



## **Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Abteilung Frauenheilkunde**

**Direktor:** Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum

**Adresse:** Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Abteilung Frauenheilkunde  
Bachstraße 18  
07743 Jena  
E-Mail: [ingo.runnebaum@med.uni-jena.de](mailto:ingo.runnebaum@med.uni-jena.de)  
Internet: <http://www2.uni-jena.de/ufk/>

### **Forschungsprojekte**

**Forschungsthema:**

**Stellenwert des HPV-DNA Nachweises in der  
Krebsvorsorge**

***Projektleiter/in:*** Prof. Dr. Matthias Dürst, Dr. Heike Hoyer, Prof. Dr. Achim Schneider

***Mitarbeiter/innen:*** Dr. Cornelia Scheungraber, Karin Teller, Christiane Greinke

***Schlagwörter:*** Zervixkarzinom, Vorsorge, HPV, molekulare Nachweisverfahren, verlängerte Untersuchungsintervalle

***Kurzbeschreibung:*** Durch den Nachweis von Papillomavirus (HPV) DNA im Zellabstrich konnten im Vergleich zum Pap-Test signifikant mehr Frauen mit Krebsvorstufen (CIN2 und CIN3) identifiziert werden. Im prospektiven Teil dieser Studie haben nur 1,1% der Frauen deren Ausgangsbefund HPV-DNA negativ war im Verlauf von 5 Jahren eine Präkanzerose entwickelten. Bei Frauen mit einem negativen Pap-Test hingegen waren es 3,8%. Durch eine Kombination von Pap- und HPV-Test könnten die Vorsorgeintervalle verlängert werden.

***Förderung durch /***

***Kennziffer:*** DFG Schn294/6-4

***Laufzeit:*** 2001-2004

**Forschungsthema:**

**Genetische Basis gynäkologischer Tumore: Validierung  
und funktionelle Analyse**

***Projektleiter/in:*** Prof. Dr. Matthias Dürst



*Mitarbeiter/innen:* Susanne Grube, Lars Jansen

*Schlagwörter:* Mammakarzinom, Genexpressionsprofile, Tumor-assoziierte Gene

*Kurzbeschreibung:* In vorangegangenen in silico Analysen sind über 600 Gene identifiziert worden, die mit gynäkologischen Tumoren assoziiert sind. Ausschlaggebend hierfür waren Unterschiede in der Expression der einzelnen Gene im Tumorgewebe im Vergleich zum entsprechenden Normalgewebe. Diese differenzielle Expression wurde für 25 Gene durch verschiedene Techniken (RNA-RNA in situ-Hybridisierung, qRT-PCR, reverse dot-blot) an Biopsiematerial validiert. Für die sechs aussichtreichen Gene wurden funktionelle Analyse durchgeführt, um ihre Rolle in der Karzinogenese zu untersuchen.

*Förderung durch /*

*Kennziffer:* BMBF 01KW9946

*Laufzeit:* 2000-2004

Forschungsthema:

**Entwicklung einer multivalenten therapeutischen HPV16 and HPV 18 spezifischen Vakzine**

*Projektleiter/in:* Dr. Andreas M. Kaufmann/Dr. Peter Öhlschläger

*Mitarbeiter/innen:* Stefan Heymel, Mandy Pierau

*Schlagwörter:* Therapeutischer Impfstoff, HPV-induzierte Erkrankungen

*Kurzbeschreibung:* Das Projekt befasst sich mit der Entwicklung eines immuntherapeutischen Verfahrens auf Basis einer multivalenten DNA-Vakzine für die Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinome und Präkanzerosen. Das bereits existierende und für eine erste klinische Studie der Phase I vorgesehene artifizielle HPV-16 E7SH Gen soll um die neu rearrangierten ("geschuffelten") Gene HPV-16 E6SH, HPV-18 E6SH und HVP-18 E7SH ergänzt und in präklinischen Tests evaluiert werden.

*Förderung durch /*



*Kennziffer:* DFG KA 2263/1-1  
*Laufzeit:* 2004-2006

<u>Forschungsthema:</u>	<b>Identifizierung von prognostisch relevanten genetischen Veränderungen während der frühen Genese des Zervixkarzinoms mit einem speziellen Multicolor-FISH-Verfahren (SKY-FISH) an Metaphasepräparaten</b>
-------------------------	---

*Projektleiter/in:* Dr. Claudia Backsch  
*Mitarbeiter/innen:* Birgit Meyer  
*Schlagwörter:* Chromosomale Veränderungen, SKY-FISH, Zervixkarzinom, Präkanzerosen  
*Kurzbeschreibung:* Das Zervixkarzinom geht in der Regel aus Präkanzerosen (CIN) hervor. Mit zunehmendem Grad der Neoplasie vergrößert sich einerseits die Zahl der undifferenzierten Zellen des Epithels, andererseits wird eine erhöhte Zahl an genetischen Veränderungen beobachtet. Ziel ist die Identifizierung chromosomaler Aberrationen, die für die Progression von Präkanzerosen charakteristisch sind und dadurch von prognostischer Bedeutung sein könnten.

