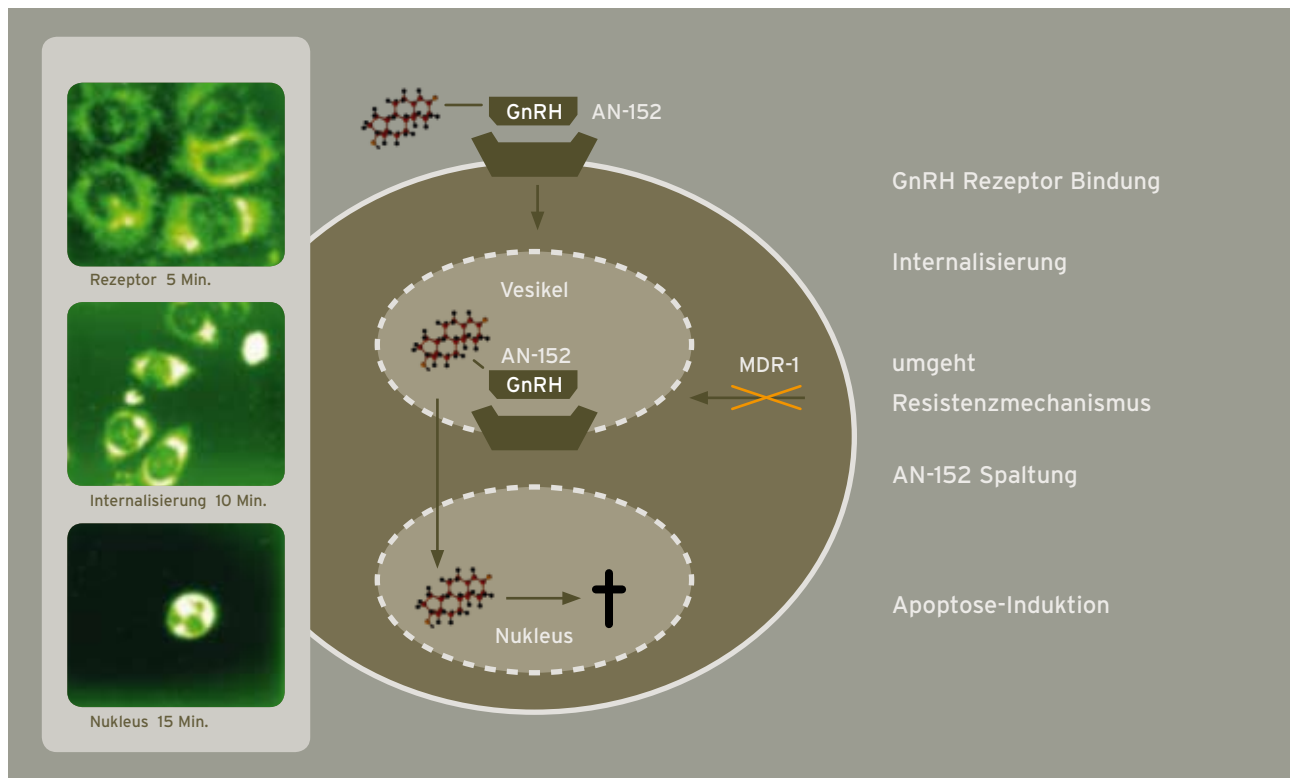


Zentrum Frauenheilkunde - Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe
 Centre for Gynaecology - Department of Gynaecology and Obstetrics



GnRH Rezeptor-vermittelte Chemotherapie

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Biologie der Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Systeme in gynäkologischen Karzinomen und im Mammakarzinom und Interaktionen mit anderen Rezeptor-Systemen
- ▷ Neue Therapiekonzepte für Endometrium-, Ovarial- und Mammakarzinome
- ▷ Mechanismen der Brustkrebsmetastasierung
- ▷ Reproduktionsmedizin und Thrombophilie in der Schwangerschaft
- ▷ Funktionelle Analyse des lymphatischen Systems in normalen und erkrankten Geweben
- ▷ Biology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Systems in Gynaecological and Breast Cancer and Interactions with other Receptor Systems
- ▷ New Therapy Concepts for Endometrial, Ovarian and Breast Cancer
- ▷ Mechanisms of Breast Cancer Metastasis
- ▷ Reproductive Medicine and Thrombophilia in Pregnancy
- ▷ Functional Analysis of Lymphatic System in Normal and Diseased Tissue



Abteilungsdirektor **Head of Department**

Prof. Dr. med. Günter Emons

Kontaktdaten **Contact**

Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6501, Fax +49-551 / 39-6585
 emons@med.uni-goettingen.de
 www.uni-frauenklinik-goettingen.de

Hochschullehrer/innen **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Emons, Günter	Prof. Dr. med.	emons@med.uni-goettingen.de	39-14912
Girgert, Rainer (bis 30.11.2007)	PD Dr. rer. nat.	rainer.girgert@med.uni-goettingen.de	-
Günthert, Andreas (bis 31.05.2007)	PD Dr. med.	aguenth2@gwdg.de	-
Gründker, Carsten	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	grundker@med.uni-goettingen.de	39-9810
Hawighorst, Thomas	PD Dr. med.	thomas.hawighorst@med.uni-goettingen.de	39-6582
Hinney, Bernd	Apl. 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
Pauer, Hans-Ulrich (bis 10.09.2006)	PD Dr. med.	hpauer@gwdg.de	-

EINLEITUNG

In der Abteilung 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 Arbeitsbereich Molekulare Gynäkologie durchgeführt wird. Hier arbeiten Naturwissenschaftler und klinisch tätige Ärzte in sehr effektiver Weise zusammen an o.g. Projekten.

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 basic research and preclinical research, performed in conceptually designed and well-equipped Division of Molecular Gynaecology. Scientific researchers work hand-in-hand with medical staff in a most effective manner.

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

Die Expression von GnRH-I und seinem Rezeptor 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-I Rezeptor negativen Zelllinie 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.

Das Antiöstrogen Tamoxifen ist die am häufigsten gebrauchte Therapie für Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom. Obwohl viele Patientinnen von Tamoxifen in der adjuvanten und der metastasierten Situation profitieren, ist die Entwicklung von Resistenzen gegen Tamoxifen ein wichtiges klinisches Problem. Die Antiöstrogen-Resistenz in Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomzellen korreliert mit einer erhöhten Aktivierung von Mediatoren der c-erbB und der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT Signalkaskaden. Um die zugrunde liegenden Resistenzmechanismen aufklären zu können, haben wir ein Modell mit den Brustkrebszelllinien MCF-7 und T47D, die wir gegen das Antiöstrogen 4OH-Tamoxifen resistent gemacht haben, entwickelt und charakterisiert. GnRH-I und GnRH-II Analoga zeigen bei diesen Zelllinien direkte antiproliferative Effekte und interagieren mit der c-erbB Signaltransduktion. Dies wird von einer Resensibilisierung dieser Zellen gegen 4OH-Tamoxifen begleitet, was nicht mit der Interaktion mit dem c-erbB Signalweg allein erklärt werden kann, da der Tyrosinkinase Hemmstoff Gefitinib keinen Effekt auf die Wirkung von 4OH-Tamoxifen in diesen Zellen zeigt. Daher haben wir untersucht, wie Analoga von GnRH-I und GnRH-II mit der Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren interagieren. Der Fokus lag dabei auf der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/AKT Signalkaskade. Um den genauen Mechanismus der Anti-Östrogenresistenz aufzuklären, wurde der Status von Schlüsselproteinen innerhalb dieser Signalkaskade wie zum Beispiel des Tumorsuppressors PTEN oder die Expression und Phosphorylierung von AKT analysiert. Wir haben zusätzliche Möglichkeiten überprüft, um die Antiöstrogenresistenz durch die Hemmung von Mediatoren der PI3K/AKT Signalkaskade zu durchbrechen. Beispiele sind die Hemmung von mTOR durch Rapamycin oder die Hemmung der AKT-Aktivierung durch Perifosin.

