

Prof. Dr. med. Johannes Dietl
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-25251
Fax: 0931/201-25406
E-mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de
www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Arnd Hönig
Tel.: 0931/201-25253

Aufgaben und Struktur

Die Frauenklinik (84 Planbetten, 33 Ärzte, 102 Schwestern, 14,5 Hebammen, 6 MTAs) verfügt über zwei geburtshilfliche und drei gynäkologische Stationen, einen Kreißsaal mit 5 Entbindungszimmern und ein Perinatalzentrum Level I mit sechs neonatologischen Beatmungsplätzen, drei Operationssälen nach modernstem Standard, einen Sectio-OP, eine Einheit für „Intermediate Care“, gynäkologische Poliklinik und Schwangerenambulanz, Spezialsprechstunden für onkologische Nachsorge, Brusterkrankungen, Dysplasien der Zervix, Kinder- und Jugendgynäkologie, Urogynäkologie, Hormon- und Kinderwunschbehandlung, pränatale Diagnostik. Sie verfügt über Laboratorien für Endokrinologie, Zytologie, Reproduktionsmedizin mit Andrologie und Forschung. Angeschlossen ist die Staatliche Berufsfachschule für Hebammen. In der Frauenklinik befinden sich außerdem Dependancen der Klinik für Strahlentherapie (externe Radiatio; Brachytherapie) und des Instituts für Röntgendiagnostik (Mammographie, Vakuumbiopsie), sowie der Klinik für Anästhesiologie (Schmerzambulanz). Pro Jahr erfolgen ca. 2.500 operative Eingriffe, ca. 1.600 Entbindungen, ca. 5500 DRG-Aufnahmen, ca. 25.000 ambulante Behandlungen (davon ca. 3500 Chemotherapien). Schwerpunkte der Klinik sind: Die interdisziplinäre Therapie gynäkologischer Tumoren einschließlich der Mamma (Zertifiziertes Brustzentrum), das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die Behandlung von Deszensus und Harninkontinenz, Betreuung von Risikoschwanger-schaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

Nachwuchsforschungsgruppe „Tumour progression and immune escape“
(J. Wischhusen, S. Häusler, A. Chandran,

M. Junker, A. Seida, V. Bruttel, I. Montalbàn del Barrio, K. Becker, I. Vögele, F. Grän, B. Fischer, E. Horn)

Die Nachwuchsforschungsgruppe untersucht Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem während unterschiedlicher Phasen der Tumorprogression (siehe Abbildung).

Schwerpunkte des Forschungsinteresses liegen auf

- der immunologischen Charakterisierung Tumor-initiiierender Zellen.

Zu Beginn der Tumor- oder Metastasenbildung ist das Tumormikromilieu noch nicht etabliert. Somit sind genetisch veränderte Tumorzellen initial besonders exponiert gegenüber der extrinsischen Tumorsuppressorfunktion des Immunsystems. Daher postulieren wir, dass sich eine Tumor-initiiierende Zelle nur dann der Zerstörung durch das Immunsystem entziehen kann, wenn sie eine besonders geringe Expression immunogener Strukturen aufweist. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass

- a) Tumor-initiiierende Zellen selektiv den zytotoxischen Effekten einer HER2-spezifischen Tumor-/Immuntherapie entkommen,
 - b) partiell differenzierte Tumorzellen unter immunologischem Selektionsdruck in „Tumorstammzellen“ de-differenzieren und sich so der Immunantwort entziehen.
- Immunevasionsmechanismen in fortgeschrittenen Tumoren, in denen lösliche Faktoren des Tumormikromilieus
 - a) Effektorfunktionen der angeborenen und erworbenen Immunität unterdrücken und
 - b) stammzellähnliche Eigenschaften Tumor-initiiierender Zellen erhalten bzw. induzieren.

Beide Effekte werden sowohl von Mitgliedern der TGF- β Superfamilie als auch von MIF bewirkt, sodass sich diese Zytokine als Zielstrukturen für eine neue therapeutische Ansätze anbieten. Entsprechende Inhibitoren werden derzeit *in vivo* getestet. Ein weiterer pharmakologischer Angriffspunkt liegt in der Hemmung von Ectonucleotidasen, die immunstimulatorisches ATP (das von nekrotischen Tumorzellen freigesetzt wird) zu immunosuppressivem Adenosin abbauen. - diagnostische Nutzbarkeit tumorabhängig induzierter miRNA-Muster in Blutlymphozyten.

Wir konnten bereits zeigen, dass Ovarialkarzinome spezifische Spuren im peripheren

Blut von betroffenen Patientinnen hinterlassen. Ein erheblicher Teil der Information ist in der zellulären Fraktion des Blutes codiert. Daher spricht vieles dafür, dass die spezifischen miRNA-Muster auf Tumor-Wirt Interaktionen zurückgehen – und diese erfolgen schon lange bevor sich eine Krebserkrankung klinisch manifestiert. Da zudem 14 unterschiedliche Erkrankungen mit jeweils eigenen krankheitsspezifischen Mustern assoziiert sind, sollen die initialen grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen genutzt werden, um darauf aufbauend einen diagnostischen Test zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms zu entwickeln.

