papoutsi M (2005) Development of lymphatic vessels: tumour lymphangiogenesis and lymphatic invasion. *CURR MED CHEM*, 12(26): 3043-53.

Yee KO, Streit M, Hawighorst T, Detmar M, Lawler J (2004) Expression of the type-1 repeats of thrombospondin-1 inhibits tumor growth through activation of transforming growth factor-beta. *AM J PATHOL*, 165(2): 541-52.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Hawighorst T, Die Rolle der endogenen Angiogeneseinhibitoren Thrombospondin-(TSP-1) und TSP-2 für die Karzinogenese und Metastasierung. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Viereck V, Zellbiologische Aspekte der postmenopausalen Osteoporose: Modulation der Zytokinproduktion in humanen Osteoblasten. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Gründker C, Expression und Wirkungsmechanismen der Gonadotropin-Releasing Hormon Rezeptoren (GnRH-I R / GnRH-II R) in gynäkologischen Karzinomen. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Knobel A, Dr. med., Cellular characterisation and distribution of CD34 positive cells in abnormal wound healing. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Niederkleine B, Dr. med., Raloxifen stimuliert die Produktion von Osteoprotegerin in humanen Osteoblasten. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Oppermann M, Dr. med., Intraoperative Introitussonographie bei der Kolposuspension nach Burch zur Verminderung postoperativer Komplikationen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schlottawa L, Dr. med., Stimulierung des Aktivierenden Proteins-1 und der Jun-NH2-terminalen Kinase in Endometriumkarzinomzellen durch das Analogon des Luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons Triptorelin. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schneider P, Dr. med., Totale laparoskopische Hysterektomie (TLH) mit dem neuen Gewebeversiegelungssystem (LigaSure™) in Kombination mit Vaginaltubus und Uterusmanipulator. Dissertation Universität Göttingen 2005.

von Bünaug G, Dr. med., Introitussonographie des unteren Genitaltraktes vor und nach Kolposuspension. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Böttcher B, Dr. med., Apoptoseinduktion durch zytotoxische LHRH-Analoga in Endometrium- und Ovarialkarzinomzellen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Seidlová-Wuttke D, Dr. med., Vergleich der Wirkungen von Estradiol und fünf endokrinen Disruptoren in ovariectomierten Ratten. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Ali K, Dr. med., Effects of the Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix (SB-75) on the Proliferation of Human Ovarian and Endometrial Cancer Cell lines. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Kahlert S, Dr. med., Quantitative Untersuchung der Gefäßmaturation in malignen humanen Tumoren. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Tappe J, Dr. med., PCR-Enzymimmunoassay zum Nachweis humaner Papillomviren in invasiven und in-situ-Karzinomen der Cervix uteri: Korrelation mit klinischen und prognostischen Parametern. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and Others)

Nicola Eicke, Dr. rer. nat., Expression und Wirkungsmechanismus von Gonadotropin-Releasing Hormon Type II und seines Rezeptors in humanen Ovarial- und Endometriumkarzinomen. Dissertation Göttingen 2006.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

6.–9. Februar 2003, 7. International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, B. Lunenfeld, G. Emons, Amsterdam, Niederlande

10.–13. Februar 2005, 8. International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, B. Lunenfeld, G. Emons, Salzburg, Österreich

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

PD Dr. med. Thomas Hawighorst

Young Investigator Scholarship Award, Susan G. Komen Breast cancer Foundation, 2004

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees**Prof. Dr. Emons***Editorial Boards:*

European Journal of Endocrinology

Endocrine Related Cancer

Trends in Endocrinology and Metabolism

Onkologie

International Journal of Gynecological Cancer

Gynäkologische Praxis

Funktionen in Fachgesellschaften:

Mitglied der Organkommission Ovar, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie

Mitglied der Organkommission Uterus, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie

Mitglied der Kommission Hormontoxikologie, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Stellvertretender Vorsitzender, Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (seit 9/2004)

Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (seit 6/2005)

Prof. Dr. Michelmann*Funktionen in Fachgesellschaften:*

Mitglied im Expertengremium des Forschungsverbundes „Psychosomatische Diagnostik und Beratung/Therapie bei Fertilitätsstörungen“ (BMBF-Förderschwerpunkt „Fertilitätsstörungen“)

Mitglied des Vorstands der AG Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Prof. Dr. Dr. Hinney*Funktionen in Fachgesellschaften:*

Mitglied der Arzneimittelkommission, Deutsche Ärzteschaft

Prof. Dr. Hanf*Funktionen in Fachgesellschaften:*

Mitglied der Organkommission Mamma

PD Dr. Gründker*Funktionen in Fachgesellschaften:*

Mitglied der Kommission für translationale Forschung (TraFo), Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie

Internationale wissenschaftliche Kooperationen**International Scientific Cooperations**

Y. Koch, Weizmann Institute, Rehovot, Israel

R.P. Millar, Medical Research Council, Edinburgh, Schottland

A. Nagy, Tulane University, New Orleans, USA

A.V. Schally, Tulane University, New Orleans, USA

J. Rivier, The Salk Institute, La Jolla, USA

C. Verschraegen, MD Anderson Cancer Centre, University of Texas, Houston, USA

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004: „Wechselwirkungen des GnRH-Systems mit Steroidhormon-Rezeptoren auf Signaltransduktionsebene beim Ovarialkarzinom und in der normalen Ovaroberflächenepithelzelllinie hOS“ (Hellriegel)

Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003: „Funktionelle Analyse lymphatischer Gefäße bei der Tumorprogression“ (Hawighorst)

EU-Projekt | European Research Projects

EUROSTERONE, QLRI-CT-1999-00076 EUROSTERONE, 2000-2003

Stipendiaten | Scholarship Holders

Alexandra Darmaseputra, seit 12/2004

Edmond Damvios Analau, seit 09/2005

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Aeterna Zentaris GmbH, Frankfurt

Astra Zeneca AG, Wedel

Aventis, Bad Soden am Taunus

Ferring Pharmaceuticals, Kopenhagen, Dänemark

Schutzrechte, Patente | Intellectual Property Rights

Patent Nr. EP000001559379A1, Vorrichtung zum Setzen von Markern in ein Gewebe, G. Emons, A. Huschmand-Nia, Anmeldedatum: 05.08.2004

Patent Nr. DE102004010983A1: PapCone (Vorrichtung zur Entnahme und Ausstrich von Zellen), A. Huschmand-Nia, Anmeldedatum 03.03.2004

Patent Nr. DE000010347198A1: Gefäßkatheter, A. Huschmand-Nia, Anmeldedatum: 10.10.2003

GnRH-II Antagonisten in der Therapie: C. Gründker, A.R. Günthert, G. Emons, Anmeldung in 2005

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**Specialised Research Equipment**

DNA Sequenzer