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

The expression of GnRH-I and its receptor as 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 have also shown 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 rather interacts 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 Triptorelin. 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.

The antiestrogen Tamoxifen is the most commonly used treatment for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. Although many patients benefit from tamoxifen in adjuvant and metastatic settings, resistance is an important clinical problem. Antiestrogen resistance in estrogen-receptor positive breast cancer cells correlates with enhanced activation of mediators of the c-erbB and the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT signaling cascade. To reveal the underlying mechanisms of resistance we developed and characterized a model with the breast cancer cell lines MCF-7 and T47D which we made resistant to the antiestrogen 4OH-Tamoxifen. Analogs of GnRH-I and GnRH-II show direct anti-proliferative effects in these cells and interact with the c-erbB signal transduction. This is accompanied by a resensitization of these cells to 4OH-Tamoxifen which cannot be explained by an interaction with the c-erbB signal transduction alone because the tyrosine kinase inhibitor Gefitinib has no effect on the action of 4OH-Tamoxifen in these cells. Therefore we have investigated how analogs of GnRH-I/II interact with the signal transduction of growth factors with a focus on the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT signaling cascade. The status of key proteins within this cascade, for example the tumor suppressor PTEN or the expression of AKT and its phosphorylation, were analyzed to reveal the exact mechanism of antiestrogen resistance. We have analyzed additional strategies to overcome antiestrogen resistance by inhibiting mediators of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT signaling cascade. Examples are the inhibition of mTOR by rapamycin or the inhibition of the activation of AKT by perifosine.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Günter Emons

PD Dr. med. Andreas R. Günthert

Prof. 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, Universitätsmedizin Göttingen, 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, GU 981/1-1, Interaktionen von Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) I und GnRH-II mit der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT und der extracellulär regulierten Kinase (ERK-1/2) Signaltransduktion in Mammakarzinomzellen mit sekundärer Antiöstrogenresistenz, 2006-2008

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Fister S, Schlotawa L, Günthert AR, Emons G, Gründker C (2008) Increase of Doxorubicin-induced apoptosis after knock-down of GnRH receptor expression in human endometrial, ovarian and breast cancer cells. *Gynecological Endocrinology* 24(1):24-29

Gründker C, Günthert AR, Emons G (2008) Hormonal Heterogeneity of Endometrial Cancer. *In Innovative Endocrinology of Cancer*, eds. Berstein LM and Santen RJ, Landes Bioscience, Austin, Texas and Springer, Berlin (Co-publisher), pp 166-188 (ISBN: 978-0-387-78817-3)

Fister S, Günthert AR, Emons G, Gründker C (2007) Gonadotropin-releasing hormone type II antagonists induce apoptotic cell death in human endometrial and ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* 67:1750-1756

Schneider F, Tomek W, Gründker C (2006) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review. *Theriogenology* 66:691-709

Eicke N, Günthert AR, Emons G, Gründker C (2006) GnRH-II agonist [D-Lys⁶]GnRH-II inhibits the EGF-induced mitogenic signal transduction in human endometrial and ovarian cancer cells. *International Journal of Oncology* 29:1223-1229

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 allein. 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 weni-

gen Nebenwirkungen. Nach erfolgreichem Abschluss der klinischen Phase I wird AN-152 seit Dezember 2007 in einer klinischen Phase II-Studie beim platinrefraktären Ovarialkarzinom und beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom geprüft.

Zwei weitere GnRH-I Rezeptor-vermittelte Therapieverfahren wurden von uns erfolgreich entwickelt: die GnRH-I Rezeptor-vermittelte Gentherapie sowie die GnRH-I Rezeptor-vermittelte Radiotherapie.

GnRH-II Antagonisten in der Tumortherapie

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 eindrucksvoll bestätigt werden. Die GnRH-II Antagonisten hemmten das Wachstum von Xenotransplantaten o.g. Tumorentitäten in Nacktmäusen hochsignifikant, ohne sichtbare Nebenwirkungen zu zeigen.

