

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

**Inflammation und Tumorbilogie beim Zervixkarzinom unter besonderer
Berücksichtigung membranständiger Prostaglandinrezeptoren und deren Ko-
Faktoren**



Habilitationsschrift
zum Erwerb der Venia Legendi für das Fach
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt von

Dr. med. Helene Hildegard Heidegger

2022

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	2
2.	Einleitung.....	3
3.	Molekulare Grundlagen	6
4.	Zielsetzung.....	9
5.	Eigene Arbeiten	10
5.1.	Der Einfluss des Prostaglandinrezeptors EP3 auf das Zervixkarzinom	10
5.2.	Der Einfluss des Prostaglandinrezeptors EP2 auf das Zervixkarzinom und seine Vorstufen.....	12
5.2.1.	The prostaglandin receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases.	12
5.2.2.	The role of EP2 receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia.....	18
5.3.	Lysin-spezifische Demethylase 1 (LSD1) und deren Einfluss auf das Zervixkarzinom 20	
5.4.	Nuclear Receptor Co-Repressor (NCoR) beim Zervixkarzinom	22
6.	Zusammenfassung und Ausblick	24
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	28
8.	Literaturverzeichnis.....	29
9.	Curriculum vitae	34
10.	Publikationsverzeichnis	35
11.	Danksagung	43
12.	Eidesstattliche Erklärung	44
13.	Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung.....	45

2. Einleitung

Das Zervixkarzinom stellt weltweit mit etwa 570.000 Fällen im Jahr 2018 die vierthäufigste Krebserkrankung bei der Frau dar (World-Health-Organization.). In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 ca. 4.300 Frauen an einem Zervixkarzinom, die 5-Jahres-Prävalenz lag bei ca. 16.600. Das mittlere Erkrankungsalter des invasiven Karzinoms beträgt 55 Jahre, das In-Situ-Karzinom wird meist bei ca. 20 Jahre jüngeren Frauen entdeckt (Robert-Koch-Institut).

Abbildung 1 zeigt die Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen bei Frauen weltweit aus dem Jahr 2020.

Die relative 5-Jahres Überlebensrate des invasiven Zervixkarzinoms liegt bei 67% (Robert-Koch-Institut). Die Inzidenz und die Mortalität konnten in den letzten Jahren durch Screening Programme gesenkt werden (Arbyn et al. 2011). Es zeigte sich, dass in Ländern, die ein gutes Früherkennungsprogramm aufweisen, die Neuerkrankungs- und Sterberate deutlich niedriger liegt, als in Ländern, die kein solches Angebot aufweisen (Robert-Koch-Institut).

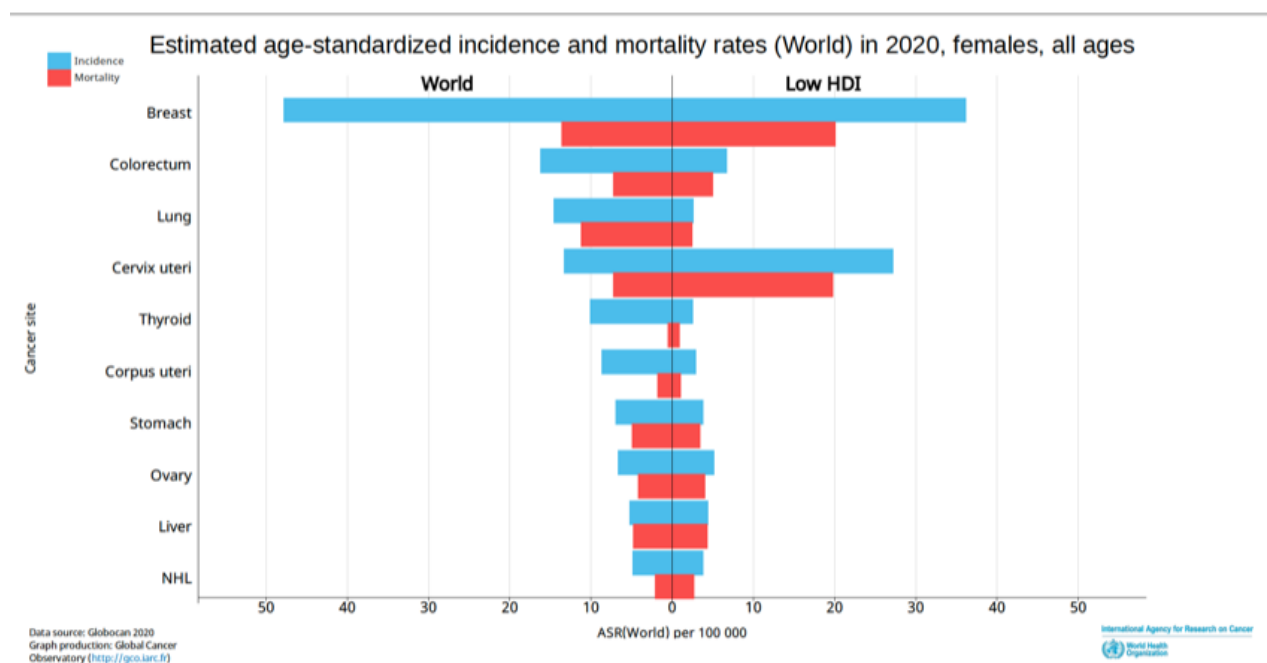


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen bei Frauen weltweit: Verglichen werden weltweite Daten (links) mit denen von Ländern mit einem niedrigen Entwicklungsstatus, low HDI (Human Development Index) (rechts) (World-Health-Organization.)

Zum gesetzlichen Früherkennungsprogramm gehört für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren zusätzlich zur gynäkologischen Untersuchung ein jährlicher PAP-Abstrich. Seit dem Jahr 2020 sieht das Programm ab einem Alter von 35 Jahren zusätzlich zur jährlichen gynäkologischen Untersuchung alle 3 Jahre einen HPV-Test sowie einen PAP-Abstrich vor (Robert-Koch-Institut). Als Präventionsmaßnahme sieht die STIKO für Mädchen und Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren eine HPV-Impfung vor. Seit 2007 wird die HPV-Impfung für Mädchen von der STIKO empfohlen, seit dem Jahr 2018 gilt diese Empfehlung auch für Jungen von 9-14 Jahren (2). Eine Immunisierung sollte vor dem ersten Sexualkontakt erfolgen. Es sind bei Mädchen und Jungen zwei Impfungen im Abstand von mindestens fünf Monaten nötig. Ist man bei der ersten Impfung 15 Jahre alt oder älter, sind drei Impfungen nötig. Eine Nachholimpfung sollte bis zum Alter von 17 Jahren erfolgt sein (Robert-Koch-Institut 2018).

Eine der Hauptursachen für die Entstehung vom Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit einer Hochrisikogruppe der Humanen Papillomaviren (hr-HPV) (Leite et al. 2020). Ca. 85% der Karzinome im Anogenitalbereich sowohl bei Frauen als auch bei Männern sind auf HPV-Infektionen zurückzuführen (Leite et al. 2020). Die meisten sexuell aktiven Menschen infizieren sich mindestens einmal in ihrem Leben mit den HP-Virus. Meistens handelt es sich um eine transiente Infektion, die nach einigen Jahren nicht mehr nachweisbar ist. Bei einer Persistenz der HPV-Infektion kann es über Krebsvorstufen zu invasiven Karzinomen kommen (Schiffman et al. (2007).

Eine persistierende HPV-Infektion mit einem hr-HVP-Typ kann zu einer deregulierten viralen Genexpression führen. Es kommt dadurch in den infizierten Zellen durch eine exzessive Zellproliferation und unzureichende DNA-Reparaturmechanismen zu genetischen Schäden (Doorbar et al. 2012). Besteht eine solche Infektion über einen längeren Zeitraum, kann es über Dysplasien hin zu einem invasiven Karzinom kommen (Steenbergen et al. 2014).

Es handelt sich wie in Abbildung 2 zu sehen um ein Vier-Stufen-Modell: HPV-Übertragung, virale Persistenz, Progression zur Präkanzerose und die Invasion. Es gibt auch Rückschritte: die Beseitigung der Infektion und die -jedoch selten vorkommende-Regression der Präkanzerose (Schiffman et al. 2007).

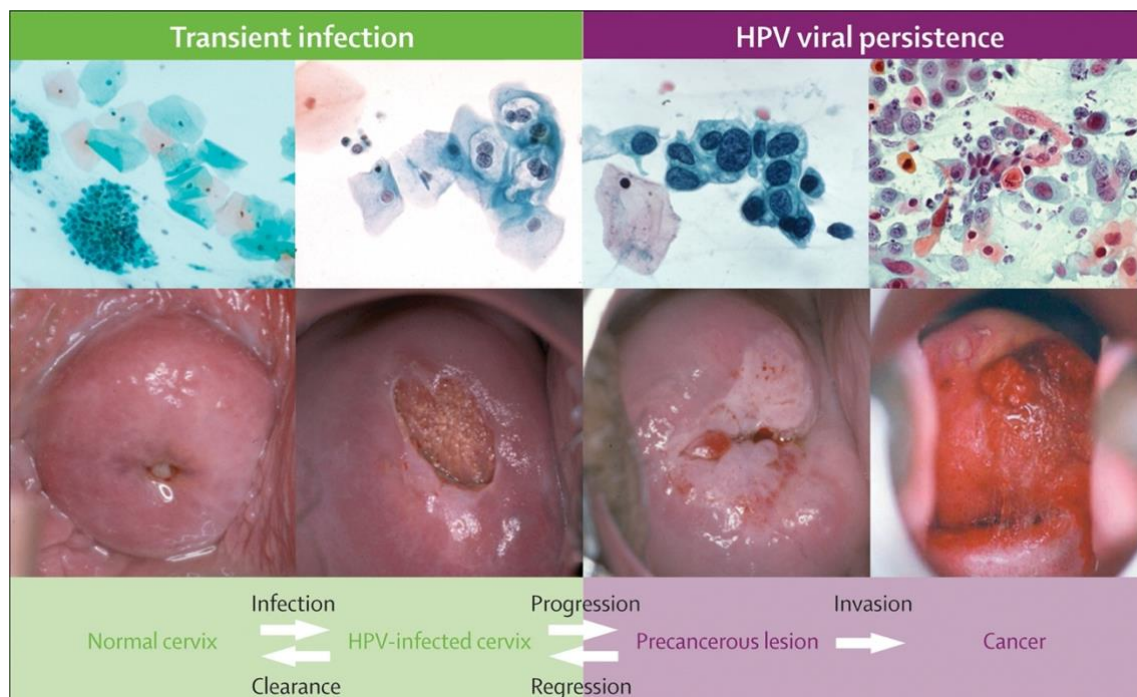


Abbildung 2: Verschiedene Stufen der Entwicklung des Zervixkarzinoms (Schiffman et al. 2007)

Humane Papillomaviren sind doppelsträngige ringförmige DNA Viren, welche zur Familie der Papillomaviridae gehören. Es wurden bisher bereits mehr als 200 verschiedene HPV-Typen entdeckt (de Oliveira et al. 2019). Es gibt eine Subklassifikation zwischen Hochrisiko-HPV-Typen (high risk-, hr-HPV) und Niedrigrisiko-HPV-Typen (low risk-, lr-HPV). Zu den hr-HPV-Typen zählen HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45 und andere (Munoz et al. 2003). Hingegen zählen zu den Niedrigrisikotypen HPV-6, HPV-11, HPV-40, HPV-42, HPV-43, HPV-44, HPV-54 und andere (Munoz et al. 2003). Die häufigste HPV-assoziierte Erkrankung im äußeren anogenitalen Bereich ist die sog. Feig- oder Genitalwarze: *Condylomata acuminata*. In ca. 90 Prozent lassen sich die *Condylomata acuminata* auf die Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11 zurückführen (Robert-Koch-Institut 2018) (Yuan et al. 2018).

Nahezu alle Fälle von Zervixkarzinom sind auf HP-Viren zurückzuführen. In ca. 70 Prozent konnten HPV-16 und HPV-18 nachgewiesen werden, wobei hingegen die Niedrigrisiko-HPV-Viren nur selten mit einem Zervixkarzinom assoziiert sind (de Oliveira et al. 2019).

3. Molekulare Grundlagen

Bei der Apoptose, Tumorzellendifferenzierung und Onkogenese spielen Prostanoiden wie Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin I₂ (PGI₂), Prostaglandin F₂ (PGF₂) und Thromboxan A₂ eine wichtige Rolle (Narumiya et al. 1999). Prostaglandine sind für die Tumorprogression und tumor-assoziierte Angiogenese wichtig (Amano et al. 2003). Man weiß, dass der PGE₂ Signalweg bei der Inhibierung der Apoptose, der Tumorprogression, Angiogenese und Metastasierung eine Rolle spielt (Amano et al. 2003). Prostaglandine sind Metaboliten der Arachidonsäure, welche durch die Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) entstehen. COX-1 ist für die Aufrechterhaltung des basalen Prostaglandinspiegels notwendig, welcher wiederum für die Gewebemöostase eine wichtige Rolle spielt. COX-2 spielt eine Rolle bei der Produktion von pro-inflammatorischen Prostaglandinen während einer Entzündungsreaktion sowie in Tumorprozessen (Karnezis et al. 2012). COX-2 ist bei verschiedenen Tumorentitäten wie Lungenkarzinom, Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom oder bei Kopf/Halstumoren hochreguliert (Hida et al. 1998) (Sano et al. 1995) (Harris et al. 2014) (Tucker et al. 1999) (Chan et al. 1999).

Es gibt vier Subtypen des membrangebundenen EP-Rezeptors, sogenannte G-Proteingekoppelte Rezeptoren, welche spezifisch für PGE₂ sind: EP1, EP2, EP3 und EP4. Prostaglandin E₂ übt seine Wirkung aus, indem es an G-gekoppelte Rezeptoren bindet (Karnezis et al. 2012).

In Bezug auf das Zervixkarzinom konnte bereits eine Erhöhung von EP2 und EP4 im Zervixkarzinomgewebe im Vergleich zu normalem Gewebe nachgewiesen werden (Sales et al. 2001) (Sales et al. 2002).

Das Genom, als DNA Sequenz, und das Epigenom spielen eine entscheidende Rolle für die Regulierung zellulärer Prozesse und die Differenzierung von Zellen (Kelly et al. 2017). Epigenetische Veränderungen können bestimmte Genabschnitte aktivieren oder inhibieren und so trägt die regulierte Genexpression zum physiologischen Erhalt zellulärer Funktionen bei. Bei einer Störung der epigenetischen Regulierungsmechanismen kann es zu einer

gestörten Zelldifferenzierung und malignen Entartung kommen (Allis et al. 2016, Kelly et al. 2017).

Wichtige epigenetische Modifikationsmechanismen stellen die Acetylierung und Methylierung von Histonen dar, welche auch einen Einfluss auf die Entstehung von Karzinomen zeigen (Bannister et al. 2011). Es konnte bereits gezeigt werden, dass Veränderungen der Chromatinstruktur auch beim Zervixkarzinom eine entscheidende Rolle spielen. Eine Acetylierung und Methylierung von Histon H3 zeigte einen Einfluss auf das Rezidiv-freie Überleben sowie das Gesamtüberleben (Beyer et al. 2017).

Wichtige Bestandteile für eine korrekte Transkription und Zellregulation sind Veränderungen der Chromatinstruktur durch bestimmte Enzyme (Maiques-Diaz et al. 2016).

Erstmals konnte 2004 ein Enzym identifiziert werden, welches den Histonmethylierungsstatus im Komplex mit anderen beteiligten Faktoren beeinflusst. Dieses wurde aufgrund seiner Substratspezifität für Lysinreste „Lysin-spezifische Demethylase 1“ (LSD1) genannt und führte die bis dahin gültige Lehrmeinung ad absurdum, dass Histonmethylierung ein erblicher und unveränderlicher Zustand ist (Shi et al. 2004).

LSD1 (Lysin-spezifische Demethylase) gehört zur Familie der Flavinadenindinucleotid-abhängigen (FAD) Aminoxygenasen (Maiques-Diaz et al. 2016). LSD1 war das erste Protein, von dem berichtet wurde, dass es eine Histon-Demethylase-Aktivität aufweist (Maiques-Diaz et al. 2016). Eine Überexpression von LSD1 konnte bereits bei unterschiedlichen Tumorentitäten nachgewiesen werden (Serce et al. 2012, Yang et al. 2018). Mit den bereits bekannten enzymatischen Funktionen und der Überexpression in unterschiedlichen Karzinomarten stellt LSD1 ein interessantes Zielmolekül für die Therapie bei Karzinomen dar (Yang et al. 2018).

Durch Bindung eines Liganden können nukleäre Rezeptoren die Genexpression beeinflussen und so als Transkriptionsfaktoren wirken. Über eine Liganden-bindende Domäne erfolgt so eine Interaktion mit Ko-Aktivatoren und Ko-Repressoren (Glass et al. 2000).

Einer der erstbeschriebenen Ko-Repressoren war NCoR (Nuclear Receptor Corepressor) (Horlein et al. 1995). Dieser zeigt Einfluss auf metabolische Prozesse aber spielt auch in der Entstehung von Tumoren eine Rolle (Yamamoto et al. 2011) (Martinez-Iglesias et al. 2016). Nuclear Receptor Co-Repressor (NCoR) ist ein transkriptionskoregulierendes Protein, das mehrere Kernrezeptor-Interaktionsdomänen enthält. Darüber rekrutiert NCoR Histon-

Deacetylasen in DNA-Promoter-Regionen. Damit unterstützt NCoR assoziierte Kernrezeptoren bei deren „Down“-Regulation der Genexpression (Martinez-Iglesias et al. 2016).

Zu den Ko-Repressoren zählen auch LCoR (Ligand dependent corepressor) und RIP 140 (Receptor Interacting Protein), die eine wichtige Rolle in der Regulierung onkogener Signalwege und der malignen Entartung spielen (Vogelsang et al. 2020) (Fernandes et al. 2003) (Castet et al. 2004).

LCoR (Ligand dependent corepressor), initial als Koregulator des Östrogenrezeptors beschrieben, interagiert als Korepressor mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren (Fernandes et al. 2003) (Vogelsang et al. 2020).

RIP 140 (Receptor Interacting Protein) ist ein Transkriptions-Koregulator verschiedener nukleärer Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren (Augereau et al. 2006).

Sowohl RIP 140 als auch LCoR spielen eine wichtige Rolle in der Regulierung onkogener Signalwege und der malignen Entartung (Vogelsang et al. 2020).

Nicht jede Person, die mit HPV infiziert ist, entwickelt jedoch ein Karzinom. Deshalb spielen zur Entwicklung einer Malignität weitere Faktoren eine Rolle. Die HPV Onkoproteine E5, E6 und E7 sind die primären viralen Faktoren, die für die Initiation und Progression beim Zervixkarzinom verantwortlich sind (Moody et al. 2010). Das Vorhandensein von E6 und E7 ist nötig, aber nicht ausreichend für eine maligne Entartung. In der produktiven Phase eines HPV-Lebenszyklus fördern E6 und E7 die Proliferation von differenzierten und undifferenzierten suprabasalen Zellen und können so die Apoptose vermeiden. Dadurch häufen sich DNA-Schäden und Mutationen an. Diese können zu einer Transformation und malignen Entartung führen (Moody et al. 2010).

Wenn das Onkoprotein E6 exprimiert wird, stört es den Zellzyklus indem es p53, ein Tumorsuppressorprotein, bindet und abbaut (Gupta et al. 2003) (Scheffner et al. 1990). Das Onkoprotein E7 stört den Zellzyklus, indem es das Retinoblastom-Protein (pRB) bindet und abbaut und die E2F-Dissoziation auflöst, was zur Proliferation der Zelle und zur Hemmung von Zelltod und Differenzierung führt (Chellappan et al. 1992).

In der Pathogenese des HPV-induzierten Zervixkarzinoms spielen auch Steroidhormone eine wichtige Rolle (Bromberg-White et al. 2002). Sie agieren als Kofaktoren mit den humanen Papillomaviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms (Khare et al. 1997).

Bestimmte HPV-typische Virussequenzen (LCR, long control region) sind fähig an Steroidhormonrezeptoren zu binden. Es kommt dadurch zu einer gesteigerten Genexpression von HPV 16 und HPV 18, die beiden HPV-Typen, die nahezu am häufigsten mit dem Zervixkarzinom assoziiert sind (Kwasniewska et al. 2011).

4. Zielsetzung

Prostaglandine und der PGE₂-Signalweg spielen bei der Tumorentstehung, vor allem auch beim Zervixkarzinom eine wichtige Rolle (Sales et al. 2001). Die Rolle der Prostaglandinrezeptoren in Bezug auf das Zervixkarzinom ist jedoch unzureichend erforscht. Deshalb hat sich unsere Arbeitsgruppe zum Ziel gesetzt den Zusammenhang der PGE₂ Signalkaskade in Zusammenschau mit den Prostaglandinrezeptoren genauer zu untersuchen.

Primäres Ziel der kumulativen Habilitationsschrift war die Untersuchung der Expression der Prostaglandinrezeptoren EP2 und EP3 im Zervixkarzinomgewebe. Im Anschluss erfolgte eine Korrelation der Analysen mit klinischen Parametern sowie dem Gesamtüberleben. Weiters sollte eine Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf das Zervixkarzinom erfolgen. Sowohl der EP2 als auch der EP3 Rezeptor scheinen als Angriffspunkte für die Diagnostik und mögliche Therapie in Zukunft eine interessante Rolle zu spielen.

Epigenetische Prozesse spielten in den letzten Jahren in der Tumorentstehung eine wichtige Rolle, sie waren für die Diagnose und Prognose von Tumoren sowie für die Entwicklung von Markern für die Entdeckung von Tumoren entscheidend (Baylin et al. 2011). Deshalb haben wir auch hierauf unser besonderes Augenmerk gelegt.

Die Erhöhung vom Enzym „Lysin-spezifische Demethylase 1“ (LSD1) bei verschiedenen Tumorentitäten wurde bereits belegt (Yang et al. 2018), jedoch ist LSD1 beim Zervixkarzinom

noch unzureichend erforscht. Unser Ziel war es epigenetische Veränderungen im Zervixkarzinomgewebe zu identifizieren, um das Wissen für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms weiter voranzutreiben.

Das transkriptionskoregulierende Protein Nuclear Receptor Co-Repressor (NCoR) unterstützt Kernrezeptoren bei der „Down“-Regulation der Genexpression (Martinez-Iglesias et al. 2016).

Es konnte von uns bereits gezeigt werden, dass RIP 140 und LCoR, Proteine welche mit NCoR interagieren, unabhängige Marker für eine schlechtere Prognose im Zervixkarzinom darstellen (Vattai et al. 2017). So war unser Ziel die Signifikanz von NCoR als einen prognostischen Faktor im Zervixkarzinom genauer zu untersuchen.

5. Eigene Arbeiten

5.1. Der Einfluss des Prostaglandinrezeptors EP3 auf das Zervixkarzinom

The Prostaglandin EP3 Receptor Is an Independent Negative Prognostic Factor for Cervical Cancer Patients.

Heidegger H, Dietlmeier S, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Aberl C, Jeschke U, Mahner S, Kost B. Int J Mol Sci. 2017 Jul 19;18(7):1571.

Dass Prostaglandine und deren Rezeptoren für das Tumorwachstum und die tumorassoziierte Angiogenese wichtig sind, ist schon länger bekannt (Amano et al. 2003). Ein spezieller Subtyp unter den EP-Rezeptoren ist der EP3-Rezeptor. Es gibt bei ihm mehrere Isoformen, die durch mRNA Splicing entstanden sind (Regan et al. 1994). Über die EP3-Isoformen sowie deren Effekte ist bisher wenig bekannt, einige Studien zeigen jedoch unterschiedliche Aktivitäten der EP3-Rezeptor Isoformen und deren Effekte auf die Genregulation (Israel et al. 2009).

In dieser Habilitationsarbeit haben wir den EP3-Rezeptor genauer untersucht und es zeigte sich, dass EP3 bei Patientinnen mit Zervixkarzinom eine signifikant niedrigere Expression im FIGO Stadium I im Vergleich zu FIGO Stadium II-IV aufweist ($p= 0.040$) (Abb. 3). Eine hohe EP3-Expression bei Patientinnen mit Zervixkarzinom spiegelt sich in einer schlechteren Prognose auf das Gesamtüberleben wider ($p= 0.012$). Wie zu erwarten, zeigte sich bei EP3-positiven Zervixkarzinompatientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom eine bessere Überlebensprognose im Vergleich zu EP3-positiven Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix ($p=0.009$). Zusätzlich zeigten wir, dass eine hohe EP3-Expression bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Zervix signifikant mit schlechterem Überleben einhergeht ($p= 0.003$). Das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Adenokarzinom zeigte, dass keine der EP3-negativen Patientinnen verstarb (Abb. 4).

Zusätzlich konnte wir mittels Cox Regression EP3 als unabhängigen Prognostikator in Bezug auf das Überleben bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ausmachen ($p= 0.007$). Ebenso zeigten sich der histologische Subtyp ($p= 0.002$), der Lymphknotenstatus ($p=0.025$) und die Tumorgröße ($p=0.001$) als unabhängige Prognostikatoren in Bezug auf das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv.

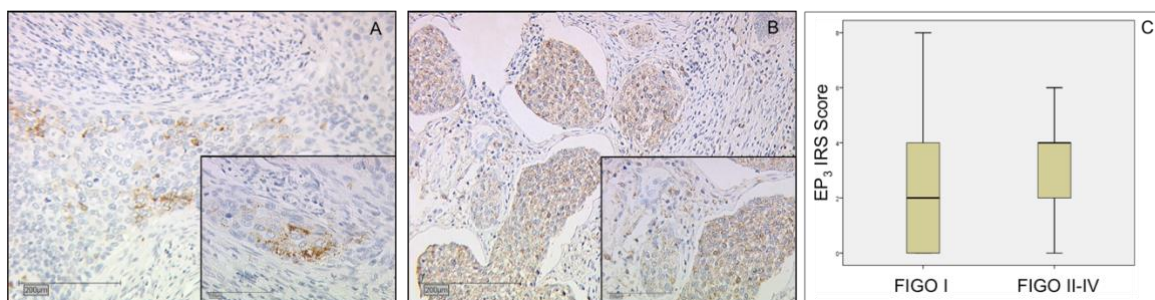


Abbildung 3: (A) Prostaglandin E Rezeptor Typ 3 (EP3) Färbung von einem FIGO Ib diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom der Zervix (B) EP3 Färbung von einem FIGO 4 diagnostiziertem Plattenepithelkarzinom der Zervix; (C) Boxplot von FIGO I und FIGO II-IV Fällen mit einem medianen EP3 IRS von 2 (FIGO I) versus medianem EP3 IRS von 4 (FIGO II-IV); $p= 0.040$

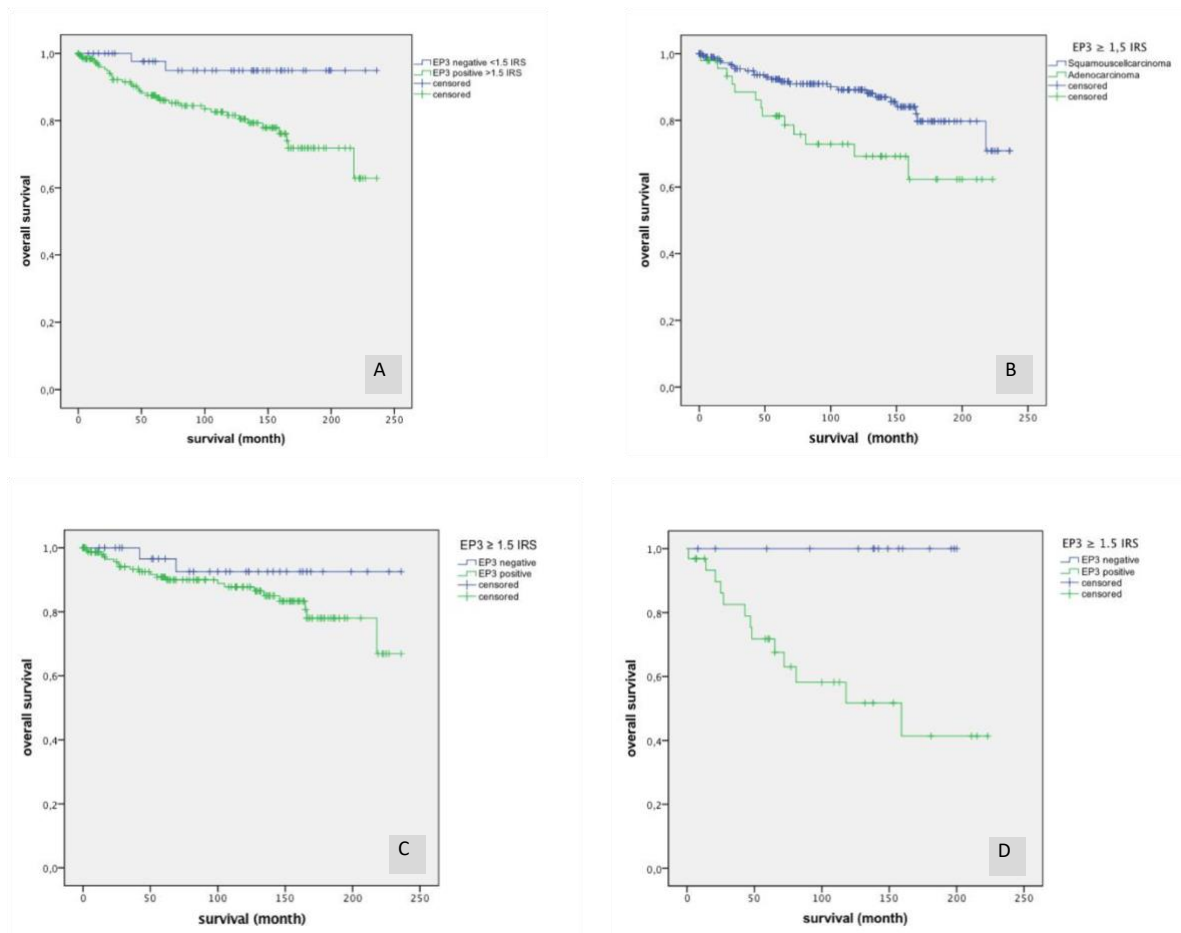


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven: (A) EP3 Überlebensfunktion von allen Zervixkarzinomfällen $p = 0.012$; (B) EP3 Überlebensfunktion von Plattenepithel versus Adenokarzinom der Zervix $p = 0.009$; (C) EP3 Überlebensfunktion von Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Zervix $p = 0.003$; (D) EP3 Überlebensfunktion von Patientinnen mit Adenokarzinom der Zervix $p = 0.003$

5.2. Der Einfluss des Prostaglandinrezeptors EP2 auf das Zervixkarzinom und seine Vorstufen

5.2.1. The prostaglandin receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases.

Dietlmeier S, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Vilsmaier T, Schröder L, Kost BP, Gallwas J, Jeschke U, Mahner S, Heidegger HH.

Sci Rep. 2020 Jan 24;10(1):1154.

Wie zuvor beschrieben, haben Prostaglandine und deren Rezeptoren eine entscheidende Rolle in der Tumorgenese (Amano et al. 2003). Es wurde eine erhöhte Expression von EP2 und EP4 im Zervixkarzinomgewebe im Vergleich zu normalem Zervixgewebe bereits in Studien nachgewiesen (Sales et al. 2001).

Galectine gehören zur Familie der β -Galaktosidase bindenden tierischen Lektine und spielen eine wichtige Rolle in der Tumorprogression und Metastasierung (Barondes et al. 1994) (Nangia-Makker et al. 2000). Über den Zusammenhang von Galectin und Zervixkarzinom gibt es wenige Studien. Die Studie von Stiasny et al. zeigte, dass die Galectin-3-Expression mit einer schlechteren Prognose im Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Zervixkarzinom und keiner oder niedriger p16 Expression assoziiert ist (Stiasny et al. 2017).

Es sind wenige Studien über den Zusammenhang der EP2-Rezeptorexpression auf das Zervixkarzinom bekannt.

In dieser Studie wollten wir EP2 als möglichen Biomarker und dessen Assoziation zu EP3 und Galectin-3 im Zervixkarzinom untersuchen. Ebenso wollten wir den Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie die Korrelation mit anderen klinisch-pathologischen Parametern überprüfen.

Es zeigte sich in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang von EP2 (IR- score und Prozent Score) und der FIGO-Klassifikation. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied des EP2-Prozent-Score der gefärbten Tumorzellen der unterschiedlichen FIGO-Stadien ($p= 0.015$) (Abb. 5e). Die Abbildungen 5a-d zeigen Färbungen der unterschiedlichen FIGO-Stadien. Ebenso zeigte sich in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang von EP2 (IR- score und Prozent-Score) und dem pT-Stadium. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied des EP2-Prozent-Score der gefärbten Tumorzellen der unterschiedlichen Tumorstadien ($p= 0.023$).

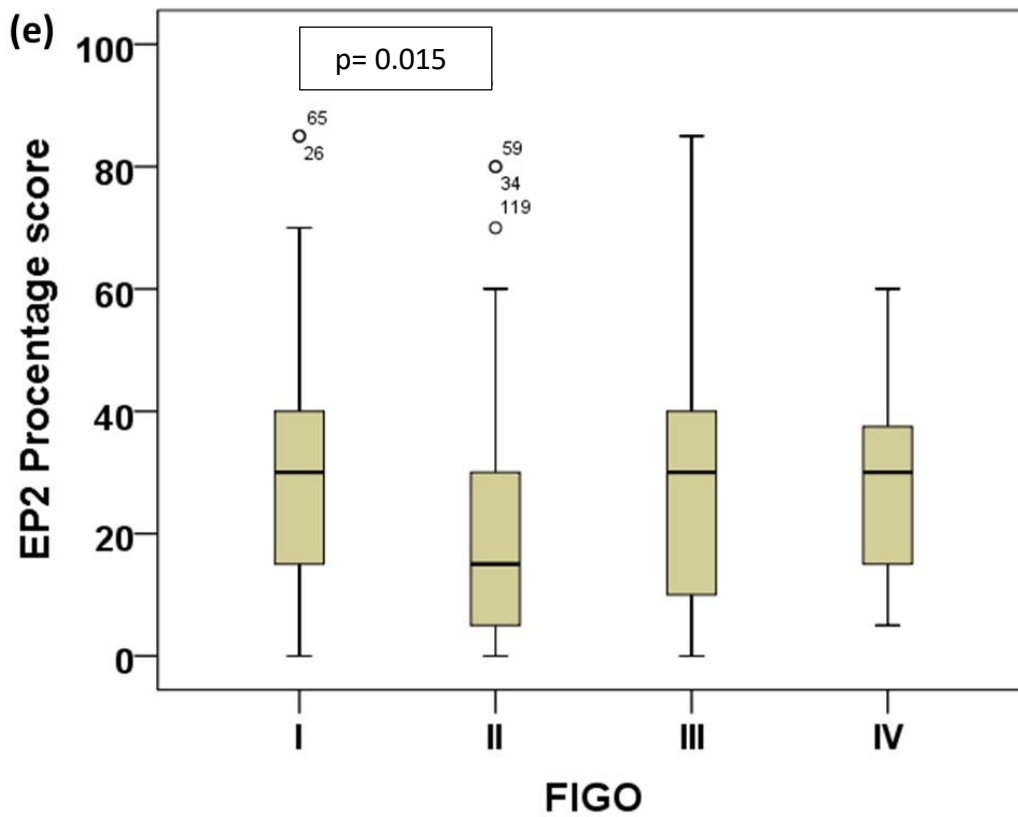
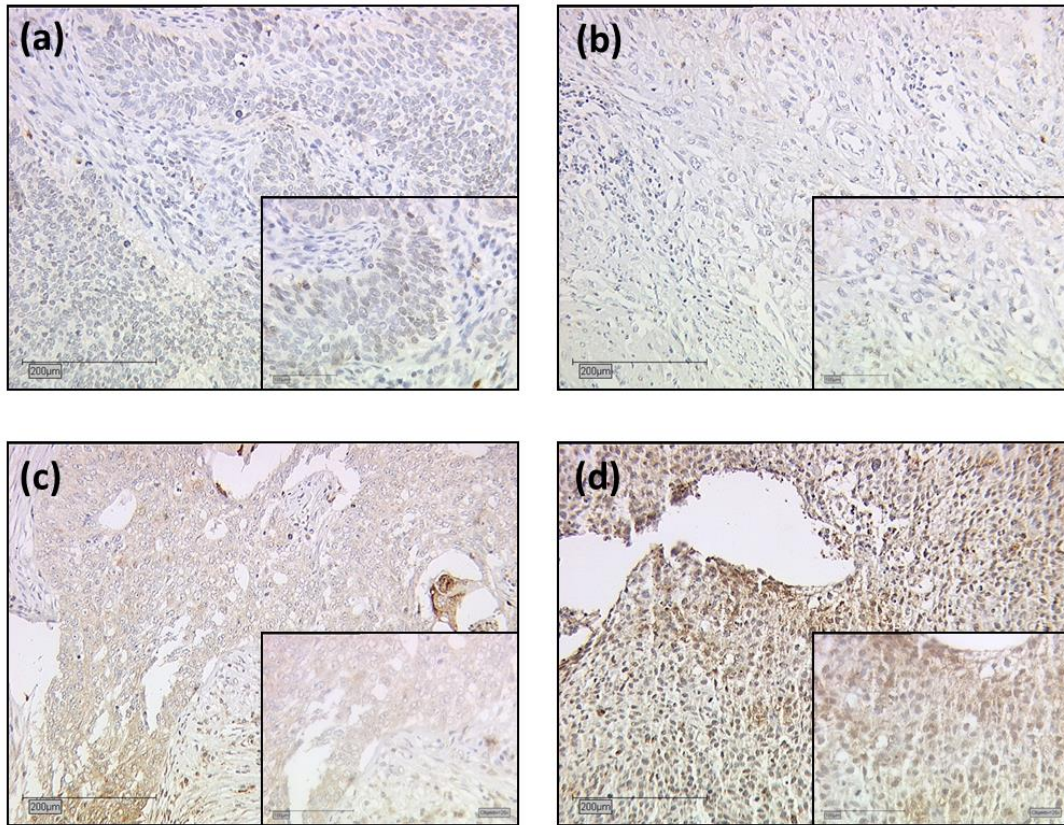
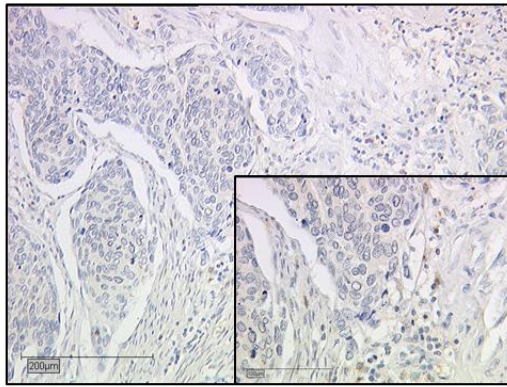


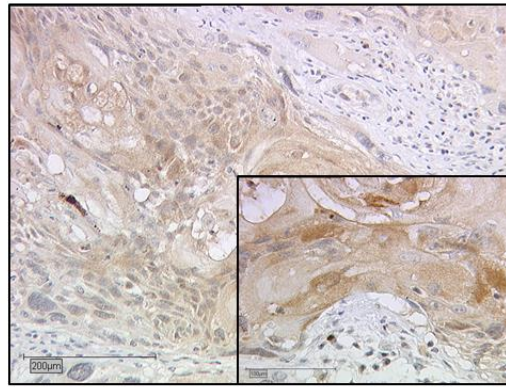
Abbildung 5: EP2 Expression als Prozentangabe der gefärbten Tumorzellen im Vergleich mit der FIGO Klassifikation; (a) FIGO I mit einer EP2-Färbung von 30 % gefärbten Tumorzellen, (b) FIGO II mit einer EP2 Färbung von 15% gefärbten Tumorzellen, (c) FIGO III mit einer EP2-Färbung von 40% gefärbten Tumorzellen, (d) FIGO IV mit einer EP2-Färbung von 50% gefärbten Tumorzellen, (e) Boxplot der EP2-Expression in Prozent im Vergleich mit FIGO I-IV

Es zeigte sich in der nichtparametrischen Korrelationsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen EP2-Expression (Prozent-Score) mit dem Galectin-3-IR-score ($p=0.016$), die EP3-Expression korrelierte mit dem EP2-IR-score und dem EP2-Prozent-Score signifikant ($p < 0.01$).

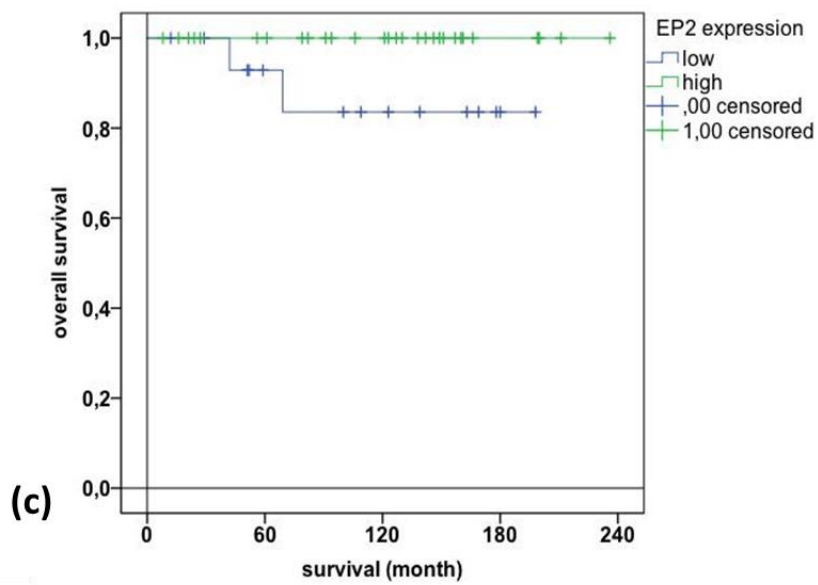
Es zeigte sich auch, dass eine hohe Expression von EP2 bei keiner Expression von EP3 mit einem besseren Überleben assoziiert ist ($p=0.049$) (Abb. 6). In der Subgruppe der hohen EP2-Expression und hohen Expression von Galectin-3 zeigte sich ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu hoher Galectin-3-Expression und niedriger EP2-Expression ($p=0.044$) (Abb.7). In der Subgruppe der hohen Galectin-3-Expression zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen EP2-IR-score und EP3-IR-score ($p < 0.001$). Wir konnten somit zeigen, dass der EP2-Rezeptor ein prognostischer Faktor in der Subgruppe von negativem EP3 und der Subgruppe von hoher Galectin-3-Expression für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ist.



(a) EP3-negative/EP2-low

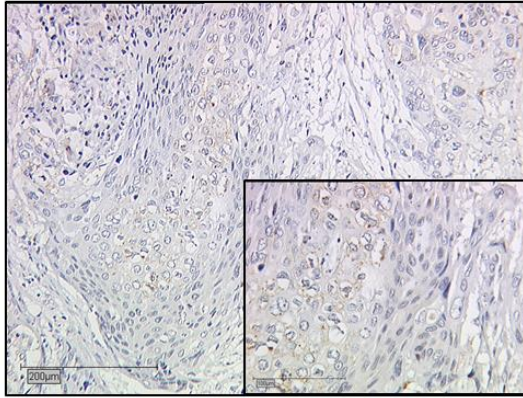


(b) EP3-negative/EP2-high

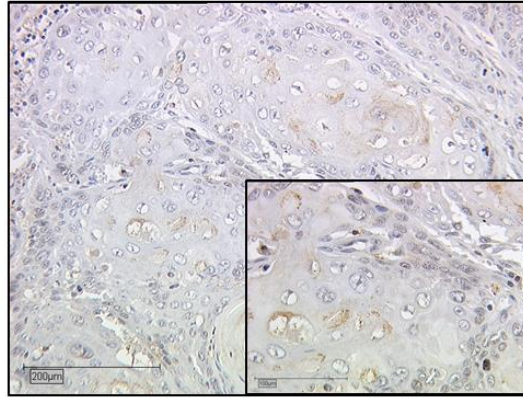


(c)

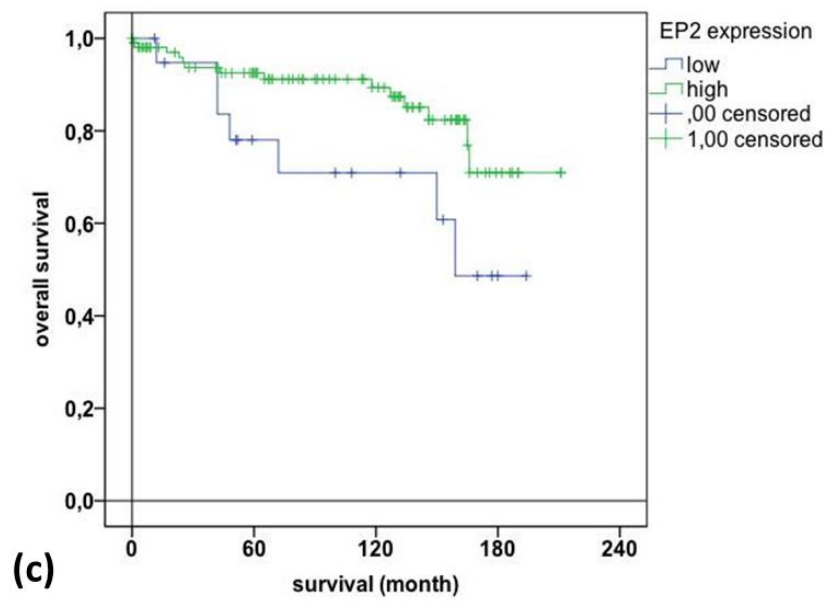
Abbildung 6: (a) Färbung der Zervixkarzinomfälle mit EP3 IRS 0, EP2 <2 und (b) Färbung der Zervixkarzinomfälle mit EP3 IRS 0, EP2 IRS 8; (c) Kaplan Meier Kurve: Überlebensfunktion von EP3 IRS 0 mit hoher EP2-Expression (IRS>2, grün), und niedriger EP2-Expression (IRS <2, blau)



(a) Galectin3-high/ EP2-low



(b) Galectin3-high/ EP2-high



(c)

Abbildung 7: (a) Färbung der Zervixkarzinomfälle mit Galectin-3 IRS >3, EP2 IRS <2 (b) Färbung der Zervixkarzinomfälle mit Galectin-3 IRS >3, EP2 IRS >2; (c) Kaplan Meier Kurve: Überlebensfunktion von Galectin-3 IRS>3 mit hoher EP2-Expression (IRS>2, grün) und niedriger EP2-Expression (IRS <2, blau)

5.2.2. The role of EP2 receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia.

Schmoeckel E, Fraungruber P, Kuhn C, Jeschke U, Mahner S, Kolben TM, Kolben T, Vilsmaier T, Hester A, **Heidegger HH.**

Histochem Cell Biol. 2020 Dec;154(6):655-662.

Wie in einer Studie zuvor beschrieben, fällt die EP3-Rezeptor-Expression mit steigendem Stadium der CIN-Läsion (Hester et al. 2019). Die Rolle des Prostaglandin-Rezeptor EP2 in Zervixdysplasien ist bislang unbekannt bzw. unzureichend untersucht. Deshalb war Ziel einer weiteren Studie die Analyse der EP2-Expression für eine potenzielle prognostische Aussagekraft bei Patientinnen mit Zervixdysplasien.

Es konnte von uns gezeigt werden, dass das Level der EP2-Expression im Zytoplasma signifikant mit höheren CIN-Stadien anstieg (Abb. 8), und dass EP2 sich gegenläufig zu EP3 verhält, was zur Studie von Hester et al. passt (Abb. 9) (Hester et al. 2019).

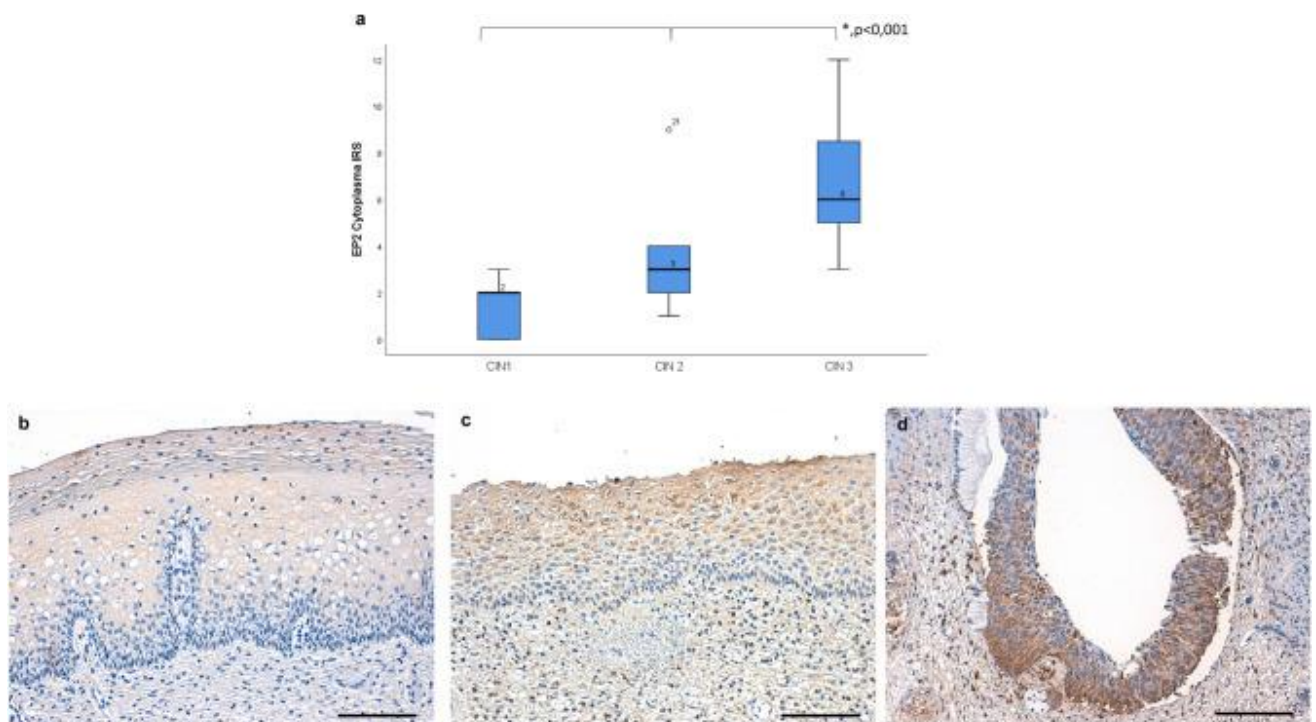


Abbildung 8: (a) Boxplot: Die EP2-Rezeptor-Expression im Zytoplasma steigt signifikant mit steigendem Grad der Zervixdysplasie, (b) EP2 Färbung von CIN 1, IRS 2, (c) EP2 Färbung von CIN 2, IRS 6, (d) EP2 Färbung von CIN 3, IRS 9

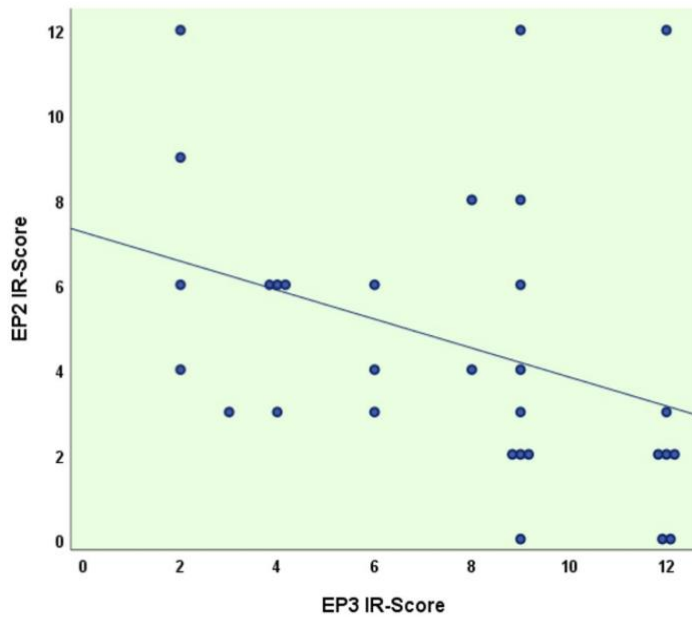


Abbildung 9: Korrelationsdiagramm des IR Score von EP2 und EP3, welches die inverse Korrelation des Prostaglandinrezeptors im CIN-Gewebe zeigt

Wir verglichen auch die EP2-Rezeptor-Expression von CIN-2-Fällen mit einem histologisch bestätigten Progress oder Regress. Auch wenn die Patientenzahl klein war, zeigte sich ein signifikanter Unterschied im zytoplasmatischen IRS der EP2-Rezeptor-Expression. Wir konnten zeigen, dass in regressiven Fällen der Median IR-Score 2 war, während er in progressiven Fällen bei 4 lag und somit ein signifikanter Unterschied bestand ($p=0.017$) (Abb.10).