Die Nachwuchsforschungsgruppe wird von der DGF, IZKF, Graduate School of Life Sciences, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, BMBF, und andere gefördert.

Untersuchung der Bedeutung und Funktion von Thrombopoietin in der Deizidua der Frühschwangerschaft

(S. Segerer, U. Kämmerer, J. Dietl)

Im Rahmen des „Erstantragstellerprogramms“ des IZKF Würzburg wird ein Projekt zur Rolle des Thrombopoietins in der Frühschwangerschaft gefördert. Ziel unseres Forschungsprojektes ist eine nähere Untersuchung der Bedeutung und Funktion von TPO in humaner Deizidua. Von den Ergebnissen erwarten wir uns ein besseres Verständnis der Regulation der physiologischen Plazentation. Durch den Nachweis einer möglichen immunmodulatorischen Wirkung von TPO erhoffen wir uns weitere Erkenntnisse darüber, wie die Etablierung eines tolerogenen Milieus gegenüber dem semiallogen Feten ermöglicht wird und somit mögliche Abstoßungsreaktionen (Aborte) verhindert werden.

Im Rahmen einer klinischen Forschungsgruppe (Das „Tumormikromilieu“, KFO 124) der DFG wird ferner die Plazentation als Modellsystem für Tumoren untersucht. Im TP4 der KFO124 wird die Interaktion der invasiven fetalen Trophoblasten mit mütterlichen Immunzellen des Uterus untersucht. Hierzu werden einerseits die Immunzellen in ihrer Funktion (vor allem unter dem Einfluss schwangerschaftsspezifischer Mediatoren) charakterisiert, andererseits die Trophoblasten hinsichtlich ihrer tumorähnlichen Attribute (mit derzeitigem Fokus auf Metalloproteinasen).

Untersuchungen zur Funktion und Prognostik von LASP bei der Metastasierung von Brust- und Ovarialkarzinom

(A. Hönig, M. Kapp, U. Kämmerer)

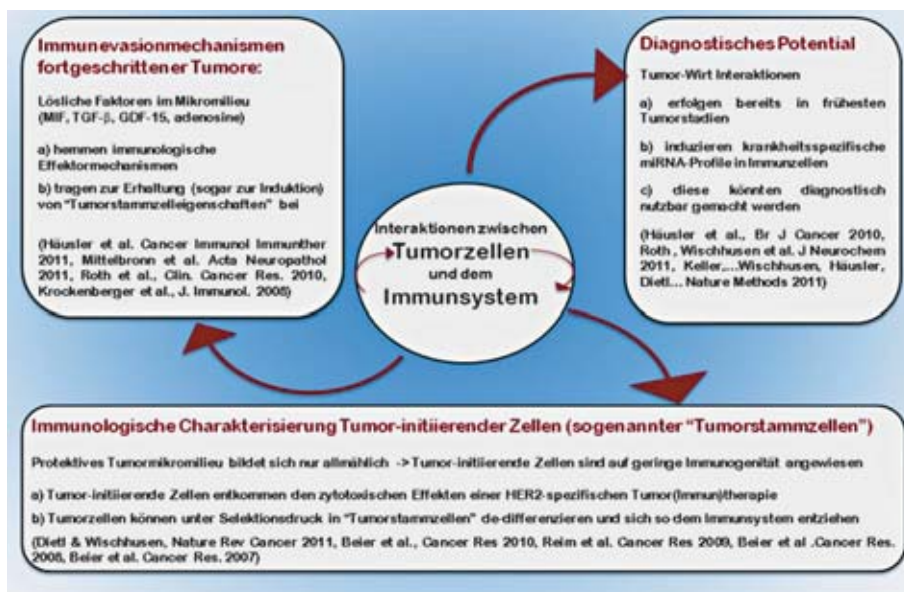


Abb. 1: Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem.

LIM und SH3 Domain Protein (LASP) ist ein Aktin-bindendes Zytoskelettprotein, das an der Migration von Zellen beteiligt ist. In einer Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie (E. Butt) wird die Expression von LASP mit der auftretenden Metastasierung bei Brustkrebspatientinnen korreliert, um eine mögliche Bedeutung des Proteins für den Tumorverlauf zu klären. Das Projekt wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert (Nr. 107706).

Neue GnRH-Antagonisten in der Therapie gynäkologischer Malignome und dem tripelnegativen Mammakarzinom (J. Engel, A. Höning)

GnRH scheint für eine Reihe von Tumoren als lokaler Wachstumsfaktor zu fungieren. GnRH-Antagonisten zeigen in vitro und in vivo Wirksamkeit, wobei es zurzeit noch unklar ist, ob diese Wirkungen über atypische GnRH I - oder GnRH II-Rezeptoren vermittelt werden. „Peptidomimetics“-GnRH Antagonisten, deren Vorteil in der oralen Wirksamkeit liegt, stellen eine neue Substanzklasse dar. Mit Hilfe von *in vitro* Tumormodellen des Endometrium-, Ovarial- und des tripelnegativen Mammakarzinoms wird die Wirkung dieser neuen nicht-peptidischen GnRH-Antagonisten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkmechanismen untersucht. Das Projekt wird von der DFG gefördert (GZ HO 4552/2-1).