Phase II Multicentre Studien für die Behandlung metastasierender Endometriumkarzinome

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

Untersuchungen *in vitro* hatten gezeigt, 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. Die gerade abgeschlossene Phase II Studie zeigt eine gute Wirksamkeit bei minimaler Toxizität.

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 inhibits growth of GnRH-I receptor-positive tumours better than equimolar doses of cytotoxic agent doxorubicin alone. In GnRH-I receptor-negative cancers, AN-152 has no anti-tumour activity. These results provide evidence of the efficacy of targeted cytotoxic chemotherapy for tumour cells expressing GnRH-I recep-

tors. 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. After a successful phase I trial, in December 2007 a clinical phase II trial on the efficacy of AN-152 in platinum resistant ovarian cancer and in disseminated endometrial cancer was started.

Two additional GnRH-I receptor targeted therapies were successfully developed by us: the GnRH-I receptor-targeted gene therapy and the GnRH-I receptor-targeted radiotherapy.

GnRH-II antagonists in tumour therapy

GnRH-II antagonists induce apoptosis already in nanomolar concentrations. The efficacy of GnRH-II antagonists could be confirmed *in vivo*. GnRH-II antagonists reduced the growth of tumors 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, which were successfully completed.

In vitro studies had shown that the taxane Docetaxal 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 antitumor 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. The Phase II trial showed a good efficacy with negligible toxicity.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Günter Emons

Prof. Dr. rer. nat. Carsten Gründker

Kooperationen Cooperations

M. Béhé, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Freiburg

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, GR1895/4-1, Präklinische Entwicklung radioaktiv markierter LHRH-Analoga zur *in vivo*-Detektion und Therapie von LHRH Rezeptor-exprimierenden Tumoren, 2004 - 2006

Dr. Mildred Scheel Stiftung, Deutsche Krebshilfe, 106176, *In vitro* und *in vivo* Evaluierung von GnRH-II Antagonisten zur Behandlung humaner Karzinome des Endometriums, des Ovars sowie der Mamma, 2005 - 2006

Dr. Mildred Scheel Stiftung, Deutsche Krebshilfe, 107704, Fortsetzungsantrag: In vitro und in vivo Evaluierung von GnRH-II Antagonisten zur Behandlung humaner Karzinome des Endometrium, des Ovars sowie der Mamma, 2007 - 2008

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Fister S, Günthert AR, Emons G, Gründker C (2007) Gonadotropin-releasing hormone type II antagonists induce apoptotic cell death in human endometrial and ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* 67:1750-1756

Gründker C, Fister S, Emons G (2007) GnRH Rezeptor-vermittelte Tumorthherapie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 67(12):1359-1363

Kümmel S, Eggemann H, Lüftner D, Gebauer N, Bühler H, Schaller G, Schmid P, Kreienberg R, Emons G, Kriner M, Elling D, Blohmer JU, Thomas A (2007) Significant changes in circulating plasma levels of IGF1 and IGFBP3 after conventional or dose-intensified adjuvant treatment of breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *INT J BIOL MARKER*, 22(3): 186-93.

Oktay K, Sönmez M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H (2007) Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *ONCOLOGIST*, 12(9): 1055-66.

Gründker C, Günthert AR, Emons G (2006) Zielzellspezifische Chemotherapie über den GnRH-Rezeptor. *Frauenarzt* 47(7):590-592

Günthert AR, Emons G (2006) Steroidhormonrezeptor-gerichtete Therapie in der gynäkologischen Onkologie. *Gynakologe*, 39: 134-144.

Günthert AR, Ackermann S, Beckmann MW, Camara O, Kiesel L, Rensing K, Schröder W, Steiner E, Emons G, on botAGO (2006) Phase II study of weekly docetaxel in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer: AGO Uterus-4. *GYNECOL ONCOL*, 104(1): 86-90.

Hawighorst T, Emons G (2006) Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzelltumoren des Ovars. *Gynakologe*, 39: 442-448.

3. Mechanismen der Brustkrebsmetastasierung

Brustkrebs stellt mit weltweit jährlich mehr als 1.000.000 Neuerkrankungen und 370.000 Todesfällen ein großes Gesundheitsproblem dar. Das größte Problem beim primären Mammakarzinom ist dabei das aggressive metastatische Verhalten. Der Knochen ist, wie auch Lunge und Leber, einer der bevorzugten Metastasierungsorte. Obwohl die genauen molekularen Mechanismen, die dieser Vorliebe zugrunde liegen, noch aufgeklärt werden müssen, scheint es so, dass die Knochen-Mikroumgebung einzigartige biologische Merkmale besitzt, welche es zirkulierenden Tumorzellen ermöglichen, in den Knochen einzudringen, dort zu überleben, sich zu vermehren und den Knochen zu zerstören. Die Interaktionen zwischen metastatischen Mammakarzinomzellen und Knochenzellen sind für die Entwicklung und Progression von Knochenmetastasen entscheidend. Die Durchbrechung dieser Interaktionen wird es uns möglich machen Mechanismus-basierte effektive und spezifische Therapien für Knochenmetastasen zu entwickeln.

Wir haben ein Kokultursystem etabliert, bestehend aus verschiedenen mit roter Fluoreszenz stabil transfizierten Mammakarzinomzelllinien und humanen primären Osteoblasten (hOB) oder der humanen Osteoblasten-ähnlichen MG63 Osteosarkomzelllinie, um die knochengerichtete Tumorzellinvasion zu analysieren. Die Invasion der Mammakarzinomzellen wurde signifikant erhöht, wenn sie mit hOB oder MG63 Zellen kokultiviert wurden.

Dieses Modell verwenden wir um den Einfluss von verschiedenen Hormonen und Pharmaka auf die Migration und Invasion der Tumorzellen sowohl auf zellulärer als auch auf molekularer Ebene zu untersuchen.

3. Mechanisms of Breast Cancer Metastasis

Breast cancer represents a major health problem, with yearly more than 1,000,000 new cases and 370,000 deaths worldwide. The major problem in primary breast cancer is the aggressive metastatic behavior. Bone, as well as lung and liver, is one of the most preferential metastatic target sites for breast cancers. Although the precise molecular mechanisms underlying this preference need to be elucidated, it appears that the bone microenvironment possesses unique biological features that enable circulating cancer cells to infiltrate, survive, proliferate, and destroy the bone. The interaction between metastatic breast cancer cells and bone cells is critical to the development and progression of bone metastases. Disruption of this interaction will allow us to design mechanism-based effective and specific therapeutic interventions for bone metastases.

We have established a coculture system of different breast cancer cell lines stable transfected with red fluorescence and human primary osteoblasts (hOB) or MG63 human osteosarcoma cells to analyze tumor cell invasion into bone. We could show that breast cancer cell invasion was increased when cocultured with hOB or MG63.

Using this model we examine the influence of various hormones and pharmaceuticals on migration and invasion of the tumor cells on cellular as well as molecular level.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Günter Emons

Prof. Dr. rer. nat. Carsten Gründker

Kooperationen Cooperations

M. Béhé, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Freiburg

Drittmittelförderung Funding

Dr. Mildred Scheel Stiftung, Deutsche Krebshilfe, 107224, Einfluss von GnRH und seiner Analoga auf Migration, Invasion und Knochen-Metastasierung humaner Mammakarzinomzellen *in vitro* und *in vivo*, seit 2006

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schubert A, Schulz H, Emons G, Gründker C (2008) Expression of OPG and RANKL in HCC70 breast cancer cells and effects of GnRH treatment on RANKL expression. *Gynecological Endocrinology* 24(6):331-338

von Alten J, Fister S, Schulz H, Viereck V, Frosch KH, Emons G, Gründker C (2006) GnRH analogs reduce invasiveness of human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment* 100:13-21