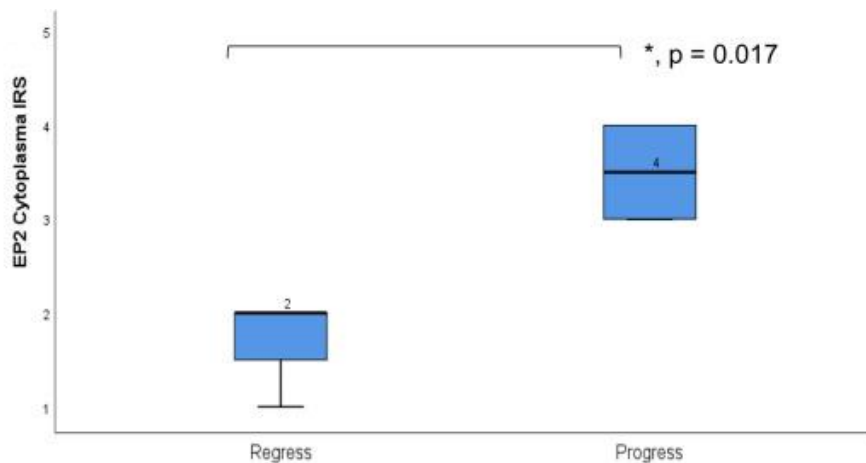


Abbildung 10: Boxplot: Median EP2 IR-score in regressiven Fällen versus progressiven Fällen im Zervixkarzinom

5.3. Lysin-spezifische Demethylase 1 (LSD1) und deren Einfluss auf das Zervixkarzinom

Lysine-specific histone demethylase 1A (LSD1) in cervical cancer.

Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Jückstock J, Mayr D, Schmoeckel E, Dannecker C, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger HH.**

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Nov;146(11):2843-2850.

LSD1 (Lysin-spezifische Demethylase) gehört zur Familie der Flavinadeninucleotid-abhängigen (FAD) Aminoxygenasen (Maiques-Diaz et al. 2016) und wirkt als Histon-Demethylase und als Transkriptions Korepressor (Shi et al. 2004).

Veränderungen an der Chromatinstruktur durch Enzyme sind wichtige Bestandteile für eine korrekte Zellregulation und Transkription (Maiques-Diaz et al. 2016). LSD1 zeigt mit den bereits bekannten enzymatischen Funktionen und nachgewiesener Überexpression in unterschiedlichen Karzinomen ein bedeutsames onkogenes Potenzial (Maiques-Diaz et al. 2016). Der Zusammenhang zwischen LSD1 und dem Zervixkarzinom ist noch unzureichend erforscht. Deshalb war unser Ziel die Rolle von LSD1 in der Prognostik des Zervixkarzinoms genauer zu untersuchen.

Bei unserer Untersuchung von LSD1 zeigte sich, dass eine erhöhte Expression von LSD1 im Zytoplasma einen signifikanten Nachteil im 10-Jahres- Überleben darstellt ($p= 0.032$) (Abb. 11).

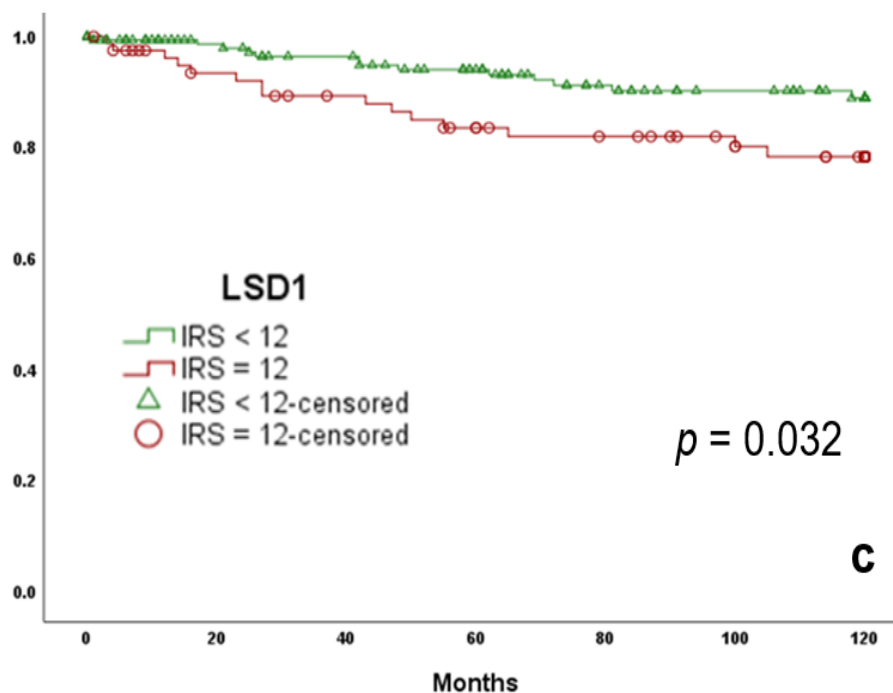


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve: Expression von LSD1. Grün IRS < 12, Rot IRS = 12

Im Rahmen der Korrelationsanalysen zeigte sich eine negative Korrelation der Expression von LSD1 und G-Protein gekoppelten Östrogenrezeptor (GPER) ($p=0.009$). Ebenso zeigte die LSD1-Expression eine negative Korrelation zum FIGO-Stadium ($p = 0.037$), LCoR ($p = 0.035$), HPV-Onkoprotein E6 ($p = 0.026$), Galectin-3 ($p = 0.007$), mutiertem Tumorsuppressor p53 ($p = 0.044$) und Prostaglandin-E2-Rezeptor 3 ($p = 0.035$).

Eine positive Korrelation zeigte sich zu Protein p16 ($p = 0.020$) und methyliertem Histon H3 ($p=0.006$).

Mit der Cox Regression, welche durchgeführt wurde, um unabhängige Parameter für das Überleben ausfindig zu machen, konnten wir zeigen, dass sich die LSD1-Expression ($p=0.037$), der histologische Subtyp ($p=0.001$) und der pN-Status ($p=0.009$) als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben darstellten.

5.4. Nuclear Receptor Co-Repressor (NCoR) beim Zervixkarzinom

Nuclear receptor corepressor (NCoR) is a positive prognosticator for cervical cancer.

Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Vilsmaier T, Vattai A, Kaltofen T, Mahner S, Schmoeckel E, Dannecker C, Jückstock J, Mayr D, Jeschke U, **Heidegger HH**.
Arch Gynecol Obstet. 2021 Apr 16.

Da epigenetische Modifikationen zunehmend eine wichtige Rolle spielen stellten wir auch in diesem Bereich Untersuchungen an.

Es konnte bereits von Beyer et al. gezeigt werden, dass Veränderungen der Chromatinstruktur auch beim Zervixkarzinom eine entscheidende Rolle spielen. Eine Acetylierung und Methylierung von Histon H3 zeigte einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben (Beyer et al. 2017).

In dieser Habilitationsarbeit zeigte sich bei der Untersuchung von NCoR in Bezug auf das Gesamtüberleben ein signifikanter Nachteil bei einer niedrigen Expression ($IRS \leq 4$) von NCoR im Zellkern ($p=0.003$) (Abb. 12).

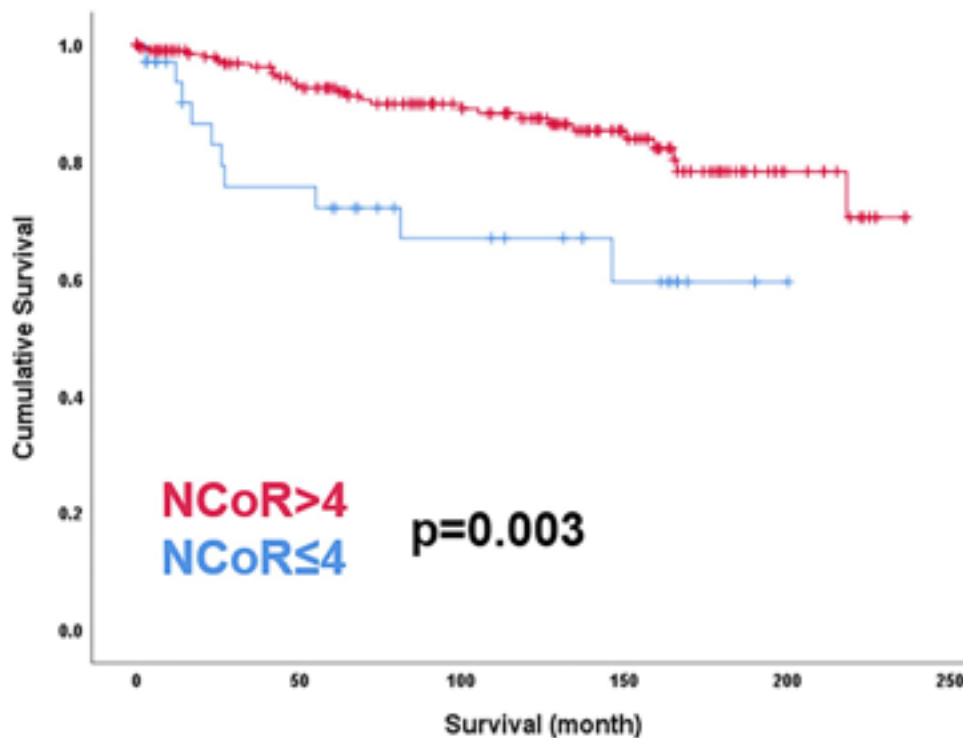


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: hohe nukleäre NCoR-Expression (IRS>4, rot) im Vergleich zu niedriger nukleärer NCoR-Expression (IRS≤4, blau) in Bezug auf das rezidivfreie Überleben

Zur Bestimmung unabhängiger histologischer Parameter für das Überleben wurde in Zusammenhang mit der Expression von NCoR eine Cox-Regression durchgeführt. In Bezug auf das Überleben konnten wir so zeigen, dass die NCoR-Expression im Zellkern, der histologische Subtyp ($p=0.007$) und der pT-Status ($p=0.016$) unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

Im Rahmen der Korrelationsanalysen wurde eine negative signifikante Korrelation von NCoR zum FIGO-Stadium festgestellt ($p=0.004$).

Ebenso zeigte sich eine negative Korrelation zum viralen Onkoprotein E6 ($p=0.003$), acetyliertem Histon H3 (Acetyl K9) ($p=0.003$), sowie eine positive Korrelation zu p53 ($p=0.01$).

Eine Analyse der NCoR-Expression erfolgte in Bezug auf die FIGO-Klassifikation der Patientinnen. Dabei zeigte sich bei FIGO I, II und III im Zytoplasma ein Median von 12, während für FIGO IV ein medianer IRS von 8 berechnet wurde ($p=0.028$) (Abb. 13). Im Zellkern lag der Median bei FIGO I bis III bei 8. Für FIGO IV lag der IRS im Zellkern bei 3.