Der AKT-Signaltransduktionsweg als therapeutisches Target in gynäkologischen Malignomen und dem Mammakarzinom (J. Engel, A. Höning)

Der AKT-Signaltransduktionsweg ist in einer Vielzahl von Tumoren überaktiviert und nimmt durch Steuerung so verschiedener Prozesse wie der Zellproliferation, der Apoptose- und Chemotherapieresistenz sowie des Zellmetabolismus eine Schlüsselrolle bei der malignen Transformation ein. Somit sind Relaisstationen dieses Stoffwechselweges wie AKT und PI3K hochinteressante therapeutische Targets in der molekularen Onkologie. In Endometriumkarzinomen ist AKT beispielsweise durch Deletion des funktionellen Gegenspielers PTEN überaktiviert und auch im Ovarialkarzinom ist die AKT-Überexpression mit einer Platinresistenz assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass der AKT-Inhibitor Perifosin in *in vitro* Modellen von Endometrium- und Ovarialkarzinomen Antitumoraktivität zeigt und zum Teil in Kombination zu Chemotherapeutika additiv wirkt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ab Januar 2010 von der IZKF ein Projekt gefördert, welches auf die Untersuchung des AKT Signaltransduktionsweges im Ovarialkarzinom mit besonderer Berücksichtigung der immunmodulatorischen Wirkung abzielt (B-131-N).

Molekulare Analyse der Gameteninteraktion und der Einfluss von uropathogenen Infektionserregern auf die Fertilität (C. Rennemeier, C. Albert)

Unfruchtbarkeit geht häufig mit dem Nachweis verschiedener uropathogener Infektionserreger einher. Die dafür zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind allerdings noch weitgehend unerforscht, auch einem möglichen direkten Einfluss von kom-

mensalen oder uropathogenen Mikroorganismen auf humane Gameten wurde bisher wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Da viele Mikroorganismen verschiedene Signalmoleküle in z.T. hohen Konzentrationen sekretieren, sollte die Frage geklärt werden, ob diese Moleküle einen negativen Einfluss auf humane Gameten haben. Wir konnten zeigen, dass Signalmoleküle der opportunistisch humanpathogenen Mikroorganismen *Candida albicans* und *Pseudomonas aeruginosa* einen schädigenden Einfluss auf verschiedene Funktionen humaner Spermien haben. Darüberhinaus haben wir ein Projekt begonnen in dem die Interaktion von Dendritischen Zellen (DCs) mit humanen Spermatozoen beschrieben und der Einfluss von Seminalplasma auf diese Interaktion aufgeklärt werden soll. Das Projekt wird vom IZKF gefördert (A 125).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dietl J, Wischhusen J. (2011) The forgotten fallopian tube. *Nature Rev Cancer* 11:227.

Häusler SF, Montalbán Del Barrio I, Strohschein J, Chandran PA, Engel JB, Höning A, Ossadnik M, Horn E, Fischer B, Krockenberger M, Heuer S, Seida AA, Juncker M, Kneitz H, Kloor D, Klotz KN, Dietl J, Wischhusen J. (2011) Ectonucleotidases CD39 and CD73 on OvCA cells are potent adenosine-generating enzymes responsible for adenosine receptor 2A-dependent suppression of T cell function and NK cell cytotoxicity. *Cancer Immunol Immunother* 60:1405-1418.

Keller, A., P. Leidinger, A. Bauer, A. Elsharawy, J. Haas, C. Backes, A. Wendschlag, N. Giese, C. Tjaden, K. Ott, J. Werner, T. Hackert, K. Ruprecht, H. Huwer, J. Huebers, G. Jacobs, P. Rosenstiel, H. Dommisch, A. Schaefer, J. Müller-Quernheim, B. Wullich, B. Keck, N. Graf, J. Reichrath, B. Vogel, A. Nebel, S.U. Jäger, P. Staehler, I. Amarantos, P. Boisguerin, C. Staehler, M. Beier, M. Scheffler, M.W. Büchler, J. Wischhusen, S.F. Häusler, J. Dietl, S. Hofmann, H.P. Lenhof, S. Schreiber, H.A. Katus, W. Rottbauer, B. Meder, J.D. Hoheisel, A. Franke, E. Meese. (2011) Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat Methods* 8:841-843.

Rennemeier C, Schwab M, Lermann U, Albert C, Kämmerer U, Frambach T, Morschhäuser J, Dietl J, Staib P. (2011) Seminal plasma protects human spermatozoa and pathogenic yeasts from capture by dendritic cells. *Hum Reprod* 26:987-999.

S. E. Segerer, L. Rieger, Y. Dombrowski, J. Dietl und U. Kämmerer (2012) MIC-1, a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod* 27:200-9.