*Förderung durch /*  
*Kennziffer:* IZKF TP 3.5  
*Laufzeit:* 2001-2004

<u>Forschungsthema:</u>	<b>Bestimmung der lokalen und systemischen zellulären Immunantwort zur Prognosedifferenzierung bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien</b>
-------------------------	--

*Projektleiter/in:* Dr. Andreas M. Kaufmann  
*Mitarbeiter/innen:* Manuela Schinz  
*Schlagwörter:* HPV-induzierte Präkanzerosen, Immunantwort, Prognosedifferenzierung  
*Kurzbeschreibung:* Infektion und Progression einer HPV Infektion werden durch das Immunsystem kontrolliert. Eine lokale Immunreaktion könnte entscheidend für den Verlauf (Persistenz, Progression, Regression) einer HPV Infektion sein. In dieser Studie werden



aus Biopsien und Abstrichen (1) der HPV-Typ bestimmt, (2) T-Zellen isoliert und deren Spezifität für HPV Antigene bestimmt und (3) der Haplotyp des Patienten bestimmt. Das Vorhandensein einer HPV spezifischen T-Zellantwort wird mit der Entwicklung der Läsion korreliert, um den Prognosefaktor „Immunreaktion gegen HPV Antigene“ zu definieren.

*Förderung durch /*

*Kennziffer:* IZKF TP 3.9

*Laufzeit:* 2001-2004

Forschungsthema:

**Funktion des Coxsackie Adenovirus Rezeptors in der Tumorprogression gynäkologischer Karzinome**

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. I.B. Runnebaum

*Mitarbeiter/innen:* Prof. Dürst, Dr. Backsch

*Schlagwörter:* Coxsackie Adenovirus, gynäkologische Tumore

*Kurzbeschreibung:* Der Coxsackie und Adenovirus Rezeptor (CAR) ist der primäre Zellrezeptor für Adenoviren. Wir haben gezeigt, dass CAR in Zervix- und Ovarialkarzinomzellen ein Zelladhäsionsprotein ist. Dementsprechend hat das Vorhaben folgende Inhalte:

1. Charakterisierung der CAR Expression an primären und metastatischen Mammakarzinomen
2. Charakterisierung der transkriptionellen Regulation von CAR
3. Identifizierung der von CAR vermittelten zellphysiologischen Veränderungen bezüglich Zellzyklus und Apoptose.

Diese Erkenntnisse sollen zur Aufklärung der Rolle von CAR in der Tumorprogression und Metastasierung beitragen.

*Förderung durch /*

*Kennziffer:* DFG RU 476/8-1

*Laufzeit:* 2005-2007

Forschungsthema:

**Untersuchung des Funktionsverlustes von Genen als Merkmal für HPV- induzierte Immortalität**

*Projektleiter/in:* Dr. Claudia Backsch



*Mitarbeiter/innen:* Melanie Liesenfeld, Katharina Motzke, Lars Jansen  
*Schlagwörter:* Zervixkarzinom, HPV-induzierte Präkanzerosen, Prognosemarker, chromosomale Aberrationen  
*Kurzbeschreibung:* An der Entstehung des Zervixkarzinoms sind ursächlich die human-pathogenen Papillomaviren (HPV) Typ 16 und 18 (high risk (HR)-Typen) beteiligt. Im Ergebnis verschiedener Versuchsansätze konnte gezeigt werden, dass Verluste bestimmter Regionen auf Chromosom 4 und/oder 10 im Immortalisierungsprozess bedeutsam sind. Ziel ist es, genetische Marker zu finden, die eine prognostische Aussage von HPV-induzierten Präkanzerosen erlauben.  
*Förderung durch / Kennziffer:* DFG BA 2890/1-1  
*Laufzeit:* 2005-2007

Forschungsthema:

**Tumorimmunität und immune escape als prognostischer Faktor bei Zervixkarzinompatientinnen**

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. Matthias Dürst  
*Mitarbeiter/innen:* Bruno Kolterer, Sonja Wiedekind, Melanie Liesenfeld  
*Schlagwörter:* Immunantwort, HPV-induzierte Präkanzerosen, Zervixkarzinom  
*Kurzbeschreibung:* Tumorzellen präsentieren tumorspezifische oder -assoziierte Antigene. Beim Zervixkarzinom sind das neben den Antigenen der humanen Papillomaviren auch zelluläre Selbstantigene. Persistierende und progredierende Infektionen zeigen häufig Mechanismen des „immune escape“. Der Verlust an Immunogenität steht einer erfolgreichen Immuntherapie entgegen. Mittels Expressionsanalyse werden immunologische Parameter aus Tumorbiopsien und zirkulierenden Tumorzellen bestimmt und mit dem Krankheitsverlauf korreliert. Ziel ist die Prognosestellung für einen sinnvollen Einschluss in immuntherapeutische Studien.  
*Förderung durch / Kennziffer:* IZKF, TP3.5



*Laufzeit:* 2004-2007

**Forschungsthema: Smart HEALTH – Entwicklung innovativer diagnostischer Verfahren und ihre klinische Anwendung**

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. Matthias Dürst  
*Mitarbeiter/innen:* Sebastian Hölters, Lars Jansen  
*Schlagwörter:* Zervixkarzinom, HPV-induzierte Präkanzerosen, Proteinmarker, Sandwich-ELISA  
*Kurzbeschreibung:* Zervixkarzinome und deren Präkanzerosen können mit Hilfe des HPV-DNA Tests mit einer hohen Sensitivität nachgewiesen werden. Der Test weist jedoch auch HPV-Infektionen nach, die klinisch unbedeutsam sind. Inzwischen sind einige Gene identifiziert deren Überexpression mit Progression korreliert. In diesem Projekt wird ein Sandwich-ELISA entwickelt mit dem die Tumor-assoziierten Proteine in Zellabstrichen der Zervix nachgewiesen werden können.  
*Förderung durch /*  
*Kennziffer:* EU-Projekt 016817  
*Laufzeit:* 2005-2008

**Forschungsthema: Prospektive klinische Multizenterstudie zur Detektion der Sentinellymphknoten**

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. A. Schneider, PD. Dr. Altgassen, Prof. Dr. M. Dürst  
*Mitarbeiter/innen:* Antje Brandstädt, Christiane Greinke, Lars Jansen, Jana Ziegler  
*Schlagwörter:* Zervixkarzinom, Sentinellymphknoten, HPV-mRNA, Prognosemarker  
*Kurzbeschreibung:* Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ist der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor. In dieser multizentrischen Studie wird das Sentinelkonzept für Patientinnen mit Zervixkarzinom evaluiert. Als Vorteil des Sentinelkonzepts wird die hohe diagnostische Sensitivität bei geringerer Morbidität diskutiert. Im prospektiven Teil der Studie wird die prognostische Bedeutung von HPV-mRNA in Patientinnen,



deren Lymphknoten histopathologisch unauffällig sind, untersucht. Hierbei dient HPV-mRNA als molekularer Marker für den Nachweis von okkulten Tumorzellen in den Lymphknoten.

*Förderung durch /*

*Kennziffer:* 70-3008-Schn 5 / Deutsche Krebshilfe

*Laufzeit:* 2003-2009

### weitere Projekte

Forschungsthema:

1. Nukleinsäurebasierte Einzelzelldiagnostik durch Mikrodurchfluss-in-situ-PCR
2. Tumorimmunität und immune escape als prognostischer Faktor bei Zervixkarzinompatientinnen

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. Matthias Dürst, Dr. Andreas M. Kaufmann

Forschungsthema:

1. Interferon alpha 2b zur topischen Behandlung von leichtgradigen zervikalen Dysplasien Einzel-Zell-Identifikation und Einzel-Zell-Genexpressionsdiagnostik durch in situ RT-PCR in Mikrodurchflussreaktoren (Zellex)

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. Matthias Dürst

### Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

**Altgassen C, Michels W, Schneider A**

Learning laparoscopic-assisted hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 104 (2004) 2, 308-13

**Himmelfarb M, Klopocki E, Grube S, Staub E, Klamann I, Hinzmann B, Kristiansen G, Rosenthal A, Dürst M, Dahl E**

ITIH5, a novel member of the inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family is down-regulated in breast cancer. *Cancer Letters.* 204 (2004), 69-77

**Köhler C, Hasenbein K, Klemm P, Tozzi R, Michels W, Schneider A**

Laparoscopic coagulation of the uterine blood supply in laparoscopic-assisted hysterectomy is associated with less blood loss. *Eur J Gynecol Oncol.* 25 (2004) 4, 453-6

**Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A**

Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology centre: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol.* 95 (2004) 1, 52-61