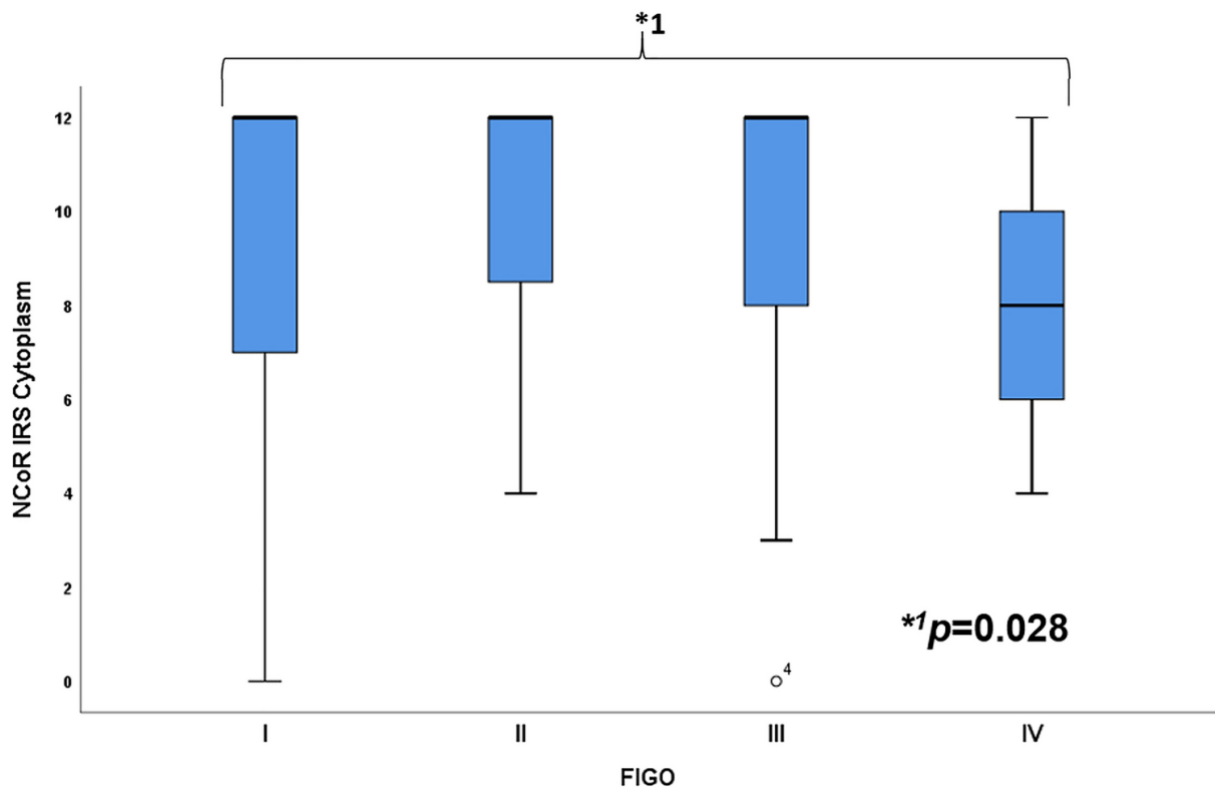


Abbildung 13: Boxplot: IRS von NCoR im Zytoplasma und FIGO-Klassifikation mit einem Median von 12 für FIGO I-III und einem Median von IRS 8 für FIGO IV.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Das Zervixkarzinom ist eine häufige Erkrankung und stellt eine der häufigsten Todesursachen unter den Karzinomarten der Frau dar, obwohl es in den letzten Jahren einen deutlichen medizinischen Fortschritt gab und auch neue etablierte Präventions- und Screening-Programme zu Verfügung stehen. Der Hauptrisikofaktor für die Karzinomentstehung ist eine persistierende Infektion mit high risk HP-Viren.

Beim Zervixkarzinom gibt es klinische Prognosefaktoren wie den histologischen Typ, die FIGO-Klassifikation, die Tumorgroße, das Grading, eine Metastasierung oder eine Lymphgefäßinvasion, die für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielen. Es wurden für mehrere Karzinomarten molekulare Prognosefaktoren untersucht. In Bezug auf das Zervixkarzinom ist diese Forschung jedoch noch unzureichend.

In der Forschungsgruppe der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der LMU München beschäftigt man sich schon längere Zeit mit den molekularen Grundlagen der Zervixkarzinomforschung, jedoch in dem Bereich der Prostaglandinrezeptoren und der epigenetischen Veränderungen von LSD1 und NCoR im Zervixkarzinom war die Forschung diesbezüglich bisher unzureichend.

Somit war das Ziel der kumulativen Habilitationsarbeit die Prostaglandinrezeptoren EP2 und EP3 sowie die Ko-Repressoren LCoR und NCoR im Zervixkarzinomgewebe genauer zu untersuchen, Korrelationen mit klinischen Parametern herzustellen und vor allem bestimmte Prognoseparameter zu finden die in der Diagnostik und Therapie in Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnten.

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes konnten wir zeigen, dass EP3 bei Patientinnen mit Zervixkarzinom eine signifikant niedrigere Expression im FIGO-Stadium I im Vergleich zu FIGO-Stadium II-IV aufweist. Eine hohe EP3 Expression spiegelt sich in einer schlechteren Prognose wider. Zusätzlich konnte EP3 als unabhängiger Prognostikator in Bezug auf das Überleben bei Patientinnen mit Zervixkarzinom ausgemacht werden.

In einer weiteren Studie wollten wir EP2 als möglichen Biomarker und dessen Assoziation zu EP3 und Galectin-3 im Zervixkarzinom untersuchen. Es zeigte sich, dass eine hohe Expression von EP2 bei keiner Expression von EP3 mit einem besseren Überleben assoziiert ist. In der Subgruppe der hohen EP2-Expression und hohen Expression von Galectin-3 zeigte sich ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu hoher Galectin-3-Expression und niedriger EP2-Expression. Wir konnten somit zeigen, dass der EP2-Rezeptor ein prognostischer Faktor in der Subgruppe von negativem EP3 und der Subgruppe von hoher Galectin-3-Expression für das Gesamtüberleben ist.

Vorherige Studien konnten zeigen, dass der EP3-Rezeptor bei höhergradigen Zervixdysplasien niedriger exprimiert ist (Hester et al. 2019).

Der EP2-Rezeptor ist in Bezug auf Zervixdysplasien jedoch unzureichend untersucht. Deshalb war die Analyse der EP2-Expression für eine potenzielle prognostische Aussagekraft bei

Patientinnen mit Zervixdysplasien das Ziel einer weiteren Studie. Es konnte gezeigt werden, dass der IR-score der EP2-Expression signifikant mit höheren CIN-Stadien anstieg, und dass EP2 sich gegenläufig zu EP3 verhält, was die Ergebnisse einer Studie von Hester et al. untermauert (Hester et al. 2019).

Bei der Untersuchung der Expression von LSD1 und NCoR - unter der Hypothese, dass die epigenetischen Modifikationen durch LSD1 und NCoR einen großen Einfluss auf das Zervixkarzinom haben - konnten wir Folgendes zeigen:

Bei der Untersuchung von LSD1 zeigt sich, dass eine erhöhte Expression von LSD1 einen signifikanten Nachteil im 10-Jahres-Überleben darstellt.

Zusätzlich stellten sich in dieser Untersuchung die LSD1-Expression, der histologische Subtyp und der pN-Status als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben dar.

Im Rahmen der Korrelationsanalysen zeigte sich eine negative Korrelation der Expression von LSD1 und G-Protein gekoppelten Östrogenrezeptor (GPER).

Bei der Untersuchung von NCoR zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben ein signifikanter Nachteil bei einer niedrigen Expression von NCoR im Zellkern. In Bezug auf das Überleben konnten wir auch zeigen, dass die NCoR-Expression im Zellkern, der histologische Subtyp und der pT-Status unabhängige Prognosefaktoren darstellen.

Im Rahmen der Korrelationsanalysen wurde eine negative signifikante Korrelation von NCoR zum FIGO-Stadium festgestellt.

Der EP2- als auch der EP3-Rezeptor scheinen gute Angriffspunkte für die zukünftigen diagnostischen sowie therapeutischen Möglichkeiten im Zervixkarzinom zu sein.

Ebenso scheinen LSD1 und NCoR bei epigenetischen Modulationen beim Zervixkarzinom eine wichtige Rolle zu spielen und könnten für die Diagnose, als potenzielles therapeutisches Ziel sowie als Prognosemarker in Zukunft von Bedeutung sein.

Tumore erhöhen direkt oder indirekt die PGE2 Expression in Geweben, diese reguliert Tumore und andere Zellen in der Tumormikroumgebung, was zu einem Tumorwachstum führen kann (Take et al. 2020).

Prostaglandinrezeptoren sind wichtige Entzündungsmediatoren die von COX2 gesteuert werden und mehrere proinflammatorische Prozesse induzieren können (Wang et al. 2021). Bisherige Forschungen deuten darauf hin, dass die Wirkung von PGE2 auf Immunzellen eine aktive Tumorevasion auslösen sowie das Wachstum der Tumorzellen beeinflussen kann (Zelenay et al. 2015).

In den letzten Jahren gab es deutliche Fortschritte auf diesem Gebiet, vor allem auch in der Checkpoint-Inhibitor Forschung zur Therapie solider Tumoren. Auch beim Zervixkarzinom spielen Checkpoint Inhibitoren eine Rolle, so dass hier eine mögliche Assoziation bestehen könnte, was zukünftiger Studien bedarf.

7. Abkürzungsverzeichnis

HPV	humane Papillomaviren
hr-HPV	high risk- humane Papillomaviren
lr-HPV	low risk- humane Papillomaviren
STIKO	ständige Impfkommission
PGE2	Prostaglandin E2
PGD2	Prostaglandin D2
PGI2	Prostaglandin I2
PGF2	Prostaglandin F2
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
EP Rezeptor	Prostaglandin E Rezeptor
EP 1/2/3/4	Prostaglandin Rezeptor 1/2/3/4
LSD1	Lysin-spezifische Demethylase 1
FAD	Flavinadenindinucleotid
NCoR	Nuclear Receptor Corepressor
LCoR	Ligand dependent corepressor
DNA	deoxyribonucleic acid
RIP 140	Receptor Interacting Protein
pRB	Retinoblastom-Protein
LCR	long control region
IR-Score	Immunreaktiver Score
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

8. Literaturverzeichnis

Allis, C. D. and T. Jenuwein (2016). "The molecular hallmarks of epigenetic control." Nat Rev Genet **17**(8): 487-500.

Amano, H., I. Hayashi, H. Endo, H. Kitasato, S. Yamashina, T. Maruyama, M. Kobayashi, K. Satoh, M. Narita, Y. Sugimoto, T. Murata, H. Yoshimura, S. Narumiya and M. Majima (2003). "Host prostaglandin E(2)-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth." J Exp Med **197**(2): 221-232.

Arbyn, M., X. Castellsague, S. de Sanjose, L. Bruni, M. Saraiya, F. Bray and J. Ferlay (2011). "Worldwide burden of cervical cancer in 2008." Ann Oncol **22**(12): 2675-2686.

Augereau, P., E. Badia, S. Carascossa, A. Castet, S. Fritsch, P. O. Harmand, S. Jalaguier and V. Cavailles (2006). "The nuclear receptor transcriptional coregulator RIP140." Nucl Recept Signal **4**: e024.

Bannister, A. J. and T. Kouzarides (2011). "Regulation of chromatin by histone modifications." Cell Res **21**(3): 381-395.

Barondes, S. H., V. Castronovo, D. N. Cooper, R. D. Cummings, K. Drickamer, T. Feizi, M. A. Gitt, J. Hirabayashi, C. Hughes, K. Kasai and et al. (1994). "Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins." Cell **76**(4): 597-598.

Baylin, S. B. and P. A. Jones (2011). "A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications." Nat Rev Cancer **11**(10): 726-734.

Beyer, S., J. Zhu, D. Mayr, C. Kuhn, S. Schulze, S. Hofmann, C. Dannecker, U. Jeschke and B. P. Kost (2017). "Histone H3 Acetyl K9 and Histone H3 Tri Methyl K4 as Prognostic Markers for Patients with Cervical Cancer." Int J Mol Sci **18**(3).

Bromberg-White, J. L. and C. Meyers (2002). "The upstream regulatory region of human papillomavirus type 31 is insensitive to glucocorticoid induction." J Virol **76**(19): 9702-9715.

Castet, A., A. Boulahtouf, G. Versini, S. Bonnet, P. Augereau, F. Vignon, S. Khochbin, S. Jalaguier and V. Cavailles (2004). "Multiple domains of the Receptor-Interacting Protein 140 contribute to transcription inhibition." Nucleic Acids Res **32**(6): 1957-1966.

Chan, G., J. O. Boyle, E. K. Yang, F. Zhang, P. G. Sacks, J. P. Shah, D. Edelstein, R. A. Soslow, A. T. Koki, B. M. Woerner, J. L. Masferrer and A. J. Dannenberg (1999). "Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck." Cancer Res **59**(5): 991-994.

Chellappan, S., V. B. Kraus, B. Kroger, K. Munger, P. M. Howley, W. C. Phelps and J. R. Nevins (1992). "Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(10): 4549-4553.

de Oliveira, C. M., J. Fregnani and L. L. Villa (2019). "HPV Vaccine: Updates and Highlights." Acta Cytol **63**(2): 159-168.

Doorbar, J., W. Quint, L. Banks, I. G. Bravo, M. Stoler, T. R. Broker and M. A. Stanley (2012). "The biology and life-cycle of human papillomaviruses." Vaccine **30 Suppl 5**: F55-70.

Fernandes, I., Y. Bastien, T. Wai, K. Nygard, R. Lin, O. Cormier, H. S. Lee, F. Eng, N. R. Bertos, N. Pelletier, S. Mader, V. K. Han, X. J. Yang and J. H. White (2003). "Ligand-dependent nuclear receptor corepressor LCoR functions by histone deacetylase-dependent and -independent mechanisms." Mol Cell **11**(1): 139-150.

Glass, C. K. and M. G. Rosenfeld (2000). "The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors." Genes Dev **14**(2): 121-141.

Gupta, S., P. P. Takhar, R. Degenkolbe, C. H. Koh, H. Zimmermann, C. M. Yang, K. Guan Sim, S. I. Hsu and H. U. Bernard (2003). "The human papillomavirus type 11 and 16 E6 proteins modulate the cell-cycle regulator and transcription cofactor TRIP-Br1." Virology **317**(1): 155-164.

Harris, R. E., B. C. Casto and Z. M. Harris (2014). "Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer." World J Clin Oncol **5**(4): 677-692.

Hester, A., M. Ritzer, C. Kuhn, E. Schmoeckel, D. Mayr, T. Kolben, C. Dannecker, S. Mahner, U. Jeschke and T. M. Kolben (2019). "The role of EP3-receptor expression in cervical dysplasia." J Cancer Res Clin Oncol **145**(2): 313-319.

