

Aus der  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. T. Fehm)  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

## **Die Rolle von Chemokinen und Angiogenese bei der humanen Plazentation**

Habilitationsschrift  
Zur Erlangung der Venia legendi für das Fach  
Frauenheilkunde, Geburtshilfe, gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
an der hohen Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Vorgelegt von  
Dr. med. Andrea Schanz

Düsseldorf 2015

## Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Der Habilitation zugrundeliegende Originalarbeiten</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>III</b>	<b>Darstellung von 7 ausgewählten Originalarbeiten</b>	<b>11</b>
	-Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an <i>in vivo</i> model of human placentation	11
	-NO- synthase expression and functional response to NO are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli.	12
	-Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood.	13
	-CXCR7 and syndecan-4 are potential receptors for CXCL12 in human cytotrophoblasts.	14
	-Interferon stimulated gene 15 expression at the human embryo-maternal interface.	15
	-Oxygen regulates human cytotrophoblast migration by controlling chemokine and receptor expression.	16
	-HCG stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells	17
<b>IV</b>	<b>Zusammenfassung der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten</b>	<b>18</b>
	-Chemokine und ihre Rezeptoren in der humanen Plazentaentwicklung	18
	-Chemokine - Regulation bei der Präeklampsie	23
	-Alternative Rezeptoren für CXCL12	25
	-Humanes Choriongonadotropin als angiogenetischer Faktor bei der Plazentaentwicklung	28
	-Chemokine und angiogenetische Signale in der Schwangerschaft	30
<b>V</b>	<b>Verzeichnis eigener Arbeiten</b>	<b>32</b>
	-Wissenschaftliche Originalarbeiten	32
	-Übersichtsartikel	34
	-Kasuistiken	34
	-Funding, Preise und Stipendien	35
	-Vorträge, Poster, Abstracts	36
<b>VI</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>VII</b>	<b>Curriculum vitae</b>	<b>48</b>
<b>VIII</b>	<b>Danksagung</b>	<b>50</b>
<b>IX</b>	<b>Anhang: Originalarbeiten</b>	<b>51</b>

## I – Der Habilitation zugrundeliegende Originalarbeiten

1. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. Weber AA, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. Platelets. 2000;11(3):177-182.
2. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. Platelets. 2002;13(1):37-40.
3. Nicotine downregulates the I-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. Zdravkovic T, Genbacev O, Prakobphol A, Cvetkovic M, Schanz A, McMaster M, Fisher SJ. Reprod Toxicol. 2006;22(1):69-76.
4. Angiopoietin-1 and -2 mRNA and protein expression in mouse preimplantation embryos and uteri suggests a role in angiogenesis during implantation. Hess AP, Hirchenhain J, Schanz A, Talbi S., Hamilton AE, Giudice LC, Kruessel JS. Reproduction, Fertility and Development. 2006;18(5):509-516.
5. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, Zhou Y, Winn V, Kapidzic M, Maltepe E, Okazaki K, Kochman R, Vo KC, Giudice L, Erlebacher A, McCune JM, Stoddart CA, Fisher SJ. J Clin Invest. 2006;116(10):2643-2652.
6. Expression and regulation of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium. Hess AP, Schanz A, Baston-Buest DM, Hirchenhain J, Stoff-Khalili MA, Bielfeld P, Krüssel JS. Journal of Reproductive Immunology. 2009, 79(2):129-136.
7. Interleukin-1 system in the human fallopian tube - no spatial but a temporal regulation of mRNA and protein expression. Hess AP, Baston-Buest DM, Schanz A, Hirchenhain J, Bielfeld P, Kruessel JS. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009, 303(1-2):7-12.
8. The embryo's cystatin C and F expression functions as a protective mechanism against the maternal proteinase cathepsin S in mice. Baston-Buest DM, Schanz A, Buest S, Fischer JC, Kruessel JS, Hess AP. Reproduction. 2010;139(4):741-748.
9. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 at the human embryo-maternal interface. Baston-Buest DM, Porn AC, Schanz A, Kruessel JS, Janni W, Hess AP. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2011;154(2):151-156.

10. NO- synthase expression and functional response to NO are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli.  
Heiss C, Schanz A, Amabile N, Jahn S, Chen Q, Wong ML, Rassaf T, Heinen Y, Cortese-Krott M, Grossman W, Yeghiazarians Y, Springer ML.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2212-2218.
11. CXCR7 and Syndecan-4 are potential receptors for CXCL12 in human cytotrophoblast.  
Schanz A, Baston-Bust D, Krüssel JS, Heiss C, Janni W, Hess AP.  
J Reprod Immunol. 2011;89(1):18-25.
12. Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood.  
Schanz A, Winn VD, Fisher SJ, Blumenstein M, Heiss C, Hess AP, Krüssel JS, McMaster M, North R.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;157(1):32-37.
13. CXCL1 expression in human decidua in vitro is mediated via the MAPK signalling cascade.  
Baston-Büst DM\*, Schanz A\*, Böddeker SJ, Altergot-Ahmad O, Krüssel JS, Rein D, Hess AP. \* equal contributing first authors,  
Dr. Baston-Büst: Konzeption der Studie, Durchführung von Experimenten, Auswertung der Ergebnisse, Verfassen der Publikationsschrift.  
Dr. Schanz: Durchführung von Experimenten, statistische Auswertung von Ergebnissen, Edition der Publikationsschrift  
Cytokine, 2013;64(1):79-85.
14. Interferon stimulated gene 15 expression at the human embryo-maternal interface.  
Schanz A\*, Baston-Büst DM\*, Beyer, I, Heiss C, Krüssel JS, Hess AP.  
\* equal contributing first authors  
Dr. Schanz: Konzeption der Studie, Durchführung von Experimenten, Auswertung der Ergebnisse, Verfassen der Publikationsschrift.  
Dr. Baston-Büst: Vorbereitung des Gewebematerials, Durchführung von Experimenten, Auswertung der Ergebnisse, Edition der Publikationsschrift.  
Arch Gynecol Obstet. 2014;290(4):783-789.
15. Oxygen regulates human cytotrophoblast migration by controlling chemokine and receptor expression.  
Schanz A, Red-Horse K, Hess AP, Heiss C, Krüssel JS.  
Placenta 2014;35(12):1089-94.
16. HCG stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells.  
Schanz A, Lukosz M, Hess AP, Baston-Büst DM, Krüssel JS, Heiss C.  
J Reprod Immunol. 2015 accepted publication date open

## II – Einleitung

Die menschliche Fortpflanzung ist ein faszinierender Vorgang, der auf Grund seiner Komplexität an seinem Erfolg zweifeln lassen würde, gäbe es nicht den Nachweis seiner Effizienz, die sich in einer Weltbevölkerung von derzeit ca. 7,2 Milliarden Menschen darstellt (Gerland 2014).

37 % aller Paare werden innerhalb eines weiblichen Zyklus schwanger und nach 12 Monaten liegt die Schwangerschaftsrate bei 92 % (Leidenberger 2004). Stellt sich nach 12 Monaten regelmäßigen Geschlechtsverkehrs ohne Verhütungsmethoden keine Schwangerschaft ein, spricht man von einer Sterilität, die bei ca. 4-6% aller Paare auftritt. Diese führt zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen, die über 8000 geborene Kinder allein in Deutschland 2013 nach sich zieht (Deutsches-IVF-Register 2014).

Tritt eine Schwangerschaft auf, ist in ca. 20-25 % der Fälle mit einer Schwangerschaftskomplikation zu rechnen, die ähnlich wie die Sterilität oft in Zusammenhang mit dem steigenden maternalen Alter zu beobachten ist (Deutsches-IVF-Register 2014).

Die Häufigkeit von Sterilität und Schwangerschaftskomplikationen spiegelt sich in dem wissenschaftlichen Interesse und der Fülle an Publikationen im Bereich der Gynäkologie, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin wider.

Besonders die humane Plazentaentwicklung ist Grundlage für intensive experimentelle sowie klinische Studien. Die Plazenta ist ein transientes Organ, das die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des heranwachsenden Kindes gewährleistet. Sie ist bei der Geburt fast 500 g schwer und hat einen Durchmesser von ca. 22 cm (Benirschke K 2012). Innerhalb der 40 Wochen dauernden Schwangerschaft entsteht ein Organ, das nicht nur fetale und maternale Anteile hat,

sondern auch tumorähnlich in die maternale Uteruswand einwächst, um dort eine Verbindung zu dem maternalen Gefäßsystem herzustellen (Genbacev *et al.* 1997). Fetale, plazentare Zellen sind schon in frühesten Schwangerschaftswochen im maternalen Blut nachweisbar und werden inzwischen für genetische Untersuchungen im Bereich der Pränatalmedizin genutzt (Richter-Kuhlmann 2013). Weiterhin wird Humanes Choriongonadotropin (hCG) von plazentaren Zellen gebildet, das schon ab 5 Tagen nach Eizellbefruchtung sezerniert wird und als diagnostisches Mittel zur Feststellung oder Verlaufskontrolle auch einer pathologischen Schwangerschaft verwendet werden kann (Zygmunt *et al.* 2002).

Die plazentare Entwicklung ist aus vielerlei Gründen höchst interessant und die humane Plazenta bietet verschiedene Zellarten und Gewebetypen, die sich für wissenschaftliche Untersuchungen sehr gut eignen.

Aspekte wie Angiogenese, gerichtete Zellbewegung, Immunologie, Stammzellentwicklung und tumorartiges Wachstum spielen eine Rolle und können im Rahmen der Plazentaentwicklung untersucht werden. Diese Aufzählung umreißt jedoch nur einen Teil der wissenschaftlichen Richtungen.

Methodisch ist es möglich, Plazentagewebe aus unterschiedlichen Schwangerschaftswochen zu gewinnen bzw. zu sammeln, z.B. wenn eine Schwangerschaft elektiv oder aus medizinischen Gründen in einer früheren Schwangerschaftswoche beendet wird oder ein Kind nach einer zeitgerechten oder pathologischen Schwangerschaft entbunden wird. Dieses Gewebe kann aufbereitet werden für bildliche Darstellungen wie Immunhistochemie, Fluoreszenzmikroskopie oder aber auch *in situ* Hybridisierung. Plazentabestandteile wie isolierte Zytotrophoblastzellen, Syncytiotrophoblasten oder auch Plazentavilli *Explants* können verwendet werden für Funktionsassays oder weiter aufgearbeitet werden für Protein- oder RNA-Analysen. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 1, in der

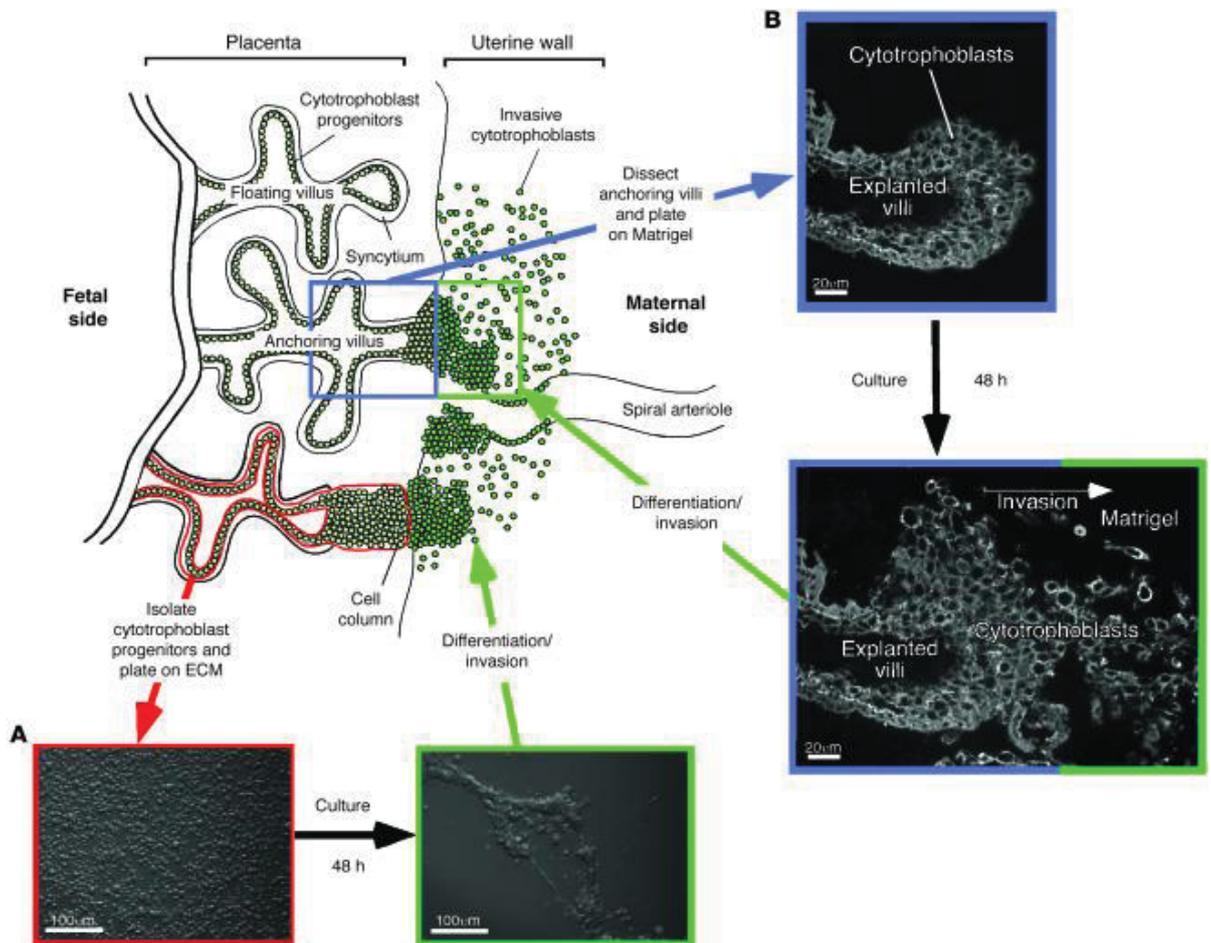
Differenzierungsassays von Zytotrophoblasten dargestellt werden (Red-Horse *et al.* 2004).

Ein essentieller Vorteil an diesem Gewebe ist, dass eine Plazentaspende keine Nachteile für die Probandin hat, da eine ausgestoßene Plazenta anderweitig keine Verwendung finden kann. Zudem handelt es sich um primäres, humanes Gewebe, welches direkte Rückschlüsse auf die *in vivo* Situation im Menschen zulässt und keine Speziesunterschiede zeigt.

In den Publikationen, die Gegenstand der vorliegenden Habilitationsschrift sind, wurden vielfältige Methoden angewandt und sowohl klinische als auch experimentelle Studien durchgeführt.

Unter anderem wurde Plazentagewebe gefärbt für Immunhistochemie in Paraffin bzw. in OCT eingebettet für Fluoreszenzmikroskopie. Innerhalb dieser Färbungen wurde die Lokalisation verschiedener Moleküle innerhalb der Plazenta auch zu verschiedenen Gestationszeitpunkten ermittelt, aber auch Gewebe von gesunden Plazentas versus gematchte präeklampsische Plazentas verglichen. Weiterhin wurden Sekretionsmoleküle der Plazenta via ELISA quantitativ bestimmt und in Relation gesetzt zur Konzentration, die in der passenden Dezidua sezerniert wurde. Einzelne Zellen, insbesondere Zytotrophoblastzellen wurden isoliert für Proteinanalysen via *Western Blot* oder Fluoreszenzmikroskopie, RNA-Analysen via *Realtime* PCR, aber auch funktional innerhalb von Differenzierungs- (siehe Abbildung 1) /Migrations- und Invasionsassays verwendet. Die Methoden und Materialien für die einzelnen Publikationen sind in den jeweiligen *Material & Methods* Abschnitten detailliert beschrieben.

Innerhalb der Vielfalt von möglichen wissenschaftlichen Schwerpunkten wird hier vor allem der Einfluss von Chemokinen und ihren Rezeptoren innerhalb der Plazentaentwicklung untersucht.



**Abbildung 1** Darstellung von 2 *in vitro* Modellen für die Analyse humaner Zytotrophoblastinvasion

(A) Wenn humane Zytotrophoblasten (hellgrüne Zellen rot umrandet) aus Ersttrimester Plazentas isoliert und auf einer extrazellulären Matrix (ECM) Substrat (Matrigel) kultiviert werden, differenzieren sie zu ihrem invasiven Phänotypen, der zur uterinen Invasion führt. Nach 12 h bilden sich Zellaggregate, welche die Zellcolumns der adhärenen Plazentavilli widerspiegeln. Nach 48 h verändern die Zellen ihre Antigenexpression derartig, dass sie den Zytotrophoblasten in der uterinen Wand ähneln (dunkelgrüne Zellen). Diese exprimierten Moleküle ermöglichen die uterine Invasion, die vaskuläre Nachahmung und die Abwendung einer maternalen Immunantwort.

(B) Kultiviert man präparierte, adhärenere Plazentavilli von Ersttrimester-Plazentas auf ECM (Matrigel) (blauer Kasten), fahren die Zytotrophoblasten fort, sich zu differenzieren. Nach 48 h verlassen viele invasive Zytotrophoblasten das Zellcolumn und invadieren die ECM (grüner Kasten). Während dieses Prozesses durchlaufen die invadierenden Zellen die gleiche phänotypische Veränderung wie die isolierten Zytotrophoblasten nach 48 h Kultur. Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung von JCI (Red-Horse *et al.* 2004).

Inbegriffen sind dabei die erstmalige Beschreibung von Chemokinrezeptoren in der humanen Plazenta, die Regulation von Rezeptoren und Chemokinen während der Präeklampsie oder durch physiologische Sauerstoffveränderungen während der Plazentaentwicklung, aber auch die Wirkung von hCG auf angiogenetische Signale von Endothelzellen (Schanz *et al.* 2011a, Schanz *et al.* 2011b, Schanz *et al.* 2014b).

In Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern der eigenen Arbeitsgruppe sowie mit fachfremden Gruppen wie z.B. der Kardiologie wurde der o.g. Forschungsschwerpunkt wesentlich erweitert. Unter anderem wurden der Einfluss von Tabakrauch auf das L-Selektin System in Zytotrophoblasten (Zdravkovic *et al.* 2006) und auf den Thromboxane A2 Metabolismus in Blutplättchen untersucht (Weber *et al.* 2000, Weber *et al.* 2002).

In enger Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Hess und Frau Dr. Baston-Büst wurden das Protein Neuropilin-1 (Rezeptor für *Vascular endothelial growth factor*, VEGF) in humanen Endometrium und Dezidua, aber auch in trophoblastartigen Zelllinien untersucht (Hess *et al.* 2009). Weiterhin wurden Analysen im Bereich der Mausembryologie unternommen, die Aufschlüsse über Angiopoietin-1 und 2, aber auch Cystatin C und F gegeben haben. Arraystudien von Frau PD Dr. Hess (Hess *et al.* 2007) haben zudem die Untersuchung von CXCL1 (Baston-Bust *et al.* 2013) und ISG15 an der maternal-fetalen Schnittstelle provoziert und die Untersuchungen weiter vorangetrieben (Schanz *et al.* 2014a).

In Kooperation mit PD Dr. Heiss aus der hiesigen Kardiologie wurde die *Nitric oxide synthase* in endothelialen Progenitor Zellen analysiert (Heiss *et al.* 2010), die weitere Untersuchungen von Plazenta-bedingten Signalen auf diese Progenitor Zellen nach sich gezogen haben. Diese endothelialen Progenitor Zellen, die auch *circulating angiogenic cells* (CAC) genannt werden, sind in steigender Anzahl im maternalen Blut zu finden (Gussin *et al.* 2002). Im Rahmen von Angiogenese-

Studien wurde der Einfluss von hCG, das hauptsächlich in der Schwangerschaft von dem Trophoblasten gebildet wird, untersucht. Zusätzlich wurden weitere Endothelzelltypen in diese Studie einbezogen, wie lymphatische Endothelzellen (LEC)(Schanz *et al.* 2015). LEC waren uns bekannt aus einer Vorstudie (Red-Horse *et al.* 2006), welche die Lymphangiogenese bei der Plazentation und Schwangerschaftsentwicklung beleuchtet hat.

### III – Darstellung von 7 ausgewählten Originalarbeiten

#### **Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation.**

Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, Zhou Y, Winn V, Kapidzic M, Maltepe E, Okazaki K, Kochman R, Vo KC, Giudice L, Erlebacher A, McCune JM, Stoddart CA, Fisher SJ.

J Clin Invest. 2006;116(10):2643-2652.

#### **Abstract**

We studied the vascular effects of invasive human cytotrophoblasts in vivo by transplanting placental villi to the fifth mammary fat pads or beneath the kidney capsules of Scid mice. Over 3 weeks, robust cytotrophoblast invasion was observed in both locations. The architecture of the mammary fat pad allowed for detailed analysis of the cells' interactions with resident murine blood vessels, which revealed specific induction of apoptosis in the endothelial cells and smooth muscle walls of the arterioles. This finding, and confirmation of the results in an in vitro coculture model, suggests that a parallel process is important for enabling cytotrophoblast endovascular invasion during human pregnancy. Cytotrophoblast invasion of the kidney parenchyma was accompanied by a robust lymphangiogenic response, while in vitro, the cells stimulated lymphatic endothelial cell migration via the actions of VEGF family members, FGF, and TNF-alpha. Immunolocalization analyses revealed that human pregnancy is associated with lymphangiogenesis in the decidua since lymphatic vessels were not a prominent feature of the nonpregnant endometrium. Thus, the placenta triggers the development of a decidual lymphatic circulation, which we theorize plays an important role in maintaining fluid balance during pregnancy, with possible implications for maternal-fetal immune cell trafficking.

## **NO- synthase expression and functional response to NO are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli.**

Heiss C, Schanz A, Amabile N, Jahn S, Chen Q, Wong ML, Rassaf T, Heinen Y, Cortese-Krott M, Grossman W, Yeghiazarians Y, Springer ML.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2212-2218

### **Abstract**

#### **OBJECTIVE:**

Circulating angiogenic cells (CACs), also termed endothelial progenitor cells, play an integral role in vascular repair and are functionally impaired in coronary artery disease (CAD). The role of nitric oxide (NO) in CAC function is poorly understood. We hypothesized that CAC migration toward angiogenic signals is modulated by both NO synthase (NOS) expression and functional response to NO.

#### **METHODS AND RESULTS:**

Similar to endothelial cells, CAC chemotaxis to vascular endothelial growth factor (VEGF) was blocked by inhibition of NOS, phosphatidylinositol 3-kinase, or guanylyl cyclase or by treatment with an NO scavenger. Addition of an NO donor (S-nitroso-N-acetylpenicillamine) and the NOS substrate L-arginine increased random cell migration (chemokinesis) and enhanced VEGF-dependent chemotaxis. Healthy CACs expressed endothelial NOS, but endothelial NOS was not detected in CAD patient CACs. Both chemokinesis and chemotaxis to VEGF of patient CACs were decreased compared with healthy CACs but were restored to healthy values by S-nitroso-N-acetylpenicillamine. In parallel, CAD patients exhibited lower flow-mediated vasodilation and plasma NO source nitrite than young, healthy subjects, indicating endothelial dysfunction with reduced NO bioavailability.

#### **CONCLUSIONS:**

NOS activity is required for CAC chemotaxis. In CAD patients, impairment of NOS expression and NO bioavailability, rather than response to NO, may contribute to dysfunction of CACs and limit their regenerative capacity.

## **Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood.**

Schanz A, Winn VD, Fisher SJ, Blumenstein M, Heiss C, Hess AP, Krüssel JS, McMaster M, North RA.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;157(1):32-37.

### **Abstract**

#### **OBJECTIVES:**

Placental derived vasculogenic/angiogenic substances in maternal blood are dysregulated in pre-eclampsia. We hypothesized that CXCL12, a chemokine with vasculogenic actions, is amongst such molecules.

#### **STUDY DESIGN:**

CXCL12, CXCL16, CXCR4, and CXCR6 immunolocalization in placental tissue was analyzed in pre-eclampsia (n=8) in comparison to controls (n=8). CXCL12, measured by ELISA in blood, in women diagnosed with pre-eclampsia (n=14) and prior to the development of pre-eclampsia (at 20 weeks' gestation, n=20) was compared with CXCL12 concentrations in gestation-matched, healthy control subjects (n=34).

#### **RESULTS:**

In placental tissue, syncytiotrophoblast staining for CXCL12 was increased in pre-eclampsia. Maternal serum CXCL12 was increased in pre-eclampsia [2000 (SD 402) vs 1484 (SD 261)pg/ml, P=0.01] but not in plasma obtained at 20 weeks of gestation prior to the onset of pre-eclampsia [1183 (SD 336) vs 1036 (SD 144)pg/ml, P=0.09].

#### **CONCLUSION:**

Our data suggest that the syncytiotrophoblast contributes to a pre-eclampsia-associated increase in CXCL12 levels in maternal blood. These findings support the hypothesis that an imbalance of angiogenic factors contributes to the pathogenesis of pre-eclampsia.

## **CXCR7 and syndecan-4 are potential receptors for CXCL12 in human cytotrophoblasts.**

Schanz A, Baston-Büst D, Krüssel JS, Heiss C, Janni W, Hess AP.

J Reprod Immunol. 2011;89(1):18-25.

### **Abstract**

The placenta forms the interface between the mother and the fetus. During placental development cytotrophoblasts differentiate to form the syncytium or to invade the decidual wall to breach maternal vessels and establish the blood flow in the intervillous space. This process is still not well understood but it is proposed that chemokines and their receptors are involved in guiding cytotrophoblasts to the decidua and maternal vessels as well as attracting immunocompetent cells to the implantation site. CXCL12 is a chemokine expressed by cytotrophoblasts and is involved in cytotrophoblast invasion, differentiation and survival. One of its receptors, CXCR4, has been detected on cytotrophoblasts. Recent data show that CXCR7 and syndecan-4 might partially mediate CXCL12 function in other cell types. In this study, we examined CXCR7 and syndecan-4 expression at the maternal-fetal interface via immunolocalization in placental tissue sections and in isolated cytotrophoblasts. We further used immunoblot analyses to confirm the data. We were able to show that cytotrophoblasts express both receptors and that upregulation occurs during the differentiation process of cytotrophoblasts towards the invasive phenotype. On a functional level CXCR7 seems not to be involved in JAR cell chemotaxis, suggesting a different function of this receptor. In conclusion, we propose that CXCL12 binds to CXCR4, but also to CXCR7 and syndecan-4. These three receptors could mediate different functions of CXCL12, such as cell migration, directed invasion, proliferation and survival. The latter molecules might also be involved in the development of placental pathologies, such as preeclampsia or choriocarcinoma growth.

## **Interferon stimulated gene 15 expression at the human embryo-maternal interface.**

Schanz A, Baston-Büst DM, Heiss C, Beyer IM, Krüssel JS, Hess AP.

Arch Gynecol Obstet. 2014;290(4):783-789.

### **Abstract**

#### **PURPOSE:**

In early pregnancy the dialogue between maternal endometrium and embryo is a key process in establishing a receptive decidua and placental network. Decidual ISG15 induction is thought to promote pregnancy maintenance and development. ISG15 is involved in RNA splicing, cytoskeletal organization, stress response and further intracellular processes.

#### **METHODS:**

ISG15 expression was examined immunohistologically in paraffin-embedded human placental and decidual tissue samples of all pregnancy trimesters on adjacent sections (first trimester n = 5, second n = 5, third n = 3). Samples were processed using a protocol applying a rabbit polyclonal ISG15 antibody. A mouse monoclonal cytokeratin seven antibody was utilized to identify the different placental departments and decidual glands. Staining results and anatomical features were evaluated blindly with strict rating criteria.

#### **RESULTS:**

ISG15 expression was identified in first and second trimester tissue samples. ISG15 localized especially to the extravillous cytotrophoblasts in the maternal wall and in maternal blood vessel. Expression was detected in cytotrophoblast progenitor cells in the placental villi and the cell column with a maximum in the first trimester. The syncytial layer stained positive in first and second trimester samples. Third trimester samples showed no expression of ISG15 at all.

#### **CONCLUSIONS:**

ISG15 abundance in the human placenta is an interesting finding, with implications for placental development, fetal growth and potential defense mechanism against infections. The maximal expression of ISG15 in the first and second trimester of pregnancy suggests that ISG function is needed when placental and embryo development is enormous and embryo susceptibility to external influences is high.

## **Oxygen regulates human cytotrophoblast migration by controlling chemokine and receptor expression.**

Schanz A, Red-Horse K, Hess AP, Baston-Büst DM, Heiss C, Krüssel JS.

Placenta. 2014;35(12):1089-1094.

### **Abstract**

#### **INTRODUCTION:**

Placental development involves the variation of oxygen supply due to vascular changes and cytotrophoblast invasion. Chemokines and their receptors play an important role during placental formation. Herein, the analysis of the chemokine/receptor pair CXCL12/CXCR4 and further chemokine receptors, such as CCR1, CCR7 and CXCR6 expression in human cytotrophoblasts was conducted.

#### **METHODS:**

Human cytotrophoblasts were examined directly after isolation or after incubation with different oxygen tensions and a chemical HIF-stimulator for 12 h with realtime PCR, immunoblot, immunohistochemistry. Conditioned media of placental villi, decidua, and endothelial cells was used for ELISA analysis of CXCL12. Cytotrophoblast migration assays were conducted applying conditioned media of endothelial cells, a CXCL12 gradient, and different oxygen level. Endometrial and decidual tissue was stained for CXCL12 expression.

#### **RESULTS:**

An upregulation of CXCL12, CXCR4, CCR1, CCR7 and CXCR6 was observed after cytotrophoblast differentiation. Low oxygen supply upregulated CXCR4, CCR7 and CXCR6, but downregulated CXCL12 and CCR1. In contrast to the HIF associated upregulation of the aforementioned proteins, downregulation of CXCL12 and CCR1 seemed to be HIF independent. Cytotrophoblast migration was stimulated by low oxygen, the application of a CXCL12 gradient and endothelial cell conditioned media. CXCL12 was detected in endometrial vessels, glands and conditioned media of placental and decidual tissue, but not decidual vessels.

#### **DISCUSSION/CONCLUSION:**

Taken together, oxygen supply and cytotrophoblast differentiation seem to be regulators of chemokine and receptor expression and function in human cytotrophoblasts. Therefore, this system seems to be involved in placental development, directed cytotrophoblast migration in the decidual compartment and a subsequent sufficient supply of the growing fetus.

## **HCG stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells.**

Schanz A, Lukosz M, Hess AP, Baston-Büst DM, Krüssel JS, Heiss C.

J Reprod Immunol. 2015

### **Abstract**

Human chorionic gonadotropin (hCG) has long been associated with the initiation and maintenance of pregnancy, where angiogenesis plays an important role. However, the function of hCG in angiogenesis and recruitment of vascular active cells is not fully understood.

In this study, the role of hCG and its receptor in circulating angiogenic and human endothelial cells, including lymphatic, uterine microvascular, and umbilical vein endothelial cells was examined. Immunohistochemistry and immunoblot analysis were used to detect the LH/hCG receptor expression and the expression of hCG induced angiogenic molecules. HIF-1 $\alpha$  was determined via ELISA and downstream molecules, such as CXCL12 and CXCR4, via real time PCR. Chemotaxis was analyzed using Boyden chambers.

Our results show that the LH/hCG receptor was present in all tested cells. Furthermore, hCG was able to stimulate LH/hCG-receptor-specific migration in a dose-dependent fashion and induce key angiogenic molecules including HIF-1 $\alpha$ , CXCL12, and CXCR4.

In conclusion, our findings underscore the importance of hCG as one of the first angiogenic molecules produced by the conceptus. HCG itself alters endothelial motility, recruitment, and expression of pro-angiogenic molecules and may therefore play an important role in vascular adaptation during implantation and early placental formation.

## **IV – Zusammenfassung der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten**

Das übergeordnete Ziel der dargestellten wissenschaftlichen Arbeiten war es, Mechanismen der Plazentaentwicklung mit dem Schwerpunkt der Funktion und Veränderung von Chemokinen und ihren Rezeptoren zu beleuchten. Angiogenetische Aspekte und auch der Zusammenhang von schwangerschaftsbedingten hormonellen Veränderungen wurden dabei berücksichtigt.

### **Chemokine und ihre Rezeptoren in der humanen Plazentaentwicklung**

Chemokine und ihre passenden Rezeptoren umfassen ein komplexes System aus Molekülen, das vielfältige Funktionen vermitteln kann.

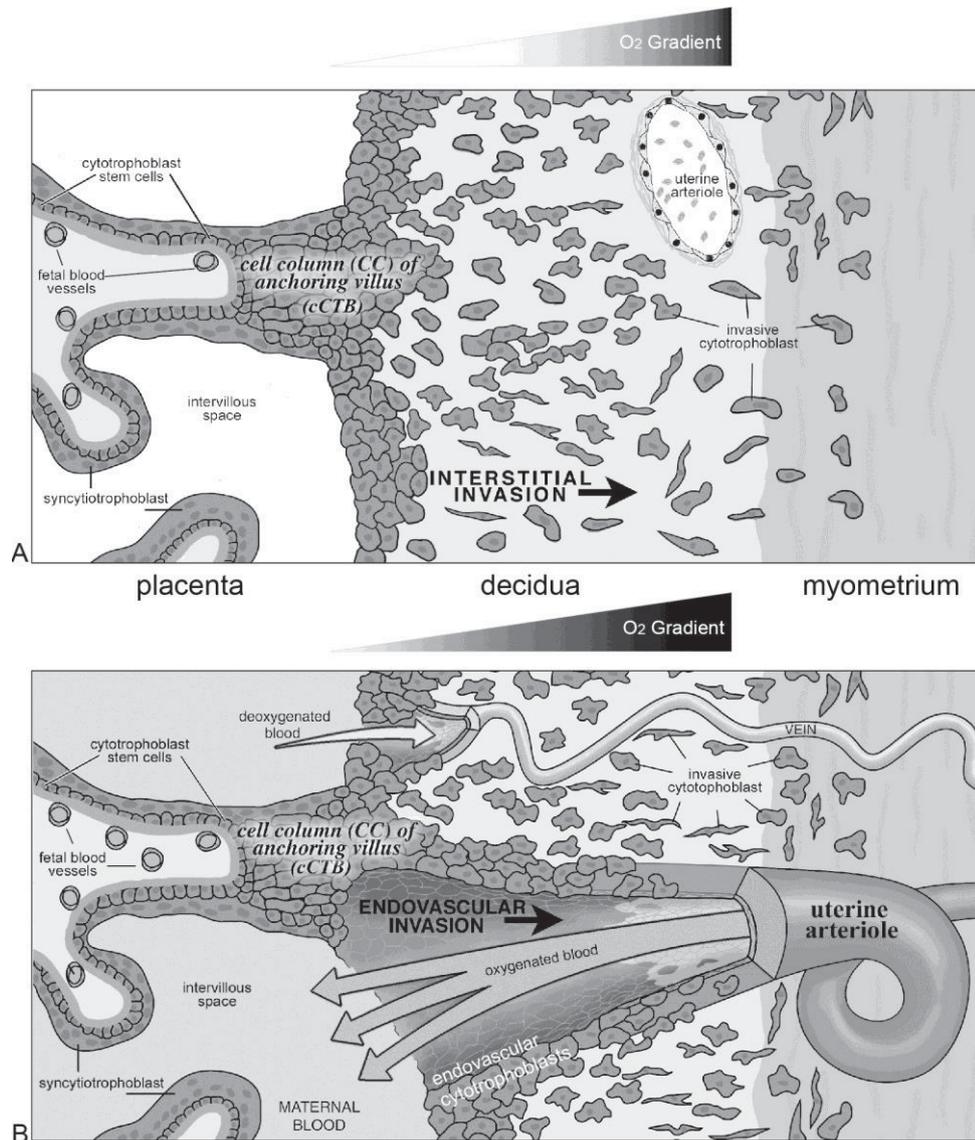
Ihre Expression oder auch Regulation wird in einer Vielzahl von Publikationen beschrieben und spielt unter anderem eine Rolle bei immunologischen, onkologischen, angiologischen/-genetischen Vorgängen mit dem Fokus auf Zellmigration und Chemotaxis. Diese Funktionen können sowohl bei physiologischen als auch bei pathophysiologischen Prozessen wichtig sein.

Chemokine sind ca. 7-15 kDa große Proteine, die löslich sind und aus 70-130 Aminosäuren bestehen. Sie binden an Chemokinrezeptoren, die als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in der Membran der Zielzelle liegen. Teilweise binden mehrere Chemokine, die auch Liganden genannt werden, an einen Rezeptor. Über die Bindung an den G-Protein-Komplex vermitteln die Chemokine ihre Funktionen über unterschiedliche Signalwege. Beteiligt sind u.a. RGS-Proteine (*Regulators of G-Protein signaling*), GTP-bindende Proteine oder auch das PI3K System mit den nachfolgenden Effektoren PKB, PKC oder AKT und den Ras-Signalweg.

In Studien von Ceradini et al. (Ceradini *et al.* 2004) wurde erstmals beschrieben, dass das Chemokin *Stromal Cell Derived Factor- 1* (SDF-1 oder auch CXCL12), von einem Sauerstoffgradienten in zirkulierenden Stammzellen aus dem Knochenmark reguliert wird. Es wurde eine Induktion durch den *Hypoxia inducible factor* (HIF-1 $\alpha$ ) beschrieben und die dadurch bedingte Rekrutierung von den zirkulierenden Stammzellen an den Ort des Geschehens.

Diese Erkenntnis gab Anstoß für einige der hier vorliegenden Studien. Es war bereits bekannt, dass sowohl CXCL12 als auch der passende Rezeptor CXCR4 in der humanen Plazenta vorhanden sind. Zudem wurde beschrieben, dass physiologische Hypoxie eine Rolle bei der humanen Plazentaentwicklung spielt.

Bei der humanen Plazentation sind die Trophoblast Proliferation, Migration, Differenzierung und Invasion in die maternale Dezidua und muskuläre Uteruswand sehr wichtig. Zu Beginn der Schwangerschaft verschließen Trophoblastzellen uterine Arterien und minimieren so den Blutfluss zu der gerade entstandenen Plazenta, was zu einem physiologisch niedrigen Sauerstoffgradienten führt (Genbacev *et al.* 1996). Zu diesem Zeitpunkt liegt der Sauerstoffpartialdruck mit ca. 18-40 mmHg im intervillösen Raum deutlich unterhalb des Sauerstoffpartialdruckes im restlichen maternalen Blutkreislauf (Hustin *et al.* 1990, Rodesch *et al.* 1992). In der 10.-12. Schwangerschaftswoche (SSW) gleicht sich dann der Partialdruck unter Eröffnung der maternalen Spiralarterien an (Burton and Caniggia 2001) [zur Veranschaulichung siehe Abbildung 2 (Genbacev *et al.* 2001)]. Bei diesem Prozess findet nicht nur eine bedeutende Migration und Invasion der Trophoblastzellen statt, sondern auch eine Zelldifferenzierung vom Trophoblastprogenitor im Plazentavillus und Plazenta Zellcolumn zum invasiven Phänotypen, der in die Dezidua, Uterusmuskel und Blutgefäße invadiert.



**Abbildung 2** Schematische Darstellung der reifungsbedingten Veränderungen der Anatomie, bedingt durch Veränderungen der Sauerstoffverhältnisse an der maternal-fetalen Schnittstelle während der Plazentaentwicklung

(A) Adhärente Plazentavilli (anchoring villi) beinhalten spezialisierte Strukturen, Zellcolumns (CC), welche die Lücke zwischen den maternalen und fetalen Kompartimenten schliessen. Villäre Zytotrophoblast-Stammzellen (cytotrophoblast stem cells) dringen in die Columns ein und differenzieren (cCTB). Diese differenzierten Zellen verlassen das Zellcolumn und invadieren den Uterus (invasive cytotrophoblasts), wobei sie die Plazenta an die Uteruswand verankern. Während der meisten Zeit im ersten Schwangerschaftstrimester ( $\leq 10$ .-12. SSW) ist die Invasion auf das uterine Parenchym begrenzt (interstitial invasion). Durch die Abwesenheit eines normalen Blutflusses besteht ein starker Sauerstoffgradient (O<sub>2</sub> Gradient dargestellt als schattiertes Dreieck) zwischen der Plazenta, die sauerstoffarm ist, und dem Uterus.

(B) Ungefähr zum Ende des ersten Trimesters (~10.-12. SSW) invadiert eine Subpopulation von Zytotrophoblasten die vorhandenen uterinen Arterien und Venen (endovascular invasion). Dieser Vorgang lenkt arterielles Blut in den intervillösen Raum (intervillous space), in dem die Plazentavilli, die vom Syncytiotrophoblasten umgeben sind, flutieren. Das Ergebnis ist eine Reduktion des Sauerstoffgradienten zwischen der Plazenta und dem Uterus (O<sub>2</sub> Gradient dargestellt als schattiertes Dreieck). Verwendung der Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dev Biol (Genbacev *et al.* 2001).

Dieser Regulierungsprozess unterliegt einer Vielzahl von Einflüssen durch Chemokine und ihre Rezeptoren. Insbesondere CXCL12 und der passende Rezeptor CXCR4 waren Schwerpunkte der vorliegenden Studie (Schanz *et al.* 2014b). Es wurde der Einfluss von Zelldifferenzierung und Applikation eines niedrigen Sauerstoffgradienten auf den humanen Zytotrophoblasten untersucht. CXCL12, CXCR4 und andere bekannte Rezeptoren wie CCR1, CXCR6 und CCR7 wurden dabei auf RNA- und Proteinebene analysiert. Weiterhin wurde der Ursprung von CXCL12 im maternalen Endometrium, Dezidua und dessen Einfluss auf Zytotrophoblastenmigration in Hypoxie und Normoxie geprüft. Zudem wurden Endothelzellen als Quelle von CXCL12 und anderen migrationsfördernden Molekülen verifiziert.

Die Studienergebnisse zeigten, dass sowohl CXCL12 als auch CXCR4 unter der Trophoblastdifferenzierung zum invasiven Phänotypen, aber auch unter dem Einfluss von Hypoxie reguliert wurden. Zelldifferenzierung führte sowohl auf RNA- als auch Proteinebene zur Hochregulierung von CXCL12 und CXCR4, während ein niedriger Sauerstoffgradient eine Hochregulierung von CXCR4 und Reduktion von CXCL12 induzierte. Die Verwendung eines chemischen HIF-Induktors (Desferroxamine, DFX) ergab den Hinweis, dass die Hochregulierung von CXCR4 HIF spezifisch ist, während die Reduktion von Molekülen unter Hypoxie eher HIF unspezifisch ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass CXCL12 von dem humanen Endometrium und der Dezidua sezerniert wird. Vor allem Drüsen und deziduale Stromazellen zeigten eine deutliche Färbung für CXCL12. Endothelzellen, die sich im Endometrium positiv zeigten, wiesen keine Färbung in der schwangeren Dezidua auf. Diese Reduktion von endothelialer CXCL12 Sekretion wurde auch schon in vorherigen Publikationen bestätigt (Hanna *et al.* 2003). Konditioniertes Medium von uterinen Endothelzellen, Plazentavilli und Dezidua wurde auf die CXCL12

Konzentration untersucht. Es zeigte sich, dass die Dezidua bei weitem die höchste CXCL12 Menge sezernierte. Dies ist wahrscheinlich durch diffuse Sekretion der Stromazellen verursacht.

Funktional zeigte CXCL12 einen deutlichen Einfluss auf die gerichtete Zytotrophoblastmigration. CXCL12 in Normoxie induzierte eine gesteigerte Migration, welche jedoch durch die Applikation von Hypoxie noch verstärkt wurde. Dieser Effekt ist durch die Hochregulierung des passenden Rezeptors, CXCR4, zu erklären. Auch das konditionierte Endothelzellmedium konnte die Zytotrophoblastmigration aktivieren, welches jedoch nur zu einem kleineren Teil durch eine CXCL12 Sekretion begründet werden konnte.

Es wurden zusätzlich zu CXCL12 und CXCR4 noch weitere Rezeptoren, wie CCR1, CCR7 und CXCR6 untersucht, die zu dem Durchführungszeitpunkt der Studie in der humanen Plazenta beschrieben wurden. CCR1 zeigte eine ähnliche Regulierung wie CXCL12, was die Ergebnisse von Sato et al. bestätigte (Sato *et al.* 2003). Das Verhalten von CCR7 und CXCR6 wies auf eine vergleichbare Regulation wie bei CXCR4 hin.

Zusammenfassend ergab diese Studie einen deutlichen Hinweis darauf, dass Chemokine und ihre Rezeptoren bei der physiologischen Plazentaentwicklung beteiligt sein können und eine Regulierung durch Sauerstoffgradienten möglich ist.

Diese Erkenntnis hat zu der Frage geführt, ob Chemokine und ihre Rezeptoren in pathophysiologischen Prozessen wie z.B. bei der Präeklampsie dysreguliert sein könnten.

In der Annahme, dass Chemokine und ihre Rezeptoren an der gerichteten Trophoblastinvasion/-migration beteiligt sein können, ist es wichtig zu wissen, dass die Invasionstiefe der Zytotrophoblasten in die maternale Wand bei der Präeklampsie vermindert ist (Redman and Sargent 2005). Eine Veränderung der

Chemokine/Rezeptor Expression könnte somit durchaus bei der Entstehung einer Präeklampsie mitwirken. Veränderungen anderer angiogenetisch aktiver Proteine wie eine soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT)-Erhöhung und placental growth factor (PlGF)-Reduktion konnten bereits im maternalen Blut bei der Präeklampsie nachgewiesen werden (Levine *et al.* 2004). Diese Studienergebnisse ergaben Hinweise, dass ggf. auch andere angiogenetische Moleküle reguliert werden könnten.

### **Chemokine Regulation bei der Präeklampsie**

In Hinblick auf die Ergebnisse unserer Hypoxiestudie und den neusten Ergebnissen der anderen Arbeitsgruppen wurde die folgende Studie „Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblast and maternal blood“ initiiert (Schanz *et al.* 2011b).

In dieser Studie wurden gematchte Gewebeproben von gesunden und präeklampsischen Plazenten für CXCL12/CXCR4 und CXCL16/CXCR6 immunhistologisch ausgewertet und gematchte Blutproben von gesunden und präeklampsischen Probandinnen auf ihre CXCL12 Konzentration untersucht.

Die Gewebeproben wurden in der gynäkologischen Abteilung der University of California San Francisco (UCSF) durch Prof. Virginia Winn gesammelt. Sie stammten von gesunden Probandinnen, die eine vorzeitige Entbindung hatten ohne Hinweise auf eine Zervizitis oder Amnioninfektion aufgrund eines vorzeitigen Blasensprunges oder einer Zervixinsuffizienz und von Probandinnen, die aufgrund einer vorliegenden Präeklampsie vorzeitig entbunden wurden. Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter lag in beiden Gruppen bei 30.-32. SSW.

Die immunhistologische Untersuchung ergab, dass bis auf eine Hochregulation von CXCL12 in dem Syncytiotrophoblasten der Plazentavilli in der präeklampsischen

Gruppe keine weitere Veränderung der Expression an anderer Stelle der Plazentas nachgewiesen werden konnte. Zudem war kein Unterschied zwischen der Expression von CXCL16 und dem passenden Rezeptor CXCR6 in präeklampsischen und gesunden Plazentas zu erkennen, sodass die Änderung von CXCL12 im Syncytiotrophoblasten der präeklampsischen Plazentas spezifisch für dieses Chemokin zu sein scheint.

Da der Syncytiotrophoblast in direktem Kontakt mit dem maternalen Blut steht und CXCL12 löslich ist, wurden sowohl Serum als auch Plasmaproben von weiteren Probandinnen einer anderen Studiengruppe auf ihre CXCL12 *Level* untersucht (University of Auckland, New Zealand, Prof. Robyn North).

Es wurden gematchte Serumproben von gesunden und präeklampsischen Probandinnen zum Zeitpunkt der Erkrankung via ELISA auf die CXCL12 Konzentration untersucht. Dabei lag das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei 36 SSW.

Die Analyse ergab, dass präeklampsische Probandinnen signifikant höhere CXCL12 Level zeigten als die gesunden Probandinnen. Die gesunden Probandinnen zeigten Werte, die bei ca. 1500 pg/ml CXCL12 lagen, während die erkrankten Probandinnen Werte von ca. 2000 pg/ml zeigten.

Daraufhin wurden weitere Probandinnen in die Studie einbezogen, die den prädiktiven Wert von CXCL12 nachweisen sollten. Es wurden Plasmaproben von Probandinnen in der 20. SSW via ELISA analysiert, bei denen es noch keinen Hinweis auf eine bestehende Präeklampsie gab. Die eine Gruppe der Probandinnen hat im Verlauf eine Präeklampsie entwickelt, während die gematchte, andere Gruppe einen normalen Schwangerschaftsverlauf hatte.

Die Ergebnisse dieser Analyse ergaben, dass erhöhte Level von CXCL12 in der Präeklampsiegruppe vorlagen, die sich jedoch statistisch nicht signifikant von der Vergleichsgruppe abhoben.

Zusammenfassend scheint CXCL12 ein interessantes Molekül bei der Präeklampsie zu sein. Erhöhte Level zum Zeitpunkt der Erkrankung spiegelt eine Dysbalance von angiogenetischen Signalen wider und könnte ein molekularer Korrekturmechanismus sein, um die plazentare Entwicklung bzw. Funktion aufrecht zu erhalten.

Im Rahmen der beschriebenen CXCL12 Regulation an der fetal-plazentaren Schnittstelle stellte sich die Frage, ob CXCL12 in der Plazenta nur an einen Rezeptor bindet oder eventuell alternative Rezeptoren vorhanden sind bzw. funktional sind.

### **Alternative Rezeptoren für CXCL12**

Balabanian et al. (Balabanian *et al.* 2005) haben das erste Mal einen neuen Chemokin-Rezeptor für CXCL12, RDC1, beschrieben. Dieser wurde dann in CXCR7 umbenannt nach der gängigen Nomenklatur. CXCR7 spielt vor allem eine Rolle als Ko-Rezeptor für einen speziellen Strang des *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) und bindet zudem auch das Chemokin CXCL11. Es konnte gezeigt werden, dass CXCR7 in T-Lymphozyten CXCL12 induzierte Chemotaxis vermittelt.

CXCR7 wurde erst- und einmalig von Tripathi et al. (Tripathi *et al.* 2009) auch in der humanen Plazenta beschrieben mit dem Maximum der Expression im dritten Trimester. Allerdings wurde in dieser Studie keine genaue Analyse der einzelnen Zellbestandteile der Plazenta durchgeführt, sondern lediglich mit RNA-Analysen von vollständigen Plazentavilli. Auch funktionelle Aspekte von CXCR7 in der humanen Plazenta wurden von Tripathi et al. nicht untersucht.

Syndecan-4 (Sdc-4) wurde auch als Rezeptor für CXCL12 bei der Leukozytenmigration und beim Wachstum von Tumoren beschrieben. Sdc-4 ist ein Proteoglykan, das entweder direkt an CXCL12 binden kann oder einen Komplex mit dem bereits bekannten Rezeptor, CXCR4 bildet (Hamon *et al.* 2004, Brule *et al.* 2009). Sdc-4 wurde in der humanen Plazenta von Crescimanno *et al.* (Crescimanno *et al.* 1999) untersucht und in den invasiven Zytotrophoblasten von Ersttrimester-Plazentas und in den Syncytiotrophoblasten im dritten Trimester nachgewiesen. Im Maus Plazentalabyrinth konnten bei Sdc-4 Verlust geschädigte fetale Gefäße gezeigt werden, die wahrscheinlich durch gestörte antikoagulatorische Mechanismen bedingt waren (Ishiguro *et al.* 2000).

Aufgrund der Ergebnisse für CXCL12 in der humanen Plazenta unter physiologischen, aber auch pathophysiologischen Bedingungen waren die Ergebnisse über alternative Rezeptoren für CXCL12 für uns von großem Interesse. Da es sich bei den Studien für CXCR7 (Tripathi *et al.* 2009) und Sdc-4 (Crescimanno *et al.* 1999) in der humanen Plazenta um Erstbeschreibungen ohne Bestätigung durch andere Studien handelte und gewisse Ungenauigkeiten aufgezeigt wurden, haben wir uns für eine neue und detailliertere Analyse dieser möglichen CXCL12 Rezeptoren in der gesunden humanen Plazenta entschieden.

In unserem Studiendesign wurde paraffin-eingebettetes Plazentagewebe aus allen Trimestern einer detaillierten immunhistochemischen Analyse sowohl für CXCR7 als auch Sdc-4 zugeführt. Es wurden isolierte Zytotrophoblasten des ersten und zweiten Trimesters mit Immunfluoreszenz gefärbt und der Effekt von Zytotrophoblastdifferenzierung zum invasiven Phänotypen auf die Rezeptorexpression untersucht. Weiterhin wurden sowohl diese isolierten Zytotrophoblasten als auch eine Chorioncarcinomzelllinie (JAR) mit Western Blot auf

die Expression analysiert. JAR Zellen wurden dann einem Migration Assay zugeführt, um die Funktion von CXCR7 zu prüfen.

Unsere Ergebnisse konnten zum Einen die Resultate aus den Vorstudien bestätigen und sichern, zudem jedoch weiterführende Erkenntnisse aufweisen (Schanz *et al.* 2011a)

Das Syncytium zeigte eine deutliche Färbung sowohl für CXCR7 als auch Sdc-4 mit steigender Intensität im letzten Trimester. Zytotrophoblast Progenitorzellen wiesen eine konstante Färbung auf und invasive Zytotrophoblasten vor allem intravasal eine stärkere Expression im ersten und zweiten Trimester.

Die isolierten Zytotrophoblastzellen des ersten und zweiten Trimesters wurden sowohl direkt nach Isolation gefärbt als auch nach 12 Stunden Kultur auf einer künstlichen extrazellulären Matrix (Matrigel). In dieser Zeit der Kultur differenzieren die isolierten Zellen zu dem invasiven Phänotypen, welcher sonst in der maternalen, dezidualen Wand als auch Blutgefäßen aufzufinden ist.

Es zeigte sich eine gesteigerte Expression sowohl für CXCR7 als auch Sdc-4 in den isolierten Zytotrophoblasten nach der Zelldifferenzierung. Weiterhin konnten CXCR7 und Sdc-4 via Western Blot nachgewiesen werden.

JAR Zellen wurden einem Migrations/Chemotaxis Assay zugeführt, der eine deutlich gesteigerte Migration zu einem CXCL12 Gradienten zeigte, welche durch die Zugabe von CXCR4-Blocking-Antikörper deutlich reduziert wurde. Im Gegensatz dazu beeinflusste die Zugabe eines CXCR7-Blocking-Antikörpers die chemotaktische Reaktion der Zellen nicht. Dieses Ergebnis lässt den Rückschluss zu, dass CXCR7 in Zytotrophoblast ähnlichen Zellen bzw. Chorioncarcinomazellen andere Funktionen vermittelt als die gerichtete Zellmigration.

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass sowohl CXCR7 als auch Sdc-4 für die Vermittlung von CXCL12-induzierten Signalen zur Verfügung stehen und in der

gesamten Schwangerschaft in den humanen Plazenta exprimiert werden. Diese alternativen Rezeptoren könnten an Signalen für Zelldifferenzierung, Proliferation oder auch Zellüberleben beteiligt sein.

### **Humanes Choriongonadotropin als angiogenetischer Faktor bei der Plazentaentwicklung**

HCG ist im maternalen Blut bereits Stunden nach der Blastozystenimplantation nachweisbar und wird zur Diagnose einer Schwangerschaft bzw. eines Schwangerschaftsverlaufes verwendet. Es wird vom Trophoblasten gebildet und ist beteiligt an der Immuntoleranz des fetalen Allografts, induziert endometriale Angiogenese und unterstützt die Progesteronproduktion des Corpus Luteum (Strott *et al.* 1969, Zygmunt *et al.* 2002, Berndt *et al.* 2009, Cole 2012). Interessanterweise ist hCG bei der Zytotrophoblastinvasion, aber auch bei der Sauerstoff-unabhängigen Induktion von HIF-1 $\alpha$  z.B. in Granulosazellen des Ovars beteiligt (Herr *et al.* 2004, van den Driesche *et al.* 2008, Zhang *et al.* 2011).

Eine Wirkung auf die Lymphangiogenese, die während der Schwangerschaft stattfindet (Red-Horse *et al.* 2006) oder die Rekrutierung von *Circulating angiogenic cells* (CAC), die in erhöhter Anzahl im maternalen Blut zirkulieren (Gussin *et al.* 2002, Sugawara *et al.* 2005), wurde bislang nicht untersucht, so dass das angiogenetische Potential eher unterschätzt wird.

Der Rezeptor von hCG, der LH/hCG Rezeptor, gehört zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und bindet auch an das Luteinisierende Hormon (LH), was darauf hinweist, dass gekoppelte Funktionen vermittelt werden können. Ein Beispiel ist, dass mit subkutaner Injektion von hCG die Ovulation ausgelöst werden kann, was physiologisch durch das LH induziert wird (Filicori *et al.* 2005). Eine Komplikation durch eine hCG-induzierte Ovulation im Rahmen einer

hormonellen, ovariellen Hormonstimulation, die vorbereitend auf eine *in vitro* Fertilisation (IVF) stattfindet, ist das sogenannte Überstimulationssyndrom, was u.a. eine erhöhte kapilläre Permeabilität und ovarielle Neoangiogenese nach sich zieht (Kumar *et al.* 2011).

Der LH/hCG Rezeptor wurde nachgewiesen im humanen Uterus, Eileiter, Ovar, Plazenta und auch in einigen Endothelzellen dieser Organe. Zusätzlich wurde er auch extragenital in der Haut und Knochen aber auch in malignen Zellen der Mamma oder Prostata entdeckt. Die Funktionen des Rezeptors in diesem Gewebe ist jedoch bislang nicht vollständig nachvollzogen (Rao 2001, Tsampalas *et al.* 2010).

In dieser Studie wurde daraufhin die mögliche Rolle von hCG und des Rezeptors in verschiedenen Endothelzellen untersucht. Insbesondere angiogenetische Prozesse, wie gerichtete Zellmigration und die Induktion von weiteren angiogenetischen Molekülen, wie HIF-1 $\alpha$  und downstream Moleküle, wie CXCL12 und CXCR4 wurden in CAC und LEC analysiert (Schanz *et al.* 2015).

Mit *Western Blot* und Immunhistochemie wurde der LH/hCG Rezeptor in CAC und LEC erstmalig nachgewiesen. Weiterhin wurde hCG als migratorischer Stimulus verwendet und die gerichtete Zellbewegung, Chemotaxis, von CAC, LEC und weiteren Endothelzellen, wie *human umbilical vein* (HUVEC) und uterinen Endothelzellen (UTM) gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass hCG als chemotaktisches Molekül wirkt und zudem eine Sauerstoff unabhängige Induktion von HIF-1 $\alpha$  bedingt. Auch *downstream* Signale von HIF konnten mit einer gesteigerten CXCR4 und CXCL12 Expression nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass hCG eines der ersten angiogenetischen Signale in der Schwangerschaft darstellt. HCG induziert endotheliale Zellbewegung, die für eine Endothelzellrekrutierung essentiell ist und für

eine physiologische Schwangerschaftsentwicklung und Gefäßanpassung bei der Plazentation wichtig ist.

### **Chemokine und angiogenetische Signale in der Schwangerschaft**

Angiogenese und gerichtete Zellmigration sind bei der Schwangerschaftsentstehung und Plazentaentwicklung essentielle Ereignisse, welche die Zusammenarbeit von fetalen und maternalen Zellen möglich machen. Fetale Zellen, wie Zytotrophoblasten suchen den Anschluss an das maternale Gefäßsystem und verankern sich in der Uteruswand, um den wachsenden Fetus und die Plazenta ausreichend versorgen zu können. Gleichzeitig reagiert das maternale System mit Veränderungen von Gefäßsystem und Uterusbeschaffenheit, um diesen Anschluss zu ermöglichen. Es handelt sich um ein ausgewogenes Zusammenwirken, das die Voraussetzung für ein massives Zusammenwachsen der beiden ansonsten getrennten Systeme schafft. Störungen in dieser rasanten Entwicklung können zu vermindertem oder zu verstärktem Einwachsen von fetalen Zytotrophoblasten führen und so zu einem später auftretenden Abort, einer Präeklampsie aber auch zu einer Plazenta accreta oder percreta führen.

Die Regulation dieser Prozesse ist durch vielfältige Einflüsse möglich und ist an die anatomischen Verhältnisse gekoppelt. Chemokine und ihre Rezeptoren, die sowohl durch veränderte Sauerstoffverhältnisse als auch durch Hormone wie hCG justiert werden können, könnten daher eine wichtige Rolle bei dem Einwachsen der Zytotrophoblasten spielen, aber auch die Rekrutierung von Endothelzellen bewirken. Das Verständnis für diese fetal-maternale Zusammenarbeit ist essentiell für die Entwicklung von prädiktiven Aussagen in Hinsicht auf die Entwicklung einer Präeklampsie. Weiterhin könnten durch Anpassung von embryonalen

Kulturmethoden in der Reproduktionsmedizin die Bedingungen physiologischer gestaltet und die Schwangerschaftsraten verbessert werden.

## V - Verzeichnis eigener Arbeiten

### Wissenschaftliche Originalarbeiten (kumulativer 5-year-Impactfactor 37,3)

1. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A<sub>2</sub> metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. **IF 2,374**  
Weber AA, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K.  
Platelets. 2000;11(3):177-182.
2. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. **IF 2,374**  
Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K.  
Platelets. 2002;13(1):37-40.
3. Nicotine downregulates the I-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. **IF 3,024**  
Zdravkovic T, Genbacev O, Prakobphol A, Cvetkovic M, Schanz A, McMaster M, Fisher SJ.  
Reprod Toxicol. 2006;22(1):69-76.
4. Angiopoietin-1 and -2 mRNA and protein expression in mouse preimplantation embryos and uteri suggests a role in angiogenesis during implantation. **IF 2,58**  
Hess AP, Hirchenhain J, Schanz A, Talbi S., Hamilton AE, Giudice LC, Kruessel JS.  
Reproduction, Fertility and Development. 2006;18(5):509-516.
5. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. **IF 14,69**  
Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, Zhou Y, Winn V, Kapidzic M, Maltepe E, Okazaki K, Kochman R, Vo KC, Giudice L, Erlebacher A, McCune JM, Stoddart CA, Fisher SJ.  
J Clin Invest. 2006;116(10):2643-2652.
6. Expression and regulation of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium. **IF 2,632**  
Hess AP, Schanz A, Baston-Buest DM, Hirchenhain J, Stoff-Khalili MA, Bielfeld P, Krüssel JS.  
Journal of Reproductive Immunology.2009, 79(2):129-136.
7. Interleukin-1 system in the human fallopian tube - no spatial but a temporal regulation of mRNA and protein expression. **IF 4,219**  
Hess AP, Baston-Buest DM, Schanz A, Hirchenhain J, Bielfeld P, Kruessel JS.  
Molecular and Cellular Endocrinology. 2009, 303(1-2):7-12.
8. The embryo's cystatin C and F expression functions as a protective mechanism against the maternal proteinase cathepsin S in mice. **IF 3,616**  
Baston-Buest DM, Schanz A, Buest S, Fischer JC, Kruessel JS, Hess AP.  
Reproduction. 2010;139(4):741-748.

9. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 at the human embryo-maternal interface. **IF 1,942**  
Baston-Buest DM, Porn AC, Schanz A, Kruessel JS, Janni W, Hess AP.  
Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2011;154(2):151-156.
10. NO synthase expression and functional response to NO are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli. **IF 6,99**  
Heiss C, Schanz A, Amabile N, Jahn S, Chen Q, Wong ML, Rassaf T, Heinen Y, Cortese-Krott M, Grossman W, Yeghiazarians Y, Springer ML.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(11):2212-2218.
11. CXCR7 and Syndecan-4 are potential receptors for CXCL12 in human cytotrophoblast. **IF 2,632**  
Schanz A, Baston-Bust D, Krussel JS, Heiss C, Janni W, Hess AP.  
J Reprod Immunol. 2011;89(1):18-25.
12. Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood. **IF 1,942**  
Schanz A, Winn VD, Fisher SJ, Blumenstein M, Heiss C, Hess AP, Kruessel JS, McMaster M, North R.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;157(1):32-37.
13. CXCL1 expression in human decidua in vitro is mediated via the MAPK signalling cascade. **IF 3,060**  
Baston-Büst DM\*, Schanz A\*, Böddeker SJ, Altergot-Ahmad O, Krüssel JS, Rein D, Hess AP. \* equal contributing first authors  
Cytokine, 2013;64(1):79-85.
14. Interferon stimulated gene 15 expression at the human embryo-maternal interface. **IF 1,279**  
Schanz A\*, Baston-Büst DM\*, Beyer, I, Heiss C, Krüssel JS, Hess AP.  
\* equal contributing first authors  
Arch Gynecol Obstet. 2014;290(4):783-789.
15. Oxygen regulates human cytotrophoblast migration by controlling chemokine and receptor expression. **IF 3,531**  
Schanz A, Red-Horse K, Hess AP, Heiss C, Krüssel JS.  
Placenta 2014;35(12):1089-94.
16. HCG stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells. **IF 2,632**  
Schanz A, Lukosz M, Hess AP, Baston-Büst DM, Krüssel JS, Heiss C.  
J Reprod Immunol. 2015 accepted. Publikationsdatum steht noch aus.

## Übersichtsartikel

1. Molekulare Mechanismen der Embryoimplantation im Endometrium.  
Schanz A, Hess AP, Shahin A, Hirchenhain J, Griesinger G, Krüssel JS.  
Der Gynäkologe 2004, 37:123-127.
2. Literature watch. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation.  
Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, Zhou Y, Winn V, Kapidzic M, Maltepe E, Okazaki K, Kochman R, Vo KC, Giudice L, Erlebacher A, McCune JM, Stoddart CA, Fisher SJ.  
Lymphat Res Biol. 2006;4(4):229-242.
3. Aktuelle Therapiekonzepte. Abortus imminens (Kommentar)  
Seck K, Fischer T, Schanz A.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 2007; Ausgabe 05.
4. Lutealphase: endometriale Rezeptivität und Embryoimplantation.  
Hess AP, Krüssel JS, Schanz A.  
Gynäkologische Endokrinologie 2008; 6:147-153
5. Zusätzliche Verfahren zur Verbesserung der Implantationsrate.  
Hess AP, Baston-Büst DM, Schanz A.  
Gynäkologische Endokrinologie 2014;12:226-232

## Kasuistiken

1. Brustläsion in der Schwangerschaft – eine diagnostische Herausforderung: Case Report.  
Beyer I, Schanz A, Bauerschmitz G, Diallo-Danebrock R, Nestle-Krämling C, Mohrmann, S.  
Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und –therapie. 2008; 5-A12.
2. Genital schistosomiasis as a cause of female sterility and acute abdomen.  
Schanz A, Richter J, Beyer I, Baldus SE, Hess AP, Kruessel JS.  
Fertility and Sterility. 2010; 93(6):2075.e7-9.
3. Are monozygotic twins more likely subsequent to blastocyst transfer? A case report and experience with the “German middle way”.  
Beyer IM, Baston-Büst DM, Schanz A, Krüssel JS, Hess AP.  
(Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 3(3): 114-116.

## Funding

1. 10/2004-10/2006 DFG Stipendium (Scha 1248/1-1). The role of L-selectin in embryo implantation and placental development
2. 10/2006-02/2007 SYMBIOSCIENCE, Project Title: Impact of Maternal Diet on the Pathophysiology of Preeclampsia

## Preise und Stipendien

1. Wissenschaftspreis der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Angiopietin-1 und-2 Expression in Präimplantationsembryonen der Maus sowie im Maus Uterus. (Vortrag)  
204. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.-11.06.2005, Düsseldorf, Deutschland
2. Wissenschaftspreis der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
In-vitro Modell zur Aufdeckung der molekularbiologischen Vorgänge bei der embryonalen Implantation des Menschen.  
206. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 10.-12. Mai 2007, Wuppertal, Deutschland
3. Vortragspreis des 3rd EMBIC Meeting  
Decidual Response to Signals from the Trophoblast.  
3<sup>rd</sup> international EMBIC Meeting, 03.-07.09.2007, Jena, Deutschland
4. Vortragspreis des 3rd EMBIC Meeting  
CXCL12 at the Maternal-Fetal Interface (V)  
3<sup>rd</sup> international EMBIC Meeting, 03.-07.09.2007, Jena, Deutschland
5. Wissenschaftspreis des Gebietes Geburtshilfe und Pränataldiagnostik der Hochschullehrertagung  
Deziduale Amplifikation von Immun-und Angiogenesemodulatoren als Antwort auf parakrine Signale des Trophoblasten.  
XX. Akademische Tagung deutschsprachiger Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 28.-29.09.2007 Musikhochschule Lübeck, Deutschland.
6. Young Investigator Award European Placenta Group  
Oxygen Tension Regulates the Expression of Chemokines and their Receptors at the Maternal-Fetal Interface (V+A)  
European Placenta Group Meeting, September 22.-24.09.2008, Graz, Austria
7. Wissenschaftspreis der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Schlüsselgene der menschlichen Eileiterfunktion.

207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 23.-25. 04.2008, Bochum, Deutschland
8. Vortragspreis des Arbeitskreises Molekulargenetik der DGGEF  
Die Rolle der Cysteinproteinase Cathepsin S und ihrer Inhibitoren in der frühen embryonalen Implantation der Maus.  
8. Treffen des Arbeitskreises Molekulargenetik der DGGEF, 29.-30.09.2008, Essen, Deutschland
  9. Wissenschaftspreis der Säule Reproduktionsmedizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Signalwege und Regulation der IGFBP-1 Expression in dezidualisierten endometrialen Stromazellen in vitro – welche Rolle spielt IGF-II?  
57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 16.-19.09.2008, Hamburg, Deutschland
  10. Wissenschaftspreis der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Lokalisation und Expression der Cysteinproteinase-Inhibitoren Cystatin C und F an der embryo-maternalen Schnittstelle der Maus.  
208. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 17.-19. 06.2009, Köln, Deutschland
  11. Wissenschaftspreis des Deutschen Dachverbands Reproduktionsbiologen und Mediziner  
Veränderungen des Chemokin-Profiles humaner dezidualisierter endometrialer Stromazellen durch Syndecan-1-knock-down.  
3. DVR Kongress, 11.11.-14.11.2009, Freiburg, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin Endokrinologie 2009; 6(5),231-232

### **Vorträge (V), Poster (P) und Abstracts (A)**

1. Influence of VEGF on the Endometrial Expression of its Receptors (P+A)  
Schanz A., Hirchenhain J., Hess A., Carino C., DeBruyne F., Krüssel J.S.  
59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, October 2003, San Antonio, USA, Fertility Sterility, 80 (Suppl.3):S281
2. Estradiol Stimulation Increases Syncytin Expression in Normal Trophoblasts in vitro (P+A)  
Carino C., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Schanz A., Hess A., Larrea F.  
10<sup>th</sup> Meeting of the “European Placenta Group”, 24.-28.09.03, Mainz, Germany. Placenta 24 (Abstracts):P-199
3. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 mRNA Expression of Single Murine Blastocysts and the Murine Reproductive Tract (V+A)  
Hess A.P., Hirchenhain J., Kruessel J.S., Schanz, A., Su Y.Q., Giudice L.C.  
60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, 16.-20.10.2004, Philadelphia, Pennsylvania, USA, Supplement to Fertility and Sterility, 82(Sup 2) 2004, S113 (O-283)

4. Angiopoietin-1 und -2 Expression in Präimplantationsembryonen der Maus sowie im Maus Uterus (V)  
Hess A.P., Hirchenhain J., Schanz A., Talbi S., Giudice L.C., Krüssel J.S.  
204. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.-11. 06.2005, Düsseldorf, Deutschland
5. Ontogeny of Angiopoietin-1 and -2 mRNA and protein expression in preimplantation mouse embryos and in the mouse uterus (V)  
Hess A.P., Hirchenhain J., Schanz A., Talbi S., Hamilton A.E., Giudice L.C., Krüssel J.S.  
5. Arbeitskreis Molekularbiologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, 07.-08.10.2005, Düsseldorf, Deutschland
6. Oxygen Related Regulation of CXCR4 in Cytotrophoblasts (P+A)  
Schanz A., Red-Horse K., Hess A.P., Fisher S.J.  
Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, 22.-25.06.2006, Toronto, Canada  
J Soc Gynecol Investig Vol. 13, No. 2 (Supplement), February 2006, 108 A
7. Expression and Regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Neuropilin-1 in the Human Uterus (V+A)  
Hess A.P., Bielfeld P., Hirchenhain J., Schanz A., Özörnek H.M., Ergin E., Krüssel J.S.  
Turkish Society of Reproductive Medicine, 07.-10.09.2006, Antalya, Turkey.  
TSRM Abstract book, pp211-212
8. Nitric oxide mediates migration of endothelial cells and circulating progenitor cells through both nitric oxide synthase (NOS)-dependent and (NOS)-independent processes. (P+A)  
Heiss C., Schanz A., Fisher S.J., Grossman W., Yeghiazarians Y., Springer M.L .  
3rd Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences 2006 - Translation of Basic Insights into Clinical Practice. Keystone, CO. Circ Res.
9. Nitric Oxide Mediates Migration of Endothelial Cells and Circulating Progenitor Cells Through Both Nitric Oxide Synthase (NOS)-Dependent and NOS-Independent Processes (P+A)  
Heiss C., Schanz A., Real W.M., Grossman W., Yeghiazarians Y., Springer M.L .(2006). AHA Scientific Sessions 2006. Chicago. Circulation.
10. Oxide Mediates Migration of Endothelial Cells and Circulating Progenitor Cells Through Both Nitric Oxide Synthase (NOS)-Dependent and NOS-Independent Processes (P+A)  
Heiss C., Schanz A., Real W.M., Grossman W., Yeghiazarians Y., Springer M.L. (2006) Nitric. CVRI Retreat. Tomales Bay, CA.

11. Neuropilin-1, ein alternativer Rezeptor für Vascular Endothelial Growth Factor im menschlichen Endometrium (P)  
Hess A.P., Hirchenhain J., Schanz A., Baston D.M., Stoff-Khalili M., Mikat-Drozdzyński B., Friebe-Hoffmann U., Krüssel J.S.  
26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM), 05.-07.10.2006, Regensburg, Deutschland
  
12. Deziduale Amplifikation von Immun-und Angiogenesemodulatoren als Antwort auf parakrine Signale des Trophoblasten (V)  
Hess A.P., Hamilton A.E., Talbi S., Dosiou C., Schanz A., Nyegaard M., Genbacev-Krtolica O., Fazelabas A.T., Fisher S.J., Krüssel J.S., Giudice L.C.  
6. Arbeitskreis Molekularbiologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, 13.-14.10.2006, Düsseldorf, Deutschland
  
13. In-vitro Modell zur Aufdeckung der molekularbiologischen Vorgänge bei der embryonalen Implantation des Menschen (P)  
Hess A.P., Schanz A., Stoff-Khalili M.A., Friebe-Hoffmann U., Baston D.M., Giudice L.C., Krüssel J.S.  
206. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 10.-12. 05.2007, Wuppertal, Deutschland
  
14. mRNA-and Protein Expression of Neuropilin-1 in Cyclic Human Endometrium (P)  
Hess A.P., Schanz A., Hirchenhain J., Baston D.M., Bielfeld P., Krüssel J.S.  
4<sup>th</sup> international Conference on the Female Reproductive Tract, 07.-11.06.2007, Frauenchiemsee, Germany
  
15. Oxygen Regulates Human Cytotrophoblast Migration by Controlling Chemokine Ligand and Receptor Expression (V)  
Schanz A., Red-Horse K., Hess A.P., Heiss C., North R., Krüssel J.S., Fisher S.  
4<sup>th</sup> international Conference on the Female Reproductive Tract, 07.-11.06.2007, Frauenchiemsee, Germany
  
16. Decidual Response to Signals from the Trophoblast (V)  
Hess A.P., Hamilton A.E., Schanz A., Talbi S., Baston D.M., Krüssel J.S., Giudice L.C.  
3<sup>rd</sup>Embic, 03-07.09.2007 Jena, Germany
  
17. Relaxin (RLX) Activates Cyclooxygenase-1 & -2 (COX-1/-2) in Human Primary Decidua and Myometrial Cells (P)  
Baston D.M., Hess A.P., Schanz A., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Friebe-Hoffmann U.  
3<sup>rd</sup>Embic, 03-07.09.2007 Jena, Germany
  
18. CXCL12 at the Maternal-Fetallinterface (V)  
Schanz A., Hess A.P., Baston D.M., Fisher J.S., Krüssel J.S.  
3<sup>rd</sup>Embic, 03-07.09.2007 Jena, Germany

19. Deziduale Amplifikation von Immun-und Angiogenesemodulatoren als Antwort auf parakrine Signale des Trophoblasten (P+V+A)  
Hess A.P., Hamilton A.E., Schanz A., Krüssel J.S., Stoff-Khalili M.A., Bender H.G., Giudice L.C.  
XX. Akademische Tagung deutschsprachiger Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 28.-29.9.2007 Musikhochschule Lübeck, Deutschland.  
Archives of Gynecology and Obstetrics Band 275, Heft 4, S453
  
20. CXCL12 als Marker der Trophoblastendifferenzierung un Präeklampsie (P+A)  
Schanz A., Hess A.P., Heiss C., Krüssel J., Rein D., Fisher S.  
XX. Akademische Tagung deutschsprachiger Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 28.-29.9.2007 Musikhochschule Lübeck, Deutschland.  
Archives of Gynecology and Obstetrics Band 275, Heft 4, S455
  
21. Vergleich von in vivo und in vitro Kultur mariner Blastozysten auf die mRNA Expression des Wachstumsfaktors VEGF und korrespondierender Rezeptoren Flk-1 und Flt-1 (V)  
Baston-Büst D.M., Ingmann S.C., Hess A.P., Schanz A., Hirchenhain J., Krüssel J.S.  
7. Treffen des Arbeitskreises Molekulargenetik der DGGEF, 19.-20.10.2007, Münster, Deutschland
  
22. Die Relaxin-Kaskade in humanen Myometrium- und Deziduazellen und ihre Beteiligung an der Wehentätigkeit (P)  
Friebe-Hoffmann U., Hess A.P., Schanz A., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Baston D.M.  
23. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, 29.11.-01.12.2007, Berlin, Deutschland
  
23. SDF-1 is Elevated in Preeclampsia (P)  
Schanz A., Heiss C., Hess A.P., Baston D., Krüssel J.S., Fisher S.J.  
23. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, 29.11.-01.12.2007, Berlin, Deutschland
  
24. Candidate Genes Involved in Human Oviductal Function Revealed by Gene Expression Profiling (P+A)  
Hess A.P., Talbi S., Hamilton A.E., Baston-Büst D.M., Schanz A., Krüssel J.S., Germeyer A., Giudice L.C.  
2<sup>nd</sup> SGI International Summit Reproductive Medicine, 08.-10.11.2007, Valencia, Spain, Abstract book, p120
  
25. Expression des Interleukin-1 Systems im menschlichen Eileiter: verhindert IL-1ra die Implantation in der Tube (P)  
Hess A.P., Baston-Büst D.M., Schanz A., Bielfeld P., Krüssel J.S.  
2. DVR Kongress, 28.11.-02.12.2007, Bonn, Deutschland

26. Schlüsselgene der menschlichen Eileiterfunktion (P+A)  
Hess A.P., Schanz A., Baston-Büst D.M., Hamilton A.E., Vo K.C., Krüssel J.S., Giudice L.C.  
207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 23.-25.04.2008, Bochum, Deutschland  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2008, 68: 320
27. Frühe, implantationsfördernde Genexpressionen in der murinen Blastozyste (V+A)  
Baston-Büst D.M., Hess A.P., Schanz A., Ingmann S.C., Hirchenhain J., Krüssel J.S.  
207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 23.-25.04.2008, Bochum, Deutschland  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2008, 68: 309
28. Invasiv ductales Mammakarzinom mit paraneoplastischem bullösem Pemphigoid bei einem 82-jährigen Mann (P+A)  
Beyer, I.; Schanz, A.; Bauerschmitz, G.; Rein, D.; Schütt, G.; Mohrmann, S.  
207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 23.-25.04.2008, Bochum, Deutschland  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde; Ausgabe 03, 2008
29. Sauerstoff reguliert Trophoblast Migration und Differenzierung mit Hilfe von Chemokine und Chemokinerezeptor Regulation (P+A)  
Schanz A., Hess A.P., Red-Horse K., Heiss C., Krüssel J., Fisher S.J.  
207. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 23.-25.04.2008, Bochum, Deutschland
30. Oxygen Tension Regulates the Expression of Chemokines and their Receptors at the Maternal-Fetal Interface (V+A)  
Schanz A., Red-Horse K., Hess A., Krüssel J., Fisher S.J.  
European Placenta Group Meeting, September 22.-24.09.2008, Graz, Austria  
Placenta Vol. 29, (8), August 2008
31. Die Rolle der Cysteinproteinase Cathepsin S und ihrer Inhibitoren in der frühen embryonalen Implantation der Maus (V+A)  
Baston-Büst D.M., Schanz A., Hölling C., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Hess A.P.  
8. Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF, 29.-30.09.2008, Essen, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2008, 5 (6), 364
32. Untersuchung von Signalkaskaden der IGF-II vermittelten Trophoblasteninvasion in vitro (V+A)  
Hess A.P., Baston-Büst D.M., Schanz A., Nyegaard M., Krüssel J.S., Giudice L.C.  
8. Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF, 29.-30.09.2008, Essen, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2008, 5 (6), 367

33. CXCL12 als Marker der Trophoblastdifferenzierung und Präeklampsie (V+A)  
Schanz A., Hess A., Baston-Büst D., Krüssel J., Fisher S.  
 8. Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF, 29.-30.09.2008,  
 Essen, Deutschland  
 Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2008, 5 (6), 368-369
34. Signalwege und Regulation der IGFBP-1 Expression in dezidualisierten  
 endometrialen Stromazellen in vitro – welche Rolle spielt IGF-II? (P+A)  
 Hess A.P., Baston-Büst D.M., Nyegaard M., Schanz A., Kruessel J.S.,  
 Giudice L.C.  
 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
 16.-19.09.2008, Hamburg, Deutschland
35. Oxygen Regulates Human Cytotrophoblast Migration by Controlling  
 Chemokine Ligand and Receptor Expression (P+A)  
Schanz A., Hess A.P., Red-Horse K., Heiss C., Kruessel J.S., Fisher S.  
 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
 16.-19.09.2008, Hamburg, Deutschland
36. IGF-II vermittelten die Trophoblasteninvasion hauptsächlich über den  
 MAPKinase Signalweg (P+A)  
 Hess A.P., Baston-Büst D.M., Schanz A., Krüssel J.S.  
 XXII. Jahrestreffen der Deutschen IVF-Zentren und Jubiläums-Jahrestagung  
 der DGRM, 13.-15.11.2007, Frankfurt, Deutschland  
 J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5(6), 356
37. Die Expressionen der Cysteinproteinase Cathepsin S und ihrer Inhibitoren  
 Cystatin C und F im reproduktiven Zyklus der Maus (P+A)  
 Baston-Büst D.M., Schanz A., Hölling C., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Hess  
 A.P.  
 XXII. Jahrestreffen der Deutschen IVF-Zentren und Jubiläums-Jahrestagung  
 der DGRM, 13.-15.11.2007, Frankfurt, Deutschland  
 Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2008; 5(6), 355
38. CXCL12 Regulation an der mütterlich-fetalen Schnittstelle (P+A)  
Schanz A., Hess A., Baston-Büst D., Krüssel J., Fisher S.  
 XXII. Jahrestreffen der Deutschen IVF-Zentren und Jubiläums-Jahrestagung  
 der DGRM, 13.-15.11.2007, Frankfurt, Deutschland  
 J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5(6), 360
39. CXCR7 an Alternative Receptor for CXCL12 on Cytotrophoblasts (A+P)  
Schanz A., Baston-Buest D.M., Fisher S.J., Kruessel J.S., Hess A.P.  
 56<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation,  
 18.-21.03.2009, Glasgow, Scotland  
 Reproductive Sciences 2009, 16(3) (Suppl), 262
40. Inhibitors of Cathepsin S in Early Mouse Pregnancy (P)  
 Baston-Buest D.M., Hoelling C., Schanz A., Kruessel J.S., Hess A.P.  
 56<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation,  
 18.-21.03.2009, Glasgow, Scotland  
 Reproductive Sciences 2009, 16(3) (Suppl), 185

41. Lokalisation und Expression der Cysteinproteinase-Inhibitoren Cystatin C und F an der embryo-maternalen Schnittstelle der Maus (V)  
Baston-Büst D.M., Schanz A., Hoelling C., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Hess A.P.  
208. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 17.-19.06.2009, Köln, Deutschland
  
42. Alternativer Rezeptor für CXCL12 in der Plazenta  
Schanz A., Hess A.P., Beyer I., Baston-Büst D.M., Krüssel J.S.  
208. Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 17.-19.06.2009, Köln, Deutschland
  
43. Expression von Vascular-Endothelial-Growth-Factor und seinem Ko-Rezeptor Neuropilin-1 an der feto-maternalen Schnittstelle (V+A)  
Porn A.C., Baston-Buest D.M., Schanz A., Kruessel J.S., Janni W., Hess A.P.  
9. Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF, 28.-29.08.2009, Düsseldorf, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2010, (7), 10
  
44. Signalwege des Chemokin ligand 1 (CXCL1) in humanen endometrialen Stromazellen (V+A)  
Schuldt D., Baston-Buest D.M., Ziegler D., Schanz A., Kruessel J.S., Hess A.P.  
9. Treffen des Arbeitskreises Molekularbiologie der DGGEF, 28.-29.08.2009, Düsseldorf, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2010, (7), 10
  
45. Neuropilin-1 Expression at the Feto-Maternal Interface (P+A)  
Porn A., Baston-Buest D.M., Schanz A., Kruessel J.S., Janni W., Hess A.P.  
65<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, 17.-21.10.2009, Atlanta, Georgia, USA  
Fertility and Sterility Vol. 92 Suppl.(3): S248
  
46. Veränderungen des Chemokin-Profiles humaner dezidualisierter endometrialer Stromazellen durch Syndecan-1-knock-down (P+A)  
Baston-Büst D.M., Schuldt D., Schanz A., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Götte M., Hess A.P.  
3. DVR Kongress, 11.11.-14.11.2009, Freiburg, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2009; 6(5), 231-232
  
47. Embryonaler Stimulus zur Chemokin Ligand 1 (CXCL1) Expression in humanen endometrialen Stromazellen wird über MEK- und STAT-Signalwege vermittelt (P+A)  
Schuldt D., Baston-Buest D.M., Ziegler D., Schanz A., Krüssel J.S., Hess A.P.  
3. DVR Kongress, 11.11.-14.11.2009, Freiburg, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2009; 6 (5), 232

48. Expression von Vascular-Endothelial-Growth-Factor und seinem Ko-Rezeptor Neuropilin-1 an der feto-maternalen Schnittstelle (P+A)  
Porn A.C., Baston-Buest D.M., Schanz A., Kruessel J.S., Janni W., Hess A.P.  
3. DVR Kongress, 11.11.-14.11.2009, Freiburg, Deutschland  
Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2009; 6 (5), 23.
49. The Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Neuropilin-1 Reveals a Complex Angiogenic Network at the Human Fetal-Maternal Interface  
Porn A.C., Baston-Büst D.M., Schanz A., Kruessel J.S., Janni W., Hess A.P.  
58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 05.-08.10.2010, München, Deutschland
50. Knock-down of Syndecan-1 results in a modified angiogenic profile of decidualized endometrial stromal cells (P+A)  
Basto-Büst D.M., Götte M., Fehr D., Schanz A., Janni W., Krüssel J.S., Hess A.P.  
58<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation, 16.-19.03.2011, Miami. Florida, USA  
Reproductive Sciences 2011.
51. HCG stimulates endothelial cell and EPC migration and enhances HIF activity.(P+A)43  
Schanz A., Hess A.P., Baston--Buest D.M., Kruessel J.S., Heiss C.  
58<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation, 16.-19.03.2011, Miami. Florida, USA  
Reproductive Sciences 2011.
52. Whole cellular cytokine composition of decidualized endometrial stromal cells is modified by knock-down of syndecan-1 followed by imitation of embryo contact (P+A)  
Hess A.P., Krüssel J.S., Fehr D., Schanz A., Janni W., Baston-Büst D.M.  
59<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation, 21.-24.03.2012, San Diego, USA  
Reproductive Sciences 2012, 19 (3), 333A
53. Der Embryosurrogatmarker IL-1 $\beta$  stimuliert die Expression des chemokine ligand 1 (CXCL1) in dezidualisierten endometrialen Stromazellen (P+A)  
Baston-Büst D.M., Böddeker S.J., Altergot O., Fehr D., Schanz A., Janni W., Krüssel J.S., Hess A.P.  
59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.-13.10.2012, München, Deutschland
54. Der knock-down des Heparansulfat-Proteoglykans Syndecan-1 modifiziert das Chemokin-Expressionprofil dezidualisierten endometrialen Stromazellen (P+A)  
Baston-Büst D.M., Altergot O., Böddeker S.J., Fehr D., Schanz A., Janni W., Krüssel J.S., Hess A.P.  
59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.-13.10.2012, München, Deutschland

55. Testosteron-Vorbehandlung bei low-response führt nicht zu einer Verbesserung des Therapieerfolgs bei IVF-ICSI (P+A)  
 Schu S., Hess A.P., Baston-Büst D.M., Fehr D., Schanz A., Mikat-Drozdzyński B., Freundl-Schütt T., Janni W., Hirchenhain J., Krüssel J.S.  
 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.–13.10.2012, München, Deutschland
56. HCG stimulates endothelial cell and CAC migration and enhances HIF activity (P+A)  
Schanz A., Hess A.P., Baston-Büst D., Krüssel J.S., Heiss C.  
 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 09.–13.10.2012, München, Deutschland
57. ISG15 Expression in der humanen Plazenta (P+A)  
Schanz A., Baston-Büst DM, Heiss C, Beyer I, Krüssel JS, Hess AP  
 DVR Kongress, Münster Dezember 2013
58. HCG stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells. (P+A)  
Schanz A.; Hess A.P.; Lukosz M.; Baston-Büst D.M.; Krüssel J.S.; Heiss C.  
 SGI Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecological Investigation, Florenz 2014, Italy
59. Spielt Humanes Chorion Gonadotropin (hCG) eine Rolle bei der Lymphangiogenese in der Schwangerschaft? (P+A)  
Schanz A., Lukosz M., Hess A.P., Baston-Büst D.M., Krüssel J., Heiss C.  
 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 08.-11.10.2014, München, Deutschland
60. Die Anwendung des „Deutschen Mittelwegs“ (DMW)- auch in Kombination mit time lapse Kultur verbessert deutlich die Schwangerschaftsraten: Erfahrungen aus 2561 IVF- und ICSI-Zyklen (V)  
 Krüssel J.S., Baston-Büst D.M., Kliebisch T., Fehr D., Mikat-Drozdzyński B., Schanz A., Fehm T.N., Hess A.P., Hirchenhain J  
 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 08.-11.10.2014, München, Deutschland

## VI - Literaturverzeichnis

- Balabanian, K., et al., 2005. The chemokine sdf-1/cxcl12 binds to and signals through the orphan receptor rdc1 in t lymphocytes. *The Journal of biological chemistry*. 280, 35760-6
- Baston-Bust, D.M., et al., 2013. Cxcl1 expression in human decidua in vitro is mediated via the mapk signalling cascade. *Cytokine*. 64, 79-85
- Benirschke K, B.G., Baergen Rn, 2012. Pathology of the human placenta. Book.
- Berndt, S., et al., 2009. Chorionic gonadotropin stimulation of angiogenesis and pericyte recruitment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 94, 4567-74
- Brule, S., et al., 2009. Glycosaminoglycans and syndecan-4 are involved in sdf-1/cxcl12-mediated invasion of human epitheloid carcinoma hela cells. *Biochimica et biophysica acta*. 1790, 1643-50
- Burton, G.J., Caniggia, I., 2001. Hypoxia: Implications for implantation to delivery-a workshop report. *Placenta*. 22 Suppl A, S63-5
- Ceradini, D.J., et al., 2004. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through hif-1 induction of sdf-1. *Nature medicine*. 10, 858-64
- Cole, L.A., 2012. Hcg, the wonder of today's science. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 10, 24
- Crescimanno, C., et al., 1999. Expression pattern alterations of syndecans and glypican-1 in normal and pathological trophoblast. *The Journal of pathology*. 189, 600-8
- Deutsches-Ivf-Register, 2014. Jahrbuch 2013. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. 239-73
- Filicori, M., et al., 2005. Novel concepts of human chorionic gonadotropin: Reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertility and Sterility*. 84, 275-284
- Genbacev, O., et al., 1996. Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 97, 540-50
- Genbacev, O., et al., 2001. Human cytotrophoblast expression of the von hippel-lindau protein is downregulated during uterine invasion in situ and upregulated by hypoxia in vitro. *Developmental biology*. 233, 526-36
- Genbacev, O., et al., 1997. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*. 277, 1669-72
- Gerland, P., 2014. World population stabilization unlikely this century. *Science*. 346, 234-237
- Gussin, H.A., et al., 2002. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 9, 357-61
- Hamon, M., et al., 2004. A syndecan-4/cxcr4 complex expressed on human primary lymphocytes and macrophages and hela cell line binds the cxc chemokine stromal cell-derived factor-1 (sdf-1). *Glycobiology*. 14, 311-23
- Hanna, J., et al., 2003. Cxcl12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of cd16- human natural killer cells. *Blood*. 102, 1569-77
- Heiss, C., et al., 2010. Nitric oxide synthase expression and functional response to nitric oxide are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 30, 2212-8

- Herr, D., et al., 2004. Chorionic gonadotropin regulates the transcript level of vhl, p53, and hif-2alpha in human granulosa lutein cells. *Molecular reproduction and development*. 69, 397-401
- Hess, A.P., et al., 2007. Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: Amplification of immune and angiogenic modulators. *Biology of reproduction*. 76, 102-117
- Hess, A.P., et al., 2009. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium. *Journal of reproductive immunology*. 79, 129-36
- Hustin, J., et al., 1990. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion. *Placenta*. 11, 477-86
- Ishiguro, K., et al., 2000. Syndecan-4 deficiency impairs the fetal vessels in the placental labyrinth. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 219, 539-44
- Kumar, P., et al., 2011. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of human reproductive sciences*. 4, 70-5
- Leidenberger, F., 2004. *Klinische endokrinologie für frauenärzte*. Springer Verlag. 3,
- Levine, R.J., et al., 2004. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 350, 672-83
- Rao, C.V., 2001. Multiple novel roles of luteinizing hormone. *Fertil Steril*. 76, 1097-100
- Red-Horse, K., et al., 2006. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. *The Journal of clinical investigation*. 116, 2643-52
- Red-Horse, K., et al., 2004. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *The Journal of clinical investigation*. 114, 744-54
- Redman, C.W., Sargent, I.L., 2005. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 308, 1592-4
- Richter-Kuhlmann, G.K.E.A., 2013. Praenatest: Kleiner test, große wirkung. *Dtsch Arztebl* 110, A-166 / B-152 / C-152
- Rodesch, F., et al., 1992. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 80, 283-5
- Sato, Y., et al., 2003. Trophoblasts acquire a chemokine receptor, ccr1, as they differentiate towards invasive phenotype. *Development*. 130, 5519-32
- Schanz, A., et al., 2011a. Cxcr7 and syndecan-4 are potential receptors for cxcl12 in human cytotrophoblasts. *Journal of reproductive immunology*. 89, 18-25
- Schanz, A., et al., 2014a. Interferon stimulated gene 15 expression at the human embryo-maternal interface. *Archives of gynecology and obstetrics*. 290, 783-9
- Schanz, A., et al., 2015. Hcg stimulates angiogenic signals in lymphatic endothelial and circulating angiogenic cells. *Journal of reproductive immunology*.
- Schanz, A., et al., 2014b. Oxygen regulates human cytotrophoblast migration by controlling chemokine and receptor expression. *Placenta*.
- Schanz, A., et al., 2011b. Pre-eclampsia is associated with elevated cxcl12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 157, 32-7
- Strott, C.A., et al., 1969. Ovarian physiology: Relationship between plasma lh and steroidogenesis by the follicle and corpus luteum; effect of hcg. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 29, 1157-67
- Sugawara, J., et al., 2005. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 90, 1845-8

- Tripathi, V., et al., 2009. Differential expression of rdc1/cxcr7 in the human placenta. *Journal of clinical immunology*. 29, 379-86
- Tsampalas, M., et al., 2010. Human chorionic gonadotropin: A hormone with immunological and angiogenic properties. *Journal of reproductive immunology*. 85, 93-8
- Van Den Driesche, S., et al., 2008. Hcg up-regulates hypoxia inducible factor-1 alpha in luteinized granulosa cells: Implications for the hormonal regulation of vascular endothelial growth factor a in the human corpus luteum. *Molecular human reproduction*. 14, 455-64
- Weber, A.-A., et al., 2002. Towards a definition of aspirin resistance: A typological approach. *Platelets*. 13, 37-40
- Weber, A.A., et al., 2000. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane a2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. *Platelets*. 11, 177-82
- Zdravkovic, T., et al., 2006. Nicotine downregulates the I-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. *Reprod Toxicol*. 22, 69-76
- Zhang, Z., et al., 2011. Activation of pi3k/mtor signaling pathway contributes to induction of vascular endothelial growth factor by hcg in bovine developing luteal cells. *Animal reproduction science*. 125, 42-8
- Zygmunt, M., et al., 2002. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 87, 5290-6

## VII - Curriculum vitae

GEBURTSDATUM/ORT	25. November 1974, Haan, Deutschland
PRIVATADRESSE	Düsseldorfer Str. 90, 40545 Düsseldorf, Deutschland
ARBEITSADRESSE	Heinrich-Heine-Universität Frauenklinik/UniKiD Moorenstr.5, 40225 Düsseldorf, Germany Email: schanz@unikid.de Tel: 0049-211-8104060
FAMILIENSTAND	Ledig

### SCHULAUSBILDUNG

1981-1985	Grundschule Hochdahl, Erkrath, Deutschland
1985-1994	Gymnasium Hochdahl, Erkrath, Abitur

### STUDIUM

1995-2001	Humanmedizinstudium, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf
2000-2001	Praktisches Jahr, Krankenhaus Gerresheim, Frauenklinik und Innere Medizin Düsseldorf; Herz-Thoraxchirurgie, Texas Heart Institute, Houston, TX, USA

### DOKTORARBEIT

1998-2003	Doktorarbeit <b>Cyclooxygenase 2 in Thrombozyten von gesunden Probanden unter dem Einfluss von Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac, and NS-398</b> , Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, unter Prof. Dr. K Schroer
-----------	--

### ÄRZTLICHE AUSBILDUNG

2003-2008	Facharztausbildung an der Frauenklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Fachärztinprüfung (2008) für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ärztekammer Nordrhein
seit 10/2008	Tätigkeit im UniKiD (interdisziplinäres Kinderwunschzentrum der Frauenklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf) und Weiterbildung zur gynäkologischen Endokrinologin und Reproduktionsmedizinerin.
01/2011	Weiterbildungsprüfung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Ärztekammer Nordrhein

Nov 2010 Fortbildung zur Ernährungsmedizinerin, Ärztekammer  
Nordrhein  
seit 01/2014 Oberärztin der Frauenklinik der Heinrich-Heine Universität  
Düsseldorf  
seit 09/2014 Mentee der SelmaMeyerPROF Programms der HHU  
Düsseldorf

### **POSTDOC TRAINING**

03/2002 bis jetzt wissenschaftliche Mitarbeiterin der Frauenklinik der  
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
10/2004 - 03/2007 Postdoc Zeit in den USA mit DFG Postdoc Stipendium an  
der Universität California San Francisco, Depart. Cell and  
Tissue Biology, USA; Principle Investigator: Susan Fisher

### **WISSENSCHAFTLICHE INTERESSEN**

Schwerpunkt: Molekulare Mechanismen der humanen  
Implantation und Plazentation; Physiologie und  
Pathophysiologie der Plazentation und Angiogenese

### **FUNDING**

10/2004-10/2006 DFG Stipendium (Scha 1248/1-1). The role of L-selectin in  
embryo implantation and placental development  
10/2006-02/2007 SYMBIOSCIENCE, Project Title: Impact of Maternal Diet  
on the Pathophysiology of Preeclampsia

### **SPRACHKENNTNISSE**

Englisch in Wort und Schrift  
Spanisch Grundkenntnisse

### **EDV-KENNTNISSE**

Microsoft Word/Excel/PowerPoint, Adobe  
Illustrator/Photoshop, SPSS, Endnote

### **ALLGEMEINE INTERESSEN/HOBBYS**

Schwimmen, Wandern, englische Literatur, vegane  
Küche, Reisen

## VII – Danksagung

Großer Dank gilt meiner ganzen Familie für ihre grenzenlose Unterstützung und ihr Verständnis. Insbesondere zu erwähnen sind meine Großmutter Gertud Schanz und meine Geschwister Claudia und Michael, die immer an mich geglaubt und keinen Zweifel gelassen haben, dass Sie mich in meinen Vorhaben bestärken. Meinen Eltern Antje und Georg Schanz möchte ich danken für die Möglichkeit eine hervorragende schulische und universitäre Ausbildung genossen und damit die Voraussetzung für diese Arbeit geschaffen zu haben.

Prof. Dr. Georg Bender, Prof. Dr. Wolfgang Janni, Prof. Dr. Tanja Fehm möchte ich als Lehrstuhlinhaber der Frauenklinik für das Mentoring, Unterstützung und die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit danken.

Meinen lieben Kollegen Prof. Dr. Jan Krüssel, PD Dr. Alexandra Hess, Dr. Dunja Baston-Büst, Dr. Hirchenhain möchte ich für ihre wissenschaftliche sowie freundschaftliche Unterstützung danken, die nicht nur geholfen hat dieses Projekt fertig zu stellen, sondern mir auch immer sehr viel Freude bereitet hat.

Besonders danken möchte ich PD Dr. Christian Heiss für seine sehr geschätzte Freundschaft, Unterstützung und den Anstoß, auch nach meiner Promotion wissenschaftlich weiter zu arbeiten.

Meinen engsten Freunden bin ich zu tiefen Dank verpflichtet, dass sie mich mit ihrer Geduld und freudigem Beistand gestärkt haben, dass sie immer für mich da waren und dabei meine zweite Familie geworden sind.

Nicht zuletzt möchte ich mich sehr bei Arno Hanten bedanken, der es auf seine liebevolle Art schafft, mir die Ruhe, Sicherheit und Zufriedenheit zu geben, die es mir ermöglichen, kontinuierlich an meinen Zielen zu arbeiten und mich auf zukünftige Herausforderungen mit Freude zu stürzen.

## **IX – Anhang: Originalarbeiten**