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 Ko-

agulationssystem und der Nachweis von Autoimmunkrankheiten (Kooperation mit der Abteilung Immunologie) sehr wichtig. Wenn es bei wiederholten Misserfolgen nach Embryoübertragung 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 Plazenta-gefäßbettes 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. Desweiteren 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 diagnosis and therapy in couples with habitual miscarriages. In cooperation with the Institute of Anatomy and the German Primate Center, 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 failures 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 physiologically tends to a 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 fetal loss. On the other hand, some studies did not observe a significant association. For the Factor V Leiden mutation, a significant influence of the fetal 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 does 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

PD Dr. med. Hans-Ulrich Pauer

Kooperationen Cooperations

Dr. P. Burfeind, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. W. Engel, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

PD Dr. B. Hemmerlein, Zentrum Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

PD Dr. T. Legler, Abteilung Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Dr. P. Nayudu, Dt. Primatenzentrum, Göttingen

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

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

Dr. P. Schwartz, Abteilung Anatomie und Embryologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

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

Drittmittelförderung Funding

DFG Normalverfahren, Mi 202/6-1, Interaktionen von Spermatozoen mit Leukozyten und Epithelzellen im Uterus von Rind und Schwein, 2004 - 2006

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Ledig S, Röpke A, Haeusler G, Hinney B, Wieacker P (2008) BMP15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure. *AM J OBSTET GYNECOL*, 198(1): 84.e1-5.

Rosenbusch B, Schneider M, Michelmann HW (2008) Human oocyte chromosome analysis: complicated cases and major pitfalls. *J GENET*, 87(2): 147-53.

Michelmann HW, Rath D, Töpfer-Petersen E, Schwartz P (2007) Structural and functional events on the porcine zona pellucida during maturation, fertilization and embryonic development: a scanning electron microscopy analysis. *REPROD DOMEST ANIM*, 42(6): 594-602.

Boehm D, Laccone F, Burfeind P, Herold S, Schubert C, Zoll B, Männer J, Pauer HU, Bartels I (2006) Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q. *PRENATAL DIAGN*, 26(3): 286-90.

Fritzsche H, Michelmann HW, Siebzehrübl E, Schmedemann RKA (2006) Interactions between oocyte and surrounding cumulus cells influence the results of assisted reproduction. *J Reproduktionsmed u Endokrin*, 3(6): 373-378.

Kleinschmitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, Renné C, Gailani D, Nieswandt B, Renné T (2006) Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J EXP MED*, 203(3): 513-8.

Michelmann HW, Nayudu P (2006) Cryopreservation of human embryos. *Cell Tissue Bank*, 7(2): 135-41.

Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW, Lee JH, Rathsack K, Drusenheimer N, Dev A, Wulf G, Ehrmann IE, Elliott DJ, Okpanyi V, Zechner U, Haaf T, Meinhardt A, Engel W (2006) In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *DEV CELL*, 11(1): 125-32.

Rath D, Töpfer-Petersen E, Michelmann HW, Schwartz P, von Witzendorff D, Ebeling S, Ekhlasi-Hundrieser M, Piehler E, Petrunkina A, Romar R (2006) Structural, biochemical and functional aspects of sperm-oocyte interactions in pigs. *Soc Reprod Fertil Suppl*, 62: 317-30.

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, gewebespezifische 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 the Lymphatic System in Normal and Diseased Tissues**

Although the lymphatic vasculature plays an important role in the metastatic spread of malignant tumors, 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. Besides gaining 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- in 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, Normalverfahren, HA 2898/4-1, Biologische Funktion und zugrundeliegende Wirkmechanismen des endogenen Angiogeneseinhibitors Thrombospondin-2 bei der Entwicklung und Progression von Tumoren, 2004 - 2006

DFG, Normalverfahren, HA 2898/4-2, Fortsetzungsantrag: Biologische Funktion und zugrundeliegende Wirkmechanismen des endogenen Angiogeneseinhibitors Thrombospondin-2 bei der Entwicklung und Progression von Tumoren, 2006 - 2007

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hawighorst T, Hussein F, Stein W, Gründker C, Emons G (2008) Anti-Angiogenese: Von der präklinischen Forschung zur klinischen Anwendung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 68(4):397-403

Wiltling J, Hawighorst T, Hecht M, Christ B, Papoutsis 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**

Günther A, Neue Ansätze zur Therapie gynäkologischer Malignome mit Expression von Rezeptoren für Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH). Habilitation Universität Göttingen 2006.