Hida, T., Y. Yatabe, H. Achiwa, H. Muramatsu, K. Kozaki, S. Nakamura, M. Ogawa, T. Mitsudomi, T. Sugiura and T. Takahashi (1998). "Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas." Cancer Res **58**(17): 3761-3764.

Horlein, A. J., A. M. Naar, T. Heinzl, J. Torchia, B. Gloss, R. Kurokawa, A. Ryan, Y. Kamei, M. Soderstrom, C. K. Glass and et al. (1995). "Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor." Nature **377**(6548): 397-404.

Israel, D. D. and J. W. Regan (2009). "EP(3) prostanoid receptor isoforms utilize distinct mechanisms to regulate ERK 1/2 activation." Biochim Biophys Acta **1791**(4): 238-245.

Karnezis, T., R. Shayan, S. Fox, M. G. Achen and S. A. Stacker (2012). "The connection between lymphangiogenic signalling and prostaglandin biology: a missing link in the metastatic pathway." Oncotarget **3**(8): 893-906.

Kelly, A. D. and J. J. Issa (2017). "The promise of epigenetic therapy: reprogramming the cancer epigenome." Curr Opin Genet Dev **42**: 68-77.

Khare, S., M. M. Pater, S. C. Tang and A. Pater (1997). "Effect of glucocorticoid hormones on viral gene expression, growth, and dysplastic differentiation in HPV16-immortalized ectocervical cells." Exp Cell Res **232**(2): 353-360.

Kwasniewska, A., K. Postawski, A. Gozdzicka-Jozefiak, W. Kwasniewski, E. Grywalska, M. Zdunek and E. Korobowicz (2011). "Estrogen and progesterone receptor expression in HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas." *Oncol Rep* **26**(1): 153-160.

Leite, K. R. M., R. Pimenta, J. Canavez, F. Canavez, F. R. de Souza, L. Vara, C. Estivallet and L. H. Camara-Lopes (2020). "HPV Genotype Prevalence and Success of Vaccination to Prevent Cervical Cancer." *Acta Cytol* **64**(5): 420-424.

Maiques-Diaz, A. and T. C. Somerville (2016). "LSD1: biologic roles and therapeutic targeting." *Epigenomics* **8**(8): 1103-1116.

Martinez-Iglesias, O. A., E. Alonso-Merino, S. Gomez-Rey, J. P. Velasco-Martin, R. Martin Orozco, E. Luengo, R. Garcia Martin, I. Ibanez de Caceres, A. F. Fernandez, M. F. Fraga, P. Gonzalez-Peramato, C. Varona, J. Palacios, J. Regadera and A. Aranda (2016). "Autoregulatory loop of nuclear corepressor 1 expression controls invasion, tumor growth, and metastasis." *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**(3): E328-337.

Moody, C. A. and L. A. Laimins (2010). "Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation." *Nat Rev Cancer* **10**(8): 550-560.

Munoz, N., F. X. Bosch, S. de Sanjose, R. Herrero, X. Castellsague, K. V. Shah, P. J. Snijders, C. J. Meijer and G. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." *N Engl J Med* **348**(6): 518-527.

Nangia-Makker, P., Y. Honjo, R. Sarvis, S. Akahani, V. Hogan, K. J. Pienta and A. Raz (2000). "Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis." *Am J Pathol* **156**(3): 899-909.

Narumiya, S., Y. Sugimoto and F. Ushikubi (1999). "Prostanoid receptors: structures, properties, and functions." *Physiol Rev* **79**(4): 1193-1226.

Regan, J. W., T. J. Bailey, J. E. Donello, K. L. Pierce, D. J. Pepperl, D. Zhang, K. M. Kedzie, C. E. Fairbairn, A. M. Bogardus, D. F. Woodward and et al. (1994). "Molecular cloning and expression of human EP3 receptors: evidence of three variants with differing carboxyl termini." *Br J Pharmacol* **112**(2): 377-385.

Robert-Koch-Institut. "Zentrum für Krebsregisterdaten." Retrieved 19.04.2021, from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html.

Robert-Koch-Institut (2018). "Epidemiologisches Bulletin
Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im
Alter von 9 bis 14 Jahren." 25.04.2021.

Sales, K. J., A. A. Katz, M. Davis, S. Hinz, R. P. Soeters, M. D. Hofmeyr, R. P. Millar and H. N. Jabbour (2001). "Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E(2) synthesis are up-regulated in carcinomas of the cervix: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors." *J Clin Endocrinol Metab* **86**(5): 2243-2249.

Sales, K. J., A. A. Katz, R. P. Millar and H. N. Jabbour (2002). "Seminal plasma activates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 receptor expression and signalling in cervical adenocarcinoma cells." Mol Hum Reprod **8**(12): 1065-1070.

Sano, H., Y. Kawahito, R. L. Wilder, A. Hashiramoto, S. Mukai, K. Asai, S. Kimura, H. Kato, M. Kondo and T. Hla (1995). "Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer." Cancer Res **55**(17): 3785-3789.

Scheffner, M., B. A. Werness, J. M. Huibregtse, A. J. Levine and P. M. Howley (1990). "The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53." Cell **63**(6): 1129-1136.

Schiffman, M., P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez and S. Wacholder (2007). "Human papillomavirus and cervical cancer." Lancet **370**(9590): 890-907. License Number: 5300180390203

Serce, N., A. Gnatzy, S. Steiner, H. Lorenzen, J. Kirfel and R. Buettner (2012). "Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast." BMC Clin Pathol **12**: 13.

Shi, Y., F. Lan, C. Matson, P. Mulligan, J. R. Whetstine, P. A. Cole, R. A. Casero and Y. Shi (2004). "Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1." Cell **119**(7): 941-953.

Steenbergen, R. D., P. J. Snijders, D. A. Heideman and C. J. Meijer (2014). "Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions." Nat Rev Cancer **14**(6): 395-405.

Stiasny, A., C. P. Freier, C. Kuhn, S. Schulze, D. Mayr, C. Alexiou, C. Janko, I. Wiest, C. Dannecker, U. Jeschke and B. P. Kost (2017). "The involvement of E6, p53, p16, MDM2 and Gal-3 in the clinical outcome of patients with cervical cancer." Oncol Lett **14**(4): 4467-4476.

Take, Y., S. Koizumi and A. Nagahisa (2020). "Prostaglandin E Receptor 4 Antagonist in Cancer Immunotherapy: Mechanisms of Action." Front Immunol **11**: 324.

Tucker, O. N., A. J. Dannenberg, E. K. Yang, F. Zhang, L. Teng, J. M. Daly, R. A. Soslow, J. L. Masferrer, B. M. Woerner, A. T. Koki and T. J. Fahey, 3rd (1999). "Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer." Cancer Res **59**(5): 987-990.

Vattai, A., V. Cavailles, S. Sixou, S. Beyer, C. Kuhn, M. Peryanova, H. Heidegger, K. Hermelink, D. Mayr, S. Mahner, C. Dannecker, U. Jeschke and B. Kost (2017). "Investigation of RIP140 and LCoR as independent markers for poor prognosis in cervical cancer." Oncotarget **8**(62): 105356-105371.

Vogelsang, T. L. R., E. Schmoeckel, C. Kuhn, T. Blankenstein, M. Temelkov, H. Heidegger, T. M. Kolben, T. Kolben, S. Mahner, D. Mayr, U. Jeschke and A. Vattai (2020). "Regulation of LCoR and RIP140 expression in cervical intraepithelial neoplasia and correlation with CIN progression and dedifferentiation." J Cancer Res Clin Oncol **146**(7): 1847-1855.

Wang, Q., R. J. Morris, A. M. Bode and T. Zhang (2021). "Prostaglandin Pathways: Opportunities for Cancer Prevention and Therapy." Cancer Res.

World-Health-Organization. "Cancer today." Retrieved 25.4.2021, from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=900&population2=984&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&type_sort=0#collapse-group-1-1-1.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 25.04.2021.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

World-Health-Organization. "Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer 2020 ". Retrieved 20.04.2021, from [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).

Yamamoto, H., E. G. Williams, L. Mouchiroud, C. Canto, W. Fan, M. Downes, C. Heligon, G. D. Barish, B. Desvergne, R. M. Evans, K. Schoonjans and J. Auwerx (2011). "NCoR1 is a conserved physiological modulator of muscle mass and oxidative function." Cell **147**(4): 827-839.

Yang, G. J., P. M. Lei, S. Y. Wong, D. L. Ma and C. H. Leung (2018). "Pharmacological Inhibition of LSD1 for Cancer Treatment." Molecules **23**(12).

Yuan, J., G. Ni, T. Wang, K. Mounsey, S. Cavezza, X. Pan and X. Liu (2018). "Genital warts treatment: Beyond imiquimod." Hum Vaccin Immunother **14**(7): 1815-1819.

Zelenay, S., A. G. van der Veen, J. P. Bottcher, K. J. Snelgrove, N. Rogers, S. E. Acton, P. Chakravarty, M. R. Girotti, R. Marais, S. A. Quezada, E. Sahai and C. Reis e Sousa (2015). "Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity." Cell **162**(6): 1257-1270.

9. Curriculum vitae

10. Publikationsverzeichnis

A. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

1. Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Vilsmaier T, Vattai A, Kaltofen T, Mahner S, Schmoeckel E, Dannecker C, Jückstock J, Mayr D, Jeschke U, **Heidegger HH.**

Nuclear receptor corepressor (NCoR) is a positive prognosticator for cervical cancer.

Arch Gynecol Obstet. 2021 Apr 16.

(Impact Factor 2019 2.283)

2. Buchholz A, Vattai A, Fürst S, Vilsmaier T, Kuhn C, Schmoeckel E, Mayr D, Dannecker C, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger HH.**

EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer.

Cancers (Basel). 2021 Mar 19;13(6):1410.

(Impact Factor 2019 6.126)

3. Wang Q, Vattai A, Vilsmaier T, Kaltofen T, Steger A, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, **Hildegard Heidegger H.**

Immunogenomic Identification for Predicting the Prognosis of Cervical Cancer Patients.

Int J Mol Sci. 2021 Feb 28;22(5):2442.

(Impact Factor 2019 4.556)

4. Schmoeckel E, Fraungruber P, Kuhn C, Jeschke U, Mahner S, Kolben TM, Kolben T, Vilsmaier T, Hester A, **Heidegger HH.**

The role of EP-2 receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia.

Histochem Cell Biol. 2020 Dec;154(6):655-662.

(Impact Factor 2020: 3.418)

5. Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Jückstock J, Mayr D, Schmoeckel E, Dannecker C, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger HH.**

Lysine-specific histone demethylase 1A (LSD1) in cervical cancer.

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Nov;146(11):2843-2850.

(Impact Factor 2019: 3.656)

6. Eppich S, Kuhn C, Schmoeckel E, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Gallwas J, **Heidegger HH.**

MSX1-A Potential Marker for Uterus-Preserving Therapy of Endometrial Carcinomas.

Int J Mol Sci. 2020 Jun 25;21(12):4529.

(Impact Factor 2019: 4.556)

7. Ye Y, Peng L, Vattai A, Deuster E, Kuhn C, Dannecker C, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V*, **Heidegger HH.***

(* Authors contributed equally to this work)

Prostaglandin E2 receptor 3 (EP3) signaling promotes migration of cervical cancer via urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR).

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Sep;146(9)

(Impact Factor 2019: 3.656)

8. Hepp P, Unverdorben L, Hutter S, Kuhn C, Ditsch N, Groß E, Mahner S, Jeschke U, Knabl J*, **Heidegger HH*.**

(* Authors contributed equally to this work)

Placental Galectin-2 Expression in Gestational Diabetes: A Systematic, Histological Analysis.

Int J Mol Sci. 2020 Mar 31;21(7):2404.

(Impact Factor 2019: 4.556)

9. Dietlmeier S, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Vilsmaier T, Schröder L, Kost BP, Gallwas J, Jeschke U, Mahner S, **Heidegger HH.**

The prostaglandin receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases.

Scientific Reports 2020 Jan 24;10(1):1154

(Impact Factor 2019: 3.998)

10. Wang Q, Schmoeckel E, Kost BP, Kuhn C, Vattai A, Vilsmaier T, Mahner S, Mayr D, Jeschke U, **Heidegger HH.**

Higher CCL22+ Cell Infiltration is Associated with Poor Prognosis in Cervical Cancer Patients.
Cancers (Basel). 2019 Dec 12;11(12):2004.

(Impact Factor 2019: 6.126)

11. Kost BP, Beyer S, Schröder L, Zhou J, Mayr D, Kuhn C, Schulze S, Hofmann S, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger H.**

Glucocorticoid receptor in cervical cancer: an immunohistochemical analysis.

Arch Gynecol Obstet. 2019 Jan;299(1):203-209.

(Impact Factor 2019: 2.283)

12. Heidegger H*, Dietlmeier S*, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Aberl C, Jeschke U, Mahner S, Kost B

(* Authors contributed equally to this work)

The Prostaglandin EP3 Receptor Is an Independent Negative Prognostic Factor for Cervical Cancer Patients.

Int J Mol Sci. 2017 Jul 19;18(7):1571.

(Impact Factor 2017 3.687)

B. Originalarbeiten als Koautorin

1. Vattai A, Kremer N, Meister S, Beyer S, Keilmann L, Hester A, Temelkov M, Heidegger H, Schmoeckel E, Kessler M, Mahner S, Jeschke U, Hertlein L, Kolben T

Role of FoxP3-positive regulatory T-cells in regressive and progressive cervical dysplasia.

J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Nov 5.

(Impact Factor 2020: 4,553)

2. Zati Zehni A, Batz F, Cavallès V, Sixou S, Kaltofen T, Keckstein S, **Heidegger HH**, Ditsch N, Mahner S, Jeschke U, Vilsmaier T.

Cytoplasmic Localization of RXR α Determines Outcome in Breast Cancer.

Cancers (Basel). 2021 Jul 26;13(15):3756.

(Impact Factor 2020: 6,639)

3. Zheng M, Long J, Chelariu-Raicu A, Mullikin H, Vilsmaier T, Vattai A, **Heidegger HH**, Batz F, Keckstein S, Jeschke U, Trillsch F, Mahner S, Kaltofen T.

Identification of a Novel Tumor Microenvironment Prognostic Signature for Advanced-Stage Serous Ovarian Cancer.

Cancers (Basel). 2021 Jul 3;13(13):3343.

(Impact Factor 2020: 6,639)

4. Ansorge N, Dannecker C, Jeschke U, Schmoeckel E, Mayr D, **Heidegger HH**, Vattai A, Burgmann M, Czogalla B, Mahner S, Fuerst S.

Combined COX-2/PPAR γ Expression as Independent Negative Prognosticator for Vulvar Cancer Patients.

Diagnostics (Basel). 2021 Mar 10;11(3):491.

(Impact Factor 2019: 3.110)

5. Zehni AZ, Batz F, Vattai A, Kaltofen T, Schrader S, Jacob SN, Mumm JN, **Heidegger HH**, Ditsch N, Mahner S, Jeschke U, Vilsmaier T.

The Prognostic Impact of Retinoid X Receptor and Thyroid Hormone Receptor alpha in Unifocal vs. Multifocal/Multicentric Breast Cancer.

Int J Mol Sci. 2021 Jan 19;22(2):957.

(Impact Factor 2019: 4.556)

6. Vilsmaier T, **Heidegger HH**, Schröder L, Trapp E, Zehni AZ, Rack B, Janni W, Mahner S, Weissenbacher T, Jeschke U, Mumm JN; SUCCESS Study Group.

Interleukin 15 and Eotaxin correlate with the outcome of breast cancer patients vice versa independent of CTC status.

Arch Gynecol Obstet. 2021 Jan;303(1):217-230.

(Impact Factor 2019: 2.283)

7. Wanka G, Schmoeckel E, Mayr D, Fuerst S, Kuhn C, Mahner S, Knabl J, Karsten MM, Dannecker C, **Heidegger HH**, Vattai A, Jeschke U, Jueckstock J.

LDOC1 as Negative Prognostic Marker for Vulvar Cancer Patients.

Int J Mol Sci. 2020 Dec 5;21(23):9287.

(Impact Factor 2019: 4.556)

8. Zheng M, Mullikin H, Hester A, Czogalla B, **Heidegger H**, Vilsmaier T, Vattai A, Chelariu-Raicu A, Jeschke U, Trillsch F, Mahner S, Kaltofen T.

Development and Validation of a Novel 11-Gene Prognostic Model for Serous Ovarian Carcinomas Based on Lipid Metabolism Expression Profile.

Int J Mol Sci. 2020 Dec 1;21(23):9169.

(Impact Factor 2019: 4.556)

9. Kaltofen T, Preinfalk V, Schwertler S, Fraungruber P, **Heidegger H**, Vilsmaier T, Vattai A, Czogalla B, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F.

Potential of platinum-resensitization by Wnt signaling modulators as treatment approach for epithelial ovarian cancer.

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Oct;146(10):2559-2574.

(Impact Factor 2019: 3.656)

10. Zati Zehni A, Jeschke U, Hester A, Kolben T, Ditsch N, Jacob SN, Mumm JN, **Heidegger HH**, Mahner S, Vilsmaier T.

EP3 Is an Independent Prognostic Marker Only for Unifocal Breast Cancer Cases.

Int J Mol Sci. 2020 Jun 22;21(12):4418.

(Impact Factor 2019: 4.556)

11. Anna Trebo, Nina Ditsch, Christina Kuhn, **Helene Hildegard Heidegger**, Christine Zeder-Goess, Thomas Kolben, Bastian Czogalla, Elisa Schmoeckel, Sven Mahner, Udo Jeschke, and Anna Hester

High Galectin-7 and Low Galectin-8 Expression and the Combination of both are Negative Prognosticators for Breast Cancer Patients

Cancers (Basel). 2020 Apr 12;12(4):953.

(Impact Factor 2019: 6.126)

12. Tilman L. R. Vogelsang, Elisa Schmoeckel, Christina Kuhn, Blankenstein T., Temelkov M., **Heidegger H.**, Theresa Maria Kolben, Thomas Kolben, Sven Mahner, Doris Mayr, Udo Jeschke, Aurelia Vattai

Regulation of LCoR and RIP140 expression in cervical intraepithelial neoplasia and correlation with CIN progression and dedifferentiation

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Jul;146(7):1847-1855.

(Impact Factor 2019: 3.656)

13. Zati Zehni A, Jacob SN, Mumm JN, **Heidegger HH**, Ditsch N, Mahner S, Jeschke U, Vilsmaier T.

Hormone Receptor Expression in Multicentric/Multifocal versus Unifocal Breast Cancer: Especially the VDR Determines the Outcome Related to Focality.

Int J Mol Sci. 2019 Nov 15;20(22):5740.

(Impact Factor 2019: 4.556)

14. Tremmel E, Hofmann S, Kuhn C, **Heidegger H**, Heublein S, Hermelink K, Wuerstlein R, Harbeck N, Mayr D, Mahner S, Ditsch N, Jeschke U, Vattai A.

Thyronamine regulation of TAAR1 expression in breast cancer cells and investigation of its influence on viability and migration.

Breast Cancer (Dove Med Press). 2019 Feb 19; 11:87-97.

(Impact Factor 2019: 2.695)

15. Schröder L, Marahrens P, Koch JG, **Heidegger H**, Vilsmeier T, Phan-Brehm T, Hofmann S, Mahner S, Jeschke U, Richter DU.

Effects of green tea, matcha tea and their components epigallocatechin gallate and quercetin on MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells.

Oncol Rep. 2019 Jan;41(1):387-396.

(Impact Factor 2019: 3.368)

16. Gratz M, Stavrou S, Kuhn C, Hofmann S, Hermelink K, **Heidegger H**, Hutter S, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Vattai A.

Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages.

Endocrine Connections 2018 May;7(5):727-738.

(Impact Factor 2018: 2.474)

17. Stavrou S, Gratz M, Tremmel E, Kuhn C, Hofmann S, **Heidegger H**, Peryanova M, Hermelink K, Hutter S, Toth B, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Vattai A.

TAAR1 induces a disturbed GSK3 β phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC.

Endocrine Connections. 2018 Feb;7(2):372-384.

(Impact Factor 2018: 2.474)

18. Vattai A, Cavailles V, Sixou S, Beyer S, Kuhn C, Peryanova M, **Heidegger H**, Hermelink K, Mayr D, Mahner S, Dannecker C, Jeschke U, Kost B.

Investigation of RIP140 and LCoR as independent markers for poor prognosis in cervical cancer.

Oncotarget. 2017 Oct 31;8(62)

(Impact Factor 2016: 5.168)

19. Vattai A, Akyol E, Kuhn C, Hofmann S, **Heidegger H**, von Koch F, Hermelink K, Wuerstlein R, Harbeck N, Mayr D, Spitzweg C, Toth B, Mahner S, Jeschke U, Ditsch N.

Increased trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression is associated with a positive survival rate in patients with breast cancer.

J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Sep;143(9):1637-1647.

(Impact Factor 2017: 3.282)

C. Übersichtsartikel/Reviews

1. Wang Q, Steger A, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger H**.

The Formation and Therapeutic Update of Tumor-Associated Macrophages in Cervical Cancer.

Int J Mol Sci. 2019 Jul 5;20(13):3310.

(Impact Factor 2019: 4.556)

2. Gehring C, Siepmann T, Heidegger H, Jeschke U.

The controversial role of human chorionic gonadotropin in the development of breast cancer and other types of tumors.

Breast. 2016 Apr; 26:135-40.

(Impact Factor 2019: 2.801)

D. Sonstige Veröffentlichungen

1. Heidegger H, Jeschke U.

Human Chorionic Gonadotropin (hCG)-An Endocrine, Regulator of Gestation and Cancer.

Int J Mol Sci. 2018 May 17;19(5):1502.

(Impact Factor 2018: 4.183)

2. Alexander Steger, Alexander Müller, Daniel Sinnecker, Michael Dommasch, Helene H.

Heidegger, Katharina M. Huster, Petra Barthel, Karl-Ludwig Laugwitz, Georg Schmidt

Der Baroreflex: Physiologie, klinische Bedeutung und Diagnostik

Klinische Neurophysiologie 2018; 49(03): 143-151

3. H. H. Heidegger, C. Gehring, S. Hutter, S. Mahner, R. Kästner

Infektbedingte fetale Anämie und Thrombozytopenie

Der Gynäkologe volume 49, pages 477–481(2016)

4. Helene Hildegard Heidegger, Aurelia Vattai, Mina Peryanova, Udo Jeschke, Ralph Kästner and Irene Alba-Alejandre

A Selective Feticide in Discordant Twins with Niemann Pick Type C Disease and a Delayed Interval Delivery

J Clin Case Rep 2018, 8:1

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner, dem ärztlichen Direktor der LMU Frauenklinik danke ich für die Möglichkeit zur Habilitation sowie seine klinische und wissenschaftliche Unterstützung in meinem beruflichen Werdegang. Ich danke ihm besonders für die Begleitung meiner Habilitation als geschäftsführender Fachmentor.

Ich danke in ganz besonderer Weise Prof. Dr. rer. nat. Udo Jeschke, durch welchen ich den ersten Kontakt zur Wissenschaft erhielt, er unterstützte mich bereits bei meiner Dissertation tatkräftig und weckte meine Passion zur Wissenschaft. Er ermunterte mich, förderte mich und das mir entgegengebrachte Vertrauen hat wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Prof. Dr. med Doris Mayr, stellvertretende Direktorin des Pathologischen Instituts der LMU danke ich herzlich für die Unterstützung als Fachmentorin.

Ich möchte dem ganzen Team des Forschungslabors, welches hervorragende Arbeit leistet danken, euer Wissen und eure positive Art sind einzigartig.

Den vielen fleißigen Doktoranden gilt auch mein besonderer Dank- Danke für eure Unterstützung.

Ich danke Frau PD med. Aurelia Vattai, Frau Dr. med. Theresa Vilsmaier sowie Herrn Dr. med. Till Kaltofen für den wissenschaftlichen sowie freundschaftlichen Austausch.

Meiner Familie gilt mein ganz besonderer Dank, meinem Mann Alexander der mich stets zur wissenschaftlichen Arbeit ermutigt hat sowie meinen zwei wundervollen Kindern, die zwar nicht aktiv an der Arbeit beteiligt waren, aber deren leuchtende Kinderaugen eine wunderbare Abwechslung zum klinischen und wissenschaftlichen Alltag waren und sind- durch sie lernt man die Welt mit anderen Augen zu sehen.

Meine Eltern sowie meiner Schwester mit Familie danke ich auch von ganzem Herzen, sie motivierten und unterstützten mich, waren immer für mich da und hatten stets ein offenes Ohr.

12. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- die vorgelegte Habilitationsschrift selbständig ohne fremde Hilfe verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist
- dass ich bisher keine anderweitigen Habilitationen und Habilitationsversuche angestrebt habe
- mir noch nie ein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

München, 1.5.2022

Dr. med. Helene Hildegard Heidegger

13. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift basiert auf folgenden Originalarbeiten:

1. Heidegger H*, Dietlmeier S*, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Aberl C, Jeschke U, Mahner S, Kost B
(* Authors contributed equally to this work)

The Prostaglandin EP3 Receptor Is an Independent Negative Prognostic Factor for Cervical Cancer Patients.

Int J Mol Sci. 2017 Jul 19;18(7):1571.

2. Dietlmeier S, Ye Y, Kuhn C, Vattai A, Vilsmaier T, Schröder L, Kost BP, Gallwas J, Jeschke U, Mahner S, **Heidegger HH.**

The prostaglandin receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases.

Scientific Reports 2020 Jan 24;10(1):1154

3. Schmoeckel E, Fraungruber P, Kuhn C, Jeschke U, Mahner S, Kolben TM, Kolben T, Vilsmaier T, Hester A, **Heidegger HH.**

The role of EP-2 receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia.

Histochem Cell Biol. 2020 Dec;154(6):655-662.

4. Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Jückstock J, Mayr D, Schmoeckel E, Dannecker C, Mahner S, Jeschke U, **Heidegger HH.**

Lysine-specific histone demethylase 1A (LSD1) in cervical cancer.

J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Nov;146(11):2843-2850.

5. Beilner D, Kuhn C, Kost BP, Vilsmaier T, Vattai A, Kaltofen T, Mahner S, Schmoeckel E, Dannecker C, Jückstock J, Mayr D, Jeschke U, **Heidegger HH.**

Nuclear receptor corepressor (NCoR) is a positive prognosticator for cervical cancer.

Arch Gynecol Obstet. 2021 Apr 16.