**Narayan G, Arias-Pulido H, Nandula S.V, Basso K, Sugirtharaj DD, Vargas H, Mansukhani M, Villella J, Meyer L, Schneider A, Gissmann L, Dürst M, Pothuri B, Murty VVS**

Promoter hypermethylation of FANCF: disruption of Fanconi Anemia-BRCA pathway in cervical cancer. *Cancer Res.* 64 (2004), 2994-2997

**Rao PH, Pulido HA, Lu XY, Harris CP, Vargas H, Zhang FF, Narayan G, Schneider A, Terry MB, Murty VV**

Chromosomal amplifications, 3q gain and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. *BMC Cancer.* 4 (2004), 5

**Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A**

Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer.* 90 (2004), 975-978

**Schneider A, Hertel H**

Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 16 (2004) 1, 11-18

**Sopov I, Sörensen T, Magbagbeolu M, Jansen L, Beer K, Kühne-Heid R, Schneider A, Dürst M**

Detection of cancer-related gene expression profiles in severe cervical neoplasia (CIN3). *Int J Cancer.* 112 (2004), 33-43

**Tozzi R, Köhler C, Ferrara A, Schneider A**

Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. *Gynecol Oncol.* 93 (2004), 199-203

**Fiedler M, Ressler S, Campo-Fernandez B, Laich A, Jansen L, Widschwendter A, Viertler HP, Bacher N, Morandell D, Müller-Holzner E, Dürst M, Jansen-Dürr P, Zwerschke W**

Expression of the high-risk human papillomavirus type 18 and 45 E7 oncoproteins in cervical carcinoma biopsies. *J Gen Virol.* (2005), 3235-41

**Dong W, Kloz U, Accardi R, Caldeira S, Tong WM, Wang ZQ, Jansen L, Dürst M, Sylla BS, Gissmann L**

Tommasino, M. Skin hyperproliferation and susceptibility to chemical carcinogenesis in transgenic mice expressing E6 and E7 of human papillomavirus type 38. *J Virol.* 79 (2005) 23, 14899-908

**Steinhoff I, Leykauf K, Bleyl U, Dürst M, Alonso A**

Phosphorylation of the gap junction protein Connexin43 in CIN III lesions and cervical carcinomas. *Cancer Lett.* (2005) [Epub ahead of print]

**Gould VE, Mosquera JM, Leykauf K, Gattuso P, Dürst M, Alonso A**

The phosphorylated form of connexin43 is up-regulated in breast hyperplasias and carcinomas and in their neofomed capillaries. *Hum Pathol.* 36 (2005) 5, 536-45

**Backsch C, Rudolph B, Kuhne-Heid R, Kalscheuer V, Bartsch O, Jansen L, Beer K, Meyer B, Schneider A, Dürst M**





A region on human chromosome 4 (q35.1-->qter) induces senescence in cell hybrids and is involved in cervical carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer*. 43 (2005) 3, 260-72

**Saffari B, Bernstein L, Hong DC, Sullivan-Halley J, Runnebaum IB, Grill HJ, Jones LA, El-Naggar A, Press MF**

Association of p53 mutations and a codon 72 single nucleotide polymorphism with lower overall survival and responsiveness to adjuvant radiotherapy in endometrioid endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 15 (2005) 5, 952-63

**Runnebaum IB, Brüning A**

Glucocorticoids inhibit cell death in ovarian cancer and up-regulate caspase inhibitor cIAP2. *Clin Cancer Res*. 11 (2005) 17, 6325-32

**Brüning A, Stickeler E, Diederich D, Walz L, Rohleder H, Friese K, Runnebaum IB**

Coxsackie and adenovirus receptor promotes adenocarcinoma cell survival and is expressionally activated after transition from preneoplastic precursor lesions to invasive adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 11 (2005) 12, 4316-20

**Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S, Ludwig B, Dürst M, Schneider A**

Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *Int J Cancer*. 116 (2005) 1, 136-43

**Klemm P, Tozzi R, Köhler C, Hertel H, Schneider A**

Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol*. 96 (2005) 2, 283-6

**Dahl E, Sadr-Nabavi A, Klopocki E, Betz B, Grube S, Kreutzfeld R, Himmelfarb M, An HX, Gelling S, Klamann I, Hinzmann B, Kristiansen G, Grutzmann R, Kuner R, Petschke B, Rhiem K, Wiechen K, Sers C, Wiestler O, Schneider A, Hofler H, Nahrig J, Dietel M, Schafer R, Rosenthal A, Schmutzler R, Dürst M, Meindl A, Niederacher D**

Systematic identification and molecular characterization of genes differentially expressed in breast and ovarian cancer. *J Pathol*. 205 (2005) 1, 21-8