Pauer HU, Klinische Untersuchung und molekulare Charakterisierung der FXII-Defizienz unter besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaft. Habilitation Universität Göttingen 2006.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)**Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)**

Hallermann G, Dr. med., Die Expression der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Rezeptoren beim Ovarialkarzinom und ihre prognostische Relevanz. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Ketscher C, Dr. med., Vergleich von Dopplersonographie und Kernspintomographie in der Dignitätsbeurteilung bei Mammatumoren in Relation mit der Tumorneoangiogenese als kleinstem fassbaren Parameter der Durchblutungssituation bei Mammaläsionen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Kociszewski J, Dr. med., „Tape Functionality“ Einfluss von Lage und Verformbarkeit des Bandes auf das postoperative Outcome nach Tension-free Vaginal Tape (TVT)-Implantation. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Opiela A, Dr. med., Inhibition der EGF (Epidermal Growth Factor)-induzierten Signaltransduktion und Resensibilisierung Tamoxifen-resistenter Mammakarzinomzellen durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-I (GnRH-I) und GnRH-II-Analoga. Dissertation Universität Göttingen 2008.

von Alten J, Dr. med., Einfluss von GnRH und seinen Analoga auf die Migration und Invasion humaner Mammakarzinomzellen in der Kokultur mit humanen Osteoblasten oder der osteoblastenähnlichen Zelllinie MG 63. Dissertation Universität Göttingen 2008.

von der Heide S, Dr. med., Klinische Studie über den Einfluss niederfrequenter Schwingungen mittels Galileo 2000 in Kombination mit Physiotherapie zur Behandlung der weiblichen Belastungsinkontinenz. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Harms L, Dr. med., Bedeutung der Trichterbildung der Urethra vor und nach Tension-free Vaginal Tape (TVT)-Operation. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Kairies B, Dr. med., Wirkung von Gonadotropin-Releasing-Hormon II (GnRH-II) auf Proliferation und Hormonrezeptorexpression in humanen Endometriumkarzinomzelllinien. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Oppermann M, Dr. med., Intraoperative Introitussonographie bei der Kolposuspension nach Burch zur Verminderung postoperativer Komplikationen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)**Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)**

Fister S, Dr. rer. nat., Induktion von Apoptose in gynäkologischen Karzinomen in vitro und in vivo durch Antagonisten des Gonadotropin-Releasing Hormons Typ II. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hussein F, Dr. rer. nat., Untersuchungen zur antiangiogenen Aktivität des matrizellulären Proteins Thrombospondin-2. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Hahmann C, Dr. rer. nat., Cellular Interactions of the Lymphatic Vasculature: Functional Analysis of the Lymphatic Vessel Hyaluronan Receptor-1 in Tumor Growth and Progression. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2007.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

07.09. - 09.09.2007, 123. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, G. Emons, Göttingen

10.02. - 12.02.2008, 9. International Symposium on GnRH - The Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Cancer and Reproduction, Berlin, B. Lunenfeld, G. Emons, Berlin

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

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

PD Dr. Hawighorst*Funktionen in Fachgesellschaften:*

Schriftführer und Pressereferent der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)

Mitglied der Kommission für translationale Forschung (TraFo), AGO

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

Mitglied der Arzneimittelkommission, Deutsche Ärzteschaft

Prof. 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 Center, University of Texas, Houston, USA

Stipendiaten Scholarship Holders

Alexandra Darmaseputra, seit 12/2004

Edmond Damvros Analau, seit 09/2005

Romida Silalahi, seit 12/2006

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. EP000001909814A1, Verfahren zur Induktion und Verstärkung der Apoptose in Tumorzellen: C. Gründker, A.R. Günther, G. Emons, Anmeldung am 20.07.2006, Veröffentlichungsdatum: 16.04.2008