

## INSTITUT FÜR PATHOLOGIE LEHRSTUHL FÜR PATHOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. RUTH KNÜCHEL-CLARKE

## LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET MOLEKULARE UND ULTRASTRUKTURELLE PATHOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. NIKOLAUS GAßLER

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 16**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 7/8 (WISS./NICHTWISS.)**

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Die Forschungsschwerpunkte des Lehrstuhls für Pathologie haben sich in Richtung der Schwerpunkte der Fakultät (u.a. Medizintechnik, Molekulare Krankheitsentstehung, Stammzell-Technologien) weiterentwickelt. In diesem Kontext arbeiteten 2008 sechs Arbeitsgruppen, deren Projekt-Inhalte im Folgenden kurz dargestellt werden. Die Onkologie als ein für die Pathologie essentielles Fachgebiet wird in diesen Schwerpunkten und durch Mitarbeit im Interdisziplinären Medizinischen Schwerpunkt (IMS) Onkologie vertreten.

#### **Forschungsgruppe Proteomics**

Die Arbeitsgruppe Proteomics unter der Leitung von Dr. rer. nat. Corinna Henkel hat sich die Ziele Grundlagenforschung, anwendungsorientierte sowie Verbesserung bestehender Methoden mit Fokus auf klinisch-diagnostische Fragestellungen gesetzt. Langfristig soll die klinisch-pathologische Diagnostik um neue Biomarker bereichert werden, welche durch proteombasierte Methoden identifiziert werden. Diese sollen zum einen aus Serum/Urin heraus, zum anderen aus dem entsprechenden Karzinom isoliert und differentiell untersucht werden. Mittels Massