

**AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE**

**UND GEBURTSHILFE**

Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. S. Mahner

**Molekularbiologische Prognosefaktoren  
beim Ovarialkarzinom**

Habilitationsschrift

zum Erwerb der Venia Legendi

für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt von

Dr. med. Bastian Czogalla

2021

*Meiner Familie*

*“Dimidium facti, qui coepit, habet: sapere aude, incipe.”*

Quintus Horatius Flaccus

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>VORWORT</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
	2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	5
	2.2 Pathologie und Ätiopathogenese des Ovarialkarzinoms	5
	2.3 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms	6
	2.4 Therapie des Ovarialkarzinoms	8
<b>3</b>	<b>EIGENE ERGEBNISSE</b>	<b>11</b>
	3.1 Die Transkriptionsfaktoren NFE2L2, AH-R und VDR beim Ovarialkarzinom und ihre Interaktion mit unterschiedlichen Hormonrezeptoren	11
	3.2 Der G-Protein-gekoppelte EP3 Rezeptor und Strukturprotein beta-Arrestin 2 beim Ovarialkarzinom	14
	3.3 MDR1-positive Makrophagen beim Ovarialkarzinom	15
	3.4 Enolase-1/ MBP-1 beim Ovarialkarzinom	16
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>EIGENE PUBLIKATIONEN</b>	<b>29</b>

## **1. VORWORT**

Die kumulative Habilitationsschrift „Molekularbiologische Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom“ legt die Erkenntnisse neuer molekularer Zusammenhänge in der Entstehung des Ovarialkarzinoms dar. Diese sollen eine Grundlage für neue diagnostische und therapeutische Ansätze darstellen und Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen sein.

Nach einer allgemeinen Einführung in das Thema, werden die verschiedenen molekularbiologischen Prognosefaktoren näher beleuchtet und im Hinblick des Fachgebiets eingeordnet.

Bezüglich genauerer Angaben zur Methodik sowie zur Diskussion der einzelnen Studien wird auf die entsprechenden Originalarbeiten verwiesen, welche an betreffender Stelle zitiert werden und sich im Anhang dieser Habilitationsschrift befinden.

## **2. EINLEITUNG**

### **2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms**

Das Ovarialkarzinom stellt in Deutschland nach dem Endometriumkarzinom das zweithäufigste Genitalmalignom der Frau dar (Kaatsch & Spix 2019). Im Jahr 2016 wurden 7350 Neudiagnosen eines Ovarialkarzinoms gestellt. Die Erkrankung war für 5,2% der weiblichen Krebstoten in Deutschland verantwortlich (Kaatsch & Spix 2019). Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren steigt das Risiko für ein Ovarialkarzinom bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an (Kaatsch & Spix 2019). Seit der Jahrtausendwende nehmen sowohl die Erkrankungs- als auch Sterberate ab. Das verhältnismäßig schlechte relative 5-Jahres-Überleben beträgt aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung derzeit etwa 43 % (Kaatsch & Spix 2019).

### **2.2 Pathologie und Ätiopathogenese des Ovarialkarzinoms**

Ovarialkarzinome bedingen 95% aller ovariellen Malignome (Lheureux et al. 2019). Die heterogene Gruppe nicht-epithelialer Ovarialtumore umfasst unter anderem Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma-Tumore und ovarielle Sarkome (Torre et al. 2018). Ovarialkarzinome werden anhand ihrer histopathologischer Charakteristika in fünf Subtypen unterteilt: high-grade serös, low-grade serös, muzinös, endometrioid und klarzellig. Das high-grade seröse Ovarialkarzinom ist hierunter der weitaus häufigste Subtyp. In der histopathologischen Graduierung der Ovarialkarzinome wurde das dreigliedrige Differenzierungssystem (gut, mäßig, schlecht) zugunsten einer zweistufigen Klassifikation verlassen, die sich auf ein anerkanntes dualistisches Modell der Ätiopathogenese der Ovarialkarzinome stützt (Shih & Kurman 2005) : Es wird zwischen zwei Entstehungsmechanismen unterschieden. Die Typ-I Karzinome (low-grade serös, muzinös,

endometrioid, klarzellig) folgen einer „low-grade“ Entwicklungskaskade über Vorläuferläsionen und zeigen zumeist eine genetische Stabilität. Häufiger lassen sich Mutationen in den Genen *KRAS* und *BRAF* nachweisen, wohingegen *p53*-Mutationen selten sind. Low-grade seröse Ovarialkarzinome entwickeln sich meist mit einer längeren zeitlichen Latenz über Borderline-Tumore aus benignen ovariellen Neoplasien. Typ-II Karzinome (high-grade serös) hingegen entwickeln sich zumeist *de novo* und weisen bei einer genetischen Instabilität häufig eine *p53*-Mutation auf (Kurman & Shih 2011).

### 2.3 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Die klinisch-pathologische Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms basiert auf der aktuell gültigen FIGO-Klassifikation (Tabelle 1) (Prat 2014) und hat eine relevante Bedeutung hinsichtlich Einschätzung des Schweregrades, der Prognose und der Festlegung des therapeutischen Konzepts. Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik und eines fehlenden Screening-Programms werden ungefähr 75% aller Ovarialkarzinome in den FIGO-Stadien III/IV diagnostiziert. Die FIGO-Klassifikation ist dabei ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor (Prat 2014).

*Tabelle 1: TNM- und FIGO- Klassifikation des Ovarialkarzinoms (modifiziert n. Prat 2014)*

TNM	FIGO	Definition
<b>TX</b>		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
<b>T0</b>		Kein Anhalt für einen Tumor
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
<b>T1c</b>	<b>IC</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
<b>T1c1</b>	<b>IC1</b>	Iatrogene Kapsel-(Serosa-) ruptur
<b>T1c2</b>	<b>IC2</b>	Präoperative Kapsel-(Serosa-) ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
<b>T1c3</b>	<b>IC3</b>	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
<b>T3 und/oder N1</b>	<b>III</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3</b>		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>N1a</b>	<b>IIIA1i</b>	Metastasen ≤ 10mm
<b>N1b</b>	<b>IIIAii</b>	Metastasen > 10mm
<b>T3a jedes N</b>	<b>IIIA2</b>	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3b jedes N</b>	<b>IIIB</b>	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3c jedes N</b>	<b>IIIC</b>	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milz ein
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
<b>M1a</b>	<b>IVA</b>	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
<b>M1b</b>	<b>IVB</b>	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

## 2.4 Therapie des Ovarialkarzinoms

Die derzeitige Therapie des Ovarialkarzinoms ist stadienabhängig adaptiert und lässt sich in eine operative und systemische Komponente unterteilen. Die zytoreduktive Operation mit dem Ziel einer makroskopischen Tumorfreiheit ist der wichtigste Prognosefaktor, so dass die Therapie zur Gewährleistung einer optimalen Logistik und operativen Expertise einem spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Zentrum vorbehalten bleiben sollte (du Bois et al. 2009). Die aktuelle Standard-Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms umfasst die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel (du Bois et al. 2003). Im fortgeschrittenen Tumorstadium wird zusätzlich bei fehlender Kontraindikation der VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit der Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate eingesetzt (Burger et al. 2011; Perren et al. 2011). Der klinische Einsatz von Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitoren verändert die Therapie des Ovarialkarzinoms aktuell maßgeblich. Erste Daten zum Einsatz der PARP-Inhibitoren in der Erstlinientherapie lieferte die SOLO-1 Studie, bei welcher Olaparib als Erhaltungsmoanotherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen BRCA-mutierten Ovarialkarzinom untersucht wurde. Hier zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Unter Olaparib-Therapie reduzierte sich das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tods um 70 % (HR 0,30 [95% CI 0,23–0,41],  $p < 0,001$ ) gegenüber dem Placebo, eine bis dato nie beobachtete Prognoseverbesserung bei betroffenen Patientinnen (Moore et al. 2018). Auf Grundlage dieser Ergebnisse erfolgte im Juni 2019 die Zulassung von Olaparib als Erhaltungsmoanotherapie in der Erstlinientherapie für Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom. Es folgten weitere Studien zum Einsatz unterschiedlicher PARP-Inhibitoren in der Erstlinientherapie. Die AGO-OVAR 21/PRIMA/ENGOT-ov26-Studie untersuchte den Effekt von Niraparib nach Ansprechen auf eine

platinhaltige Chemotherapie und konnte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eine Verbesserung des PFS nachweisen (González-Martín et al. 2019). Dies führte im November 2020 zur Zulassung dieses PARP-Inhibitors beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom unabhängig vom Mutationsstatus. In der AGO-OVAR 20/ PAOLA-1-Studie wurde erstmals die kombinierte Erhaltungstherapie des PARP-Inhibitors Olaparib mit Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus untersucht. Die Kombinationstherapie führte zu einer hoch signifikanten Verbesserung des PFS (HR 0,59 [95% CI 0.49- 0.72],  $p < 0,0001$ ) gegenüber einer Bevacizumab-Monotherapie. Subgruppenanalysen zeigten den ausgeprägtesten Effekt bei den BRCA-mutierten Patientinnen (HR 0,31 [95% CI 0,20–0,47]) und jenen mit einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) (HR 0,43 [95% CI 0,28–0,66]) sowie keinen wesentlichen Effekt für die HRD-negative Gruppe (HR 1,00 [95% CI 0,75–1,35]) (Ray-Coquard et al. 2019). Diese Ergebnisse führten zu einer Erweiterung der Zulassung von Olaparib hinsichtlich der kombinierten Erhaltungstherapie von Olaparib und Bevacizumab bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation oder HRD im Rahmen eines validierten Testverfahrens. Eine der aktuellen klinischen Herausforderungen stellt nun die Herausarbeitung für Selektionskriterien zum Einsatz der verschiedenen PARP-Inhibitoren im Rahmen der bestehenden Zulassungen dar.

Die Immuntherapie hat aktuell noch keine Relevanz in der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms. Zwei Phase III-Studien konnten keinen Vorteil ihres Einsatzes in der Erstlinientherapie nachweisen (Ledermann et al. 2020; Moore et al. 2020). Daher konzentrieren sich aktuelle Studienkonzepte vor allem auf Kombinationstherapien, die synergistische Effekte basierend auf vielversprechenden präklinischen Daten mit Bevacizumab oder PARP-Inhibitoren erproben. Die AGO-OVAR23/DUO-O-Studie untersucht hier die dreifache Kombination aus Bevacizumab plus Olaparib plus Durvalumab, die ENGOT-

ov44/FIRST-Studie die dreifache Kombination aus Bevacizumab plus Niraparib plus Dostarlimab und die AGO-OVAR 25/ATHENA-Studie die duale Kombination von Rucaparib und Nivolumab. Die Ergebnisse dieser Studien bleiben abzuwarten bevor eine abschließende Bewertung der Immuntherapie beim Ovarialkarzinom erfolgen kann.

Auch in der Rezidivkrankung ist ein multimodales Therapiekonzept angezeigt, wobei sich die therapeutische Intention ändert, da die Krankheit nicht mehr als heilbar angesehen werden kann. Mit den Ergebnissen der AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 Studie konnte zuletzt eine Phase-III Evidenz für die lange gelebte klinische Praxis einer Rezidivoperation erzielt werden, wobei die Erreichung einer makroskopischen Tumorfreiheit eine wichtige Voraussetzung für diesen Therapieschritt darstellt (Du Bois et al. 2020). Für die weitere Systemtherapie wird das Ansprechen auf die letzte platinhaltige Chemotherapie herangezogen. Für eine erneute platinhaltige Kombinationstherapie sind Patientinnen geeignet, die auf eine platinhaltige Erstlinientherapie angesprochen haben und frühestens 6 Monate nach Therapieabschluss an einem Rezidiv erkranken. PARP-Inhibitoren können anschließend unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus als Erhaltungstherapie nach erfolgreicher platinhaltiger Kombinationstherapie angewendet werden (Ledermann et al. 2014).

Bei platinresistenten Rezidiven sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt. Platinfreie Monochemotherapien stehen hier im Vordergrund. Allerdings sollten in dieser Situation Symptomkontrolle und Lebensqualität neben der reinen Effektivität wichtige Therapieziele darstellen.

### 3. EIGENE ERGEBNISSE

#### 3.1 Die Transkriptionsfaktoren NFE2L2, AH-R und VDR beim Ovarialkarzinom und ihre Interaktion mit unterschiedlichen Hormonrezeptoren

##### **Interaction of ER $\alpha$ and NRF2 Impacts Survival in Ovarian Cancer Patients.**

**Czogalla B**, Kahaly M, Mayr D, Schmoeckel E, Niesler B, Kolben T, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

International Journal of Molecular Sciences 2018 Dec;20(1):112.

doi: 10.3390/ijms20010112.

##### **Correlation of NRF2 and progesterone receptor and its effects on ovarian cancer biology.**

**Czogalla B**, Kahaly M, Mayr D, Schmoeckel E, Niesler B, Hester A, Zeder-Göß C, Kolben T, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Cancer Management and Research 2019 Aug;11:7673-7684.

doi: 10.2147/CMAR.S210004.

##### **Correlation of the Aryl Hydrocarbon Receptor with FSHR in Ovarian Cancer Patients.**

Deuster E, Mayr D, Hester A, Kolben T, Zeder-Göß C, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F, **Czogalla B**

International Journal of Molecular Sciences 2019 Jun;20(12):2862.

doi: 10.3390/ijms20122862.

##### **Cytoplasmic VDR expression as an independent risk factor for ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Deuster E, Liao Y, Mayr D, Schmoeckel E, Sattler C, Kolben T, Hester A, Fürst S, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Histochemistry and Cell Biology 2020 Oct;154(4):421-429

doi: 10.1007/s00418-020-01894-6.

Der Transkriptionsfaktor Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NFE2L2) gilt als bedeutender Regulator einer Vielzahl von antioxidativen und zytoprotektiven Genen und ermöglicht dadurch einen wesentlichen Schutzmechanismus auf vermehrten intrinsischen sowie extrinsischen zellulären Stress (Wakabayashi et al. 2010). Eine aberrante NFE2L2 Aktivität ließ sich beim Ovarialkarzinom vielfach nachweisen (van der Wijst et al. 2014;

Manandhar et al. 2010; Martinez et al. 2014; Konstantinopoulos et al. 2011). Im Rahmen dieses Habilitationsprojekts konnte gezeigt werden, dass eine zytoplasmatische Expression von NFE2L2, die eine Inaktivierung impliziert, in Kombination mit einer erhöhten Expression des Östrogenrezeptors ERalpha ein besseres Überleben von Ovarialkarzinom-Patientinnen bedingt (median 74,5 vs. 37,7 Monate;  $p=0,04$ ). Dabei bestand eine signifikante Korrelation dieser beiden Faktoren ( $p=0,004$ ). Darüber hinaus zeigten Untersuchungen in verschiedenen Ovarialkarzinom-Zellen eine vermehrte NFE2L2 und verminderte ERalpha Expression. Da ein NFE2L2-Knockdown mittels siRNA zu einer erhöhten Expression von ERalpha führte, konnten wir eine Interaktion von NFE2L2 und ERalpha nachweisen. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde ein funktionelles Modell konstruiert, in welchem eine antihormonelle Therapie mit Aromataseinhibitoren eine mögliche Rationale in der Therapie des Ovarialkarzinoms darstellt (Czogalla et al. 2018).

Des Weiteren konnte eine Assoziation von NFE2L2 und den Progesteronrezeptoren PRA ( $cc=0,247$ ;  $p=0,003$ ) und PRB ( $cc=0,25$ ;  $p=0,003$ ) gezeigt werden. Die kombinierte Expression von zytoplasmatischem NFE2L2 und PRA (median 109,7 vs. 30,6 Monate;  $p=0,02$ ) bzw. PRB (median 153,5 vs. 30,6 Monate;  $p=0,009$ ) war mit einem längeren Gesamtüberleben von Ovarialkarzinom-Patientinnen assoziiert. Auch hier wurde durch NFE2L2-Knockdown eine Assoziation mit der Progesteronrezeptor Expression nachgewiesen. Unsere Ergebnisse führten zu der Annahme, dass der NFE2L2/AKR1C1/PR Signalweg einen Einfluss auf die Platinsensibilität von Ovarialkarzinom-Zellen hat, was aufgrund einer möglichen medikamentösen Beeinflussung durch Metformin von enorme klinischer Relevanz wäre (Czogalla, Kahaly, et al. 2019). Weitere Untersuchungen zur Vertiefung dieser Hypothese werden aktuell durchgeführt.

Mit dem Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AH-R) wurde ein weiterer Transkriptionsfaktor untersucht, der nach Bindung von Xenobiotika Enzyme reguliert, die für den Abbau der induzierenden Stoffe verantwortlich sind. Die Rolle von AH-R in der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms war im Vorfeld dieses Habilitationsprojekts nicht eingehend untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine verringerte zytoplasmatische Expression mit einem verlängerten Überleben von Ovarialkarzinom-Patientinnen einhergeht (median 183,46 vs. 85,07 Monate;  $p=0,021$ ). Außerdem wurde gezeigt, dass eine erhöhte zytoplasmatische Expression von AH-R in Kombination mit der Expression des Gonadotropinrezeptors FSHR mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert ist (median 69,72 vs. 43,32 Monate;  $p=0,043$ ). Wir postulierten daher für die Subgruppe von Ovarialkarzinom-Patientinnen mit diesem Expressionsprofil des Tumors eine endokrine Therapie mit GnRH-Modulatoren zur Verbesserung der Gesamtprognose (Deuster et al. 2019).

Der Einfluss von Vitamin D und seines Rezeptors (VDR) auf verschiedene Karzinomentitäten wurde in den vergangenen Jahren vielfach untersucht. Frühere Arbeiten konnten eine erhöhte Expression des Transkriptionsfaktors VDR beim Ovarialkarzinom nachweisen (Villena-Heinsen et al. 2002; Friedrich et al. 2003). Die hier vorgestellte Untersuchung konnte VDR erstmals als einen unabhängigen Prognosefaktor beim Ovarialkarzinom identifizieren. Eine hohe zytoplasmatische Expression geht mit einem verringerten Gesamtüberleben einher (HR 2,218; 32,5 Monate vs. Median nicht erreicht;  $p<0,001$ ). Darüber hinaus konnte die tumor-assoziierte VDR-Expression als möglicher Biomarker hinsichtlich der herausgearbeitet werden (Czogalla, Deuster, et al. 2020).

### 3.2 Der G-Protein-gekoppelte EP3 Rezeptor und Strukturprotein beta-Arrestin 2 beim

#### Ovarialkarzinom

##### **EP3 receptor is a prognostic factor in TA-MUC1-negative ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Kuhn C, Heublein S, Schmöckel E, Mayr D, Kolben T, Trillsch F, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Hester A

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2019 Oct;145(10):2519-2527.

doi: 10.1007/s00432-019-03017-8. #

##### **β-arrestin 2 is a prognostic factor for survival of ovarian cancer patients upregulating cell proliferation.**

**Czogalla B**, Partenheimer A, Jeschke U, von Schönfeldt V, Mayr D, Mahner S, Burges A, Simoni M, Melli B, Benevelli R, Bertini S, Casarini L, Trillsch F

Frontiers in Endocrinology 2020 Sep 18;11:554733.

doi: 10.3389/fendo.2020.554733

Der für den Prostaglandinsignalweg entscheidende G-Protein-gekoppelte E2-Rezeptor 3 (EP3) wurde auf seine prognostische Bedeutung beim Ovarialkarzinom untersucht. Es konnte eine signifikante Korrelation des EP3 und dem Tumor-assoziierten epithelialen Mucin 1 (TA-MUC1) nachgewiesen werden ( $p=0,001$ ). Eine Assoziation mit einem verlängerten Gesamtüberleben konnte bei einer verminderten Expression von EP3 in der TA-MUC1 negativen Subgruppe herausgearbeitet werden (median 102 vs. 34 Monate;  $p=0,035$ ). Hierdurch konnte ein mögliches Zusammenspiel von Mucin-1 und Cyclooxygenase Signalwegen aufgedeckt werden (Czogalla, Kuhn, et al. 2019).

Darüberhinaus wurde beta-Arrestin 2 untersucht, ein Strukturprotein, welches die Signaltransduktion und Internalisierung von aktivierten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bestimmt und in den Fokus onkologischer Forschung gerückt ist (Shenoy & Lefkowitz 2011). Es wurde eine signifikante Korrelation mit verschiedenen Hormonrezeptoren identifiziert.

Darüber hinaus bestand eine Assoziation einer erhöhten Expression von beta-Arrestin 2 mit einem verringerten Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinom-Patientinnen (median 29,88 vs. 50,64 Monate;  $p=0,025$ ). Diese klinischen Daten wurden in verschiedenen Ovarialkarzinom-Zellkultur-Modellen bestätigt: Die Induktion von beta-Arrestin 2 führte zu einer Zunahme der Zellviabilität, wohingegen ein Knockdown von beta-Arrestin 2 vermehrten Zelltod zur Folge hatte. Damit konnte beta-Arrestin 2 als vielversprechender Kandidat für neue therapeutische Konzepte herausgearbeitet werden (Czogalla, Partenheimer, et al. 2020).

### **3.3 MDR1-positive Makrophagen beim Ovarialkarzinom**

#### **M2 Macrophages Infiltrating Epithelial Ovarian Cancer Express MDR1: A Feature That May Account for the Poor Prognosis.**

Badmann S, Heublein S, Mayr D, Reischer A, Liao Y, Kolben T, Beyer S, Hester A, Zeder-Goess C, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F, **Czogalla B**  
Cells 2020 May ;9(5):E1224.  
doi: 10.3390/cells9051224.

Das Multiple Drug Resistance Protein (MDR-1) spielt eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Therapieresistenzen beim Ovarialkarzinom und bedingt dadurch eine verschlechterte Prognose dieser Patientinnen (Penson et al. 2004; Gottesman et al. 2002). Es wurde die Expression von MDR1-positiven Leukozyteninfiltraten beim Ovarialkarzinom analysiert und deren genaue zelluläre Zusammensetzung untersucht. Dabei zeigte sich, dass MDR1-positive Leukozyteninfiltrate vornehmlich aus protumoralen M2-Makrophagen bestehen. Außerdem waren sie mit einem verschlechterten Progressionsfreien- und Gesamtüberleben assoziiert (PFS: median 27,00 vs. 44,76 Monate;  $p=0,029$  und OS: median 30,60 vs. 63,36 Monate;  $p=0,015$ ). Daraus folgend konnten wir basierend auf diesen Ergebnissen einen zur Systemtherapie ergänzenden Einsatz von MDR-1-Inhibitoren gerade

im Kontext von Therapieresistenzen postulieren (Badmann et al. 2020).

### **3.4 Enolase-1/ MBP-1 beim Ovarialkarzinom**

#### **Nuclear Enolase-1/ MBP-1 expression and its association with the Wnt signaling in epithelial ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Partenheimer A, Badmann S, Schmoeckel E, Mayr D, Kolben T, Beyer S, Hester A, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Translational Oncology 2020 Oct 14;14(1):100910.

doi: 10.1016/j.tranon.2020.100910

Enolase-1 ist als relevantes Enzym des Glukosemetabolismus in einer Vielzahl von Krebsentitäten hochreguliert. Demgegenüber ist die alternative nukleäre Splicevariante c-myc Promoter-binding Protein-1 (MBP-1) ein Tumorsuppressor (Subramanian & Miller 2000; Dang 2012). Die Bedeutung von Enolase-1/ MBP-1 in der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms war im Vorfeld dieses Habilitationsprojekts nicht eingehend untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe nukleäre Enolase-1/ MBP-1 Expression negativ mit dem Tumorgrading assoziiert ist ( $cc=-0.318$ ;  $p<0.001$ ). Eine hohe nukleäre Enolase-1/ MBP-1 Expression wurde signifikant vermehrt in low-grade serösen Ovarialkarzinomen gefunden im Vergleich zum high-grade serösen Subtyp ( $p<0.001$ ). Nukleäre Enolase-1/ MBP-1 Expression korrelierte mit verschiedenen Markern des Wnt Signalwegs. Erhöhte nukleäre Enolase-1/ MBP-1 Expression war mit einem verbessertem Gesamtüberleben assoziiert (median 88,6 vs. 33,1 Monate;  $p=0,013$ ). Zusammenfassend konnte nukleäre Enolase-1/ MBP-1 als wichtiger Interaktionspartner des Wnt Signalwegs und der Epithelial-mesenchymalen Transition beim Ovarialkarzinom herausgearbeitet werden (Czogalla et al. 2021).

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Das Ziel dieser kumulativen Habilitationsschrift „Molekularbiologische Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom“ war die Identifikation von Zielstrukturen, die als neue diagnostische bzw. therapeutische Ansatzpunkt beim Ovarialkarzinom gelten können. Die Herausforderung in der Therapie des Ovarialkarzinoms liegt in der Personalisierung anhand molekularbiologischer Zielstrukturen zur Optimierung der therapeutischen Effektivität und damit der Prognose der Patientinnen. In der Frauenheilkunde steht das multimodale Therapiekonzept des Mammakarzinoms hier als gutes Beispiel zur Verfügung – anhand unterschiedlicher und immer diverserer Biomarker sowie Genmutationsanalysen werden zum Teil hochindividualisierte Therapiekonzepte entwickelt, die eine optimale Behandlung ermöglichen. Ich sehe in einer solchen personalisierten Medizin auch den Schlüssel für die Therapie des Ovarialkarzinom. Das Ziel muss dabei sein, die sich zweifelsfrei bewährte Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel mit ihrem aber doch unspezifischen Wirkungsprofil durch zielgerichtete Medikamente zu ergänzen und langfristig möglicherweise sogar zu ersetzen. Um dies zu realisieren, ist allerdings die Identifikation neuer therapeutischer Zielstrukturen obligat. Alle in diesem Habilitationsprojekt untersuchten potenziellen Biomarker wurden aufgrund vorhandener vielversprechender Ergebnisse in Signalkaskaden, die auch beim Ovarialkarzinom eine bedeutende Rolle spielen, ausgewählt und die medikamentöse Interventionsmöglichkeit war eine weitere relevante Voraussetzung für deren Selektion. Anhand der im vorhergehenden Kapitel und in den jeweiligen Originalarbeiten detailliert beschriebenen Ergebnisse konnten für bestimmte Subgruppen von Ovarialkarzinom-Patientinnen potentielle zielgerichtete Therapieoptionen definiert werden: Aromataseinhibitoren im Kontext des ERalpha–NFE2L2-abhängigen Signalwegs, Metformin zur Beeinflussung der Platinsensibilität im Rahmen des

NFE2L2/AKR1C1/PR Signalwegs, GnRH-Modulatoren im Zusammenspiel von AH-R und FSHR, MAPK-Inhibitoren in Abhängigkeit von der VDR-Expression und MDR-1-Inhibitoren in Kombination mit Paclitaxel. Darüber hinaus wurde beta-Arrestin 2, ein zentrales Strukturprotein in der Signaltransduktion von aktivierten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, als vielversprechender Kandidat für neue therapeutische Konzepte identifiziert. Mit MBP-1 konnte zudem ein wichtiger Interaktionspartner des Wnt Signalwegs und der Epithelial-mesenchymalen Transition aufgedeckt werden. Gerade der Wnt Signalweg mit Beeinflussung von Tumorstadium, Angiogenese, Metastasierung und Chemosensitivität rückt im Verständnis der Ätiopathogenese des Ovarialkarzinoms immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses, so dass die hier gezeigten Ergebnisse eine wichtige Grundlage für weitere Untersuchungen darstellen. Aktuell führen wir in unserem gynäkologischen Forschungslabor weitere vielversprechende Projekte durch, um den Wnt Signalwegs beim Ovarialkarzinom weiter zu ergründen. Die Komplexität der Identifizierung neuer relevanter Biomarker zeigt sich in den Untersuchungen zu EP3, dessen Signalweg anhand unserer Untersuchungen vor allem in der TA-MUC1 negativen Subgruppe mit geringerer endogener Prostaglandin-Produktion eine Bedeutung hat. Dies verdeutlicht umso mehr, welche Ansprüche an die präklinische Forschung gestellt werden, um eine rein personalisierte Medizin zu realisieren. Die Ergebnisse dieses Habilitationsprojektes sollten nun mit Fokus auf die jeweils beschriebenen Subgruppen in größeren Ovarialkarzinom-Kollektiven überprüft werden, um die hier identifizierten Biomarker und die darauf basierenden therapeutischen Ansätze zu verifizieren. Zu diesem Zweck wird aktuell in unserer Klinik ein umfassender Tissue-Micro-Array sowie eine Tumorbank von Ovarialkarzinom-Patientinnen aufgebaut. Diese sind dann auch von Relevanz für weitere detaillierte Untersuchungen der untersuchten Zielstrukturen und darüber hinaus für neue translationale Forschungsprojekte.

Mit der Etablierung neuer wissenschaftlicher Methoden, wie zum Beispiel Organoid-Kulturen, wird es uns zukünftig auch möglich sein, unsere entwickelten medikamentösen Theorien umfassend zu überprüfen. Unsere Kooperationen mit nationalen und internationalen Forschungspartner sind in Anbetracht immer stärkerer auch grundlagenwissenschaftlicher Spezialisierungen hier von entscheidender Bedeutung, um das Ziel einer individualisierten Therapie weiter voran zu treiben.

Es bleibt abschließend festzuhalten, dass trotz der sich aktuell positiv durch neue Therapieoptionen wie PARP- oder Checkpoint-Inhibitoren rasch verändernden klinischen Realität, die Bedeutung weiterer Erforschung der molekularpathologischen Grundlagen des Ovarialkarzinoms ungebrochen bleibt, um die betreffenden Patientinnen zukünftig spezifisch anhand der molekularbiologischen Charakteristika ihres Tumors zu behandeln.

Daher stellt diese Habilitationsschrift vor allem Ansporn für meine zukünftige wissenschaftliche Arbeit dar, um dem Ziel einer personalisierten Medizin näher zu kommen.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- Badmann, S. et al., 2020. M2 Macrophages Infiltrating Epithelial Ovarian Cancer Express MDR1: A Feature That May Account for the Poor Prognosis. *Cells*, 9(5).
- du Bois, A. et al., 2003. A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 95(17), pp.1320–1329.
- du Bois, A. et al., 2009. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer*, 115(6), pp.1234–1244.
- Du Bois, A. et al., 2020. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15\_suppl), p.6000.
- Burger, R.A. et al., 2011. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(26), pp.2473–2483.
- Czogalla, B., Kahaly, M., et al., 2019. Correlation of NRF2 and progesterone receptor and its effects on ovarian cancer biology. *Cancer Management and Research*, 11, pp.7673–7684.
- Czogalla, B., Deuster, E., et al., 2020. Cytoplasmic VDR expression as an independent risk factor for ovarian cancer. *Histochemistry and Cell Biology*.
- Czogalla, B., Kuhn, C., et al., 2019. EP3 receptor is a prognostic factor in TA-MUC1-negative ovarian cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(10), pp.2519–2527.
- Czogalla, B. et al., 2018. Interaction of ER $\alpha$  and NRF2 Impacts Survival in Ovarian Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1).

- Czogalla, B. et al., 2021. Nuclear Enolase-1/ MBP-1 expression and its association with the Wnt signaling in epithelial ovarian cancer. *Translational Oncology*, 14(1), p.100910.
- Czogalla, B., Partenheimer, A., et al., 2020.  $\beta$ -arrestin 2 Is a Prognostic Factor for Survival of Ovarian Cancer Patients Upregulating Cell Proliferation. *Frontiers in Endocrinology*, 11, p.658.
- Dang, C. V, 2012. MYC on the path to cancer. *Cell*, 149(1), pp.22–35.
- Deuster, E. et al., 2019. Correlation of the aryl hydrocarbon receptor with fshr in ovarian cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12).
- Friedrich, M. et al., 2003. Analysis of the Vitamin D System in Cervical Carcinomas, Breast Cancer and Ovarian Cancer BT - Vitamin D Analogs in Cancer Prevention and Therapy. In J. Reichrath, W. Tilgen, & M. Friedrich, eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 239–246.
- González-Martín, A. et al., 2019. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(25), pp.2391–2402.
- Gottesman, M.M., Fojo, T. & Bates, S.E., 2002. Multidrug resistance in cancer: Role of ATP-dependent transporters. *Nature Reviews Cancer*, 2(1), pp.48–58.
- Kaatsch, P. & Spix, C., 2019. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. *Robert Koch Institut*, p.140.
- Konstantinopoulos, P.A. et al., 2011. Keap1 Mutations and Nrf2 Pathway Activation in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Research*, 71(15), pp.5081–5089.
- Kurman, R.J. & Shih, I.-M., 2011. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. *Human Pathology*, 42(7), pp.918–931.
- Ledermann, J. et al., 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by

- <em>BRCA</em> status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(8), pp.852–861.
- Ledermann, J.A. et al., 2020. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. *Gynecologic Oncology*, 159, pp.13–14.
- Lheureux, S., Braunstein, M. & Oza, A.M., 2019. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(4), pp.280–304.
- Manandhar, S., Lee, S. & Kwak, M.-K., 2010. Effect of stable inhibition of NRF2 on doxorubicin sensitivity in human ovarian carcinoma OV90 cells. *Archives of Pharmacal Research*, 33(5), pp.717–726.
- Martinez, V.D. et al., 2014. Unique Pattern of Component Gene Disruption in the NRF2 Inhibitor KEAP1/CUL3/RBX1 E3-Ubiquitin Ligase Complex in Serous Ovarian Cancer. *BioMed Research International*, 2014, p.159459.
- Moore, K. et al., 2018. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(26), pp.2495–2505.
- Moore, K.N. et al., 2020. LBA31 Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy +/- atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). *Annals of Oncology*, 31, pp.S1161–S1162.
- Penson, R.T. et al., 2004. Expression of multidrug resistance-1 protein inversely correlates with paclitaxel response and survival in ovarian cancer patients: A study in serial samples. *Gynecologic Oncology*, 93(1), pp.98–106.
- Perren, T.J. et al., 2011. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England*

- Journal of Medicine*, 365(26), pp.2484–2496.
- Prat, J., 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 124(1), pp.1–5.
- Ray-Coquard, I. et al., 2019. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(25), pp.2416–2428.
- Shenoy, S.K. & Lefkowitz, R.J., 2011.  $\beta$ -arrestin-mediated receptor trafficking and signal transduction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(9), pp.521–533.
- Shih, I.-M. & Kurman, R.J., 2005. Molecular Pathogenesis of Ovarian Borderline Tumors: New Insights and Old Challenges. *Clinical Cancer Research*, 11(20), p.7273.
- Subramanian, A. & Miller, D.M., 2000. Structural Analysis of  $\alpha$ -Enolase: MAPPING THE FUNCTIONAL DOMAINS INVOLVED IN DOWN-REGULATION OF THE c-myc PROTOONCOGENE . *Journal of Biological Chemistry* , 275(8), pp.5958–5965.
- Torre, L.A. et al., 2018. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(4), pp.284–296.
- Villena-Heinsen, C. et al., 2002. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin-D3-receptors, estrogen and progesterone receptors and Ki-67 in ovarian carcinoma. *Anticancer Research*, 22(4), pp.2261–2267.
- Wakabayashi, N. et al., 2010. When NRF2 Talks, Who's Listening? *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(11), pp.1649–1663.
- van der Wijst, M.G.P., Brown, R. & Rots, M.G., 2014. Nrf2, the master redox switch: the Achilles' heel of ovarian cancer? *Biochimica et biophysica acta*, 1846(2), pp.494–509.

## 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AH-R	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
AKR1C1	Aldo-Keto-Reduktase-Familie 1 Mitglied C1
BRAF	B-Rapidly Accelerating Fibrosarcoma-Gen
BRCA	Breast Cancer Antigen
cc	Korrelationskoeffizient
CI	Konfidenzintervall
ERalpha	Östrogenrezeptor alpha
EP3	E2-Rezeptor 3
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSHR	Follikel-stimulierender Hormonrezeptor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPOR	G-Protein-gekoppelter Östrogenrezeptor 1
HR	Hazard Ratio
KRAS	Kirsten rat sarcoma-Gen
LHCGR	Luteinisierendes Hormon / Choriogonadotropin-Rezeptor
NFE2L2	Nuclear factor erythroid 2-related Faktor 2
MBP-1	c-myc Promoter-binding Protein-1
MDR1	Multiple Drug Resistance Protein
OS	Gesamtüberleben
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRA	Progesteronrezeptor A
PRB	Progesteronrezeptor B
siRNA	Small interfering RNA
TA-MUC1	Tumor-assoziiertes epitheliales Mucin 1
VDR	Vitamin D Rezeptor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wnt	Wingless/ Int-1

## 7. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch danke ich für die hervorragende klinische und wissenschaftliche Betreuung. Besonders ihre immerwährende Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Prof. Dr. rer. nat. Udo Jeschke und Herrn Dr. med. Alexander Burges für die ausgezeichnete Förderung meines akademischen Werdegangs.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU Klinikums für die großartige Zusammenarbeit und fortwährende Unterstützung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU Klinikums für die ausgesprochen gute Zusammenarbeit.

Allen Kooperationspartnern danke ich für die hervorragende und vertrauensvolle Zusammenarbeit im Rahmen meiner Forschungsprojekte. Hervorheben möchte ich an dieser Frau Prof. Dr. med. Doris Mayr und Frau Dr. med. Elisa Schmoeckel vom Pathologischen Institut der LMU München.

Allen meinen lieben Freunden danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, Geduld und ihren immerwährenden Zuspruch.

Zuletzt danke ich meiner Familie für ihre außerordentliche Unterstützung und ihren liebevollen Beistand, den sie jederzeit zu geben bereit sind.

## 8. CURRICULUM VITAE

*Nicht verfügbar*





## 9. EIGENE PUBLIKATIONEN

### **Interaction of ER $\alpha$ and NRF2 Impacts Survival in Ovarian Cancer Patients.**

**Czogalla B**, Kahaly M, Mayr D, Schmoeckel E, Niesler B, Kolben T, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

International Journal of Molecular Sciences 2018 Dec;20(1):112.

doi: 10.3390/ijms20010112.

### **Correlation of NRF2 and progesterone receptor and its effects on ovarian cancer biology.**

**Czogalla B**, Kahaly M, Mayr D, Schmoeckel E, Niesler B, Hester A, Zeder-Göß C, Kolben T, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Cancer Management and Research 2019 Aug;11:7673-7684.

doi: 10.2147/CMAR.S210004.

### **Correlation of the Aryl Hydrocarbon Receptor with FSHR in Ovarian Cancer Patients.**

Deuster E, Mayr D, Hester A, Kolben T, Zeder-Göß C, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F, **Czogalla B**

International Journal of Molecular Sciences 2019 Jun;20(12):2862.

doi: 10.3390/ijms20122862.

### **Cytoplasmic VDR expression as an independent risk factor for ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Deuster E, Liao Y, Mayr D, Schmoeckel E, Sattler C, Kolben T, Hester A, Fürst S, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Histochemistry and Cell Biology 2020 Oct;154(4):421-429

doi: 10.1007/s00418-020-01894-6.

### **EP3 receptor is a prognostic factor in TA-MUC1-negative ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Kuhn C, Heublein S, Schmöckel E, Mayr D, Kolben T, Trillsch F, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Hester A

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2019 Oct;145(10):2519-2527.

doi: 10.1007/s00432-019-03017-8. #

### **$\beta$ -arrestin 2 is a prognostic factor for survival of ovarian cancer patients upregulating cell proliferation.**

**Czogalla B**, Partenheimer A, Jeschke U, von Schönfeldt V, Mayr D, Mahner S, Burges A, Simoni M, Melli B, Benevelli R, Bertini S, Casarini L, Trillsch F

Frontiers in Endocrinology 2020 Sep 18;11:554733.

doi: 10.3389/fendo.2020.554733

**M2 Macrophages Infiltrating Epithelial Ovarian Cancer Express MDR1: A Feature That May Account for the Poor Prognosis.**

Badmann S, Heublein S, Mayr D, Reischer A, Liao Y, Kolben T, Beyer S, Hester A, Zeder-Goess C, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F, **Czogalla B**

Cells 2020 May ;9(5):E1224.

doi: 10.3390/cells9051224.

**Nuclear Enolase-1/ MBP-1 expression and its association with the Wnt signaling in epithelial ovarian cancer.**

**Czogalla B**, Partenheimer A, Badmann S, Schmoeckel E, Mayr D, Kolben T, Beyer S, Hester A, Burges A, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F

Translational Oncology 2020 Oct 14;14(1):100910.

doi: 10.1016/j.tranon.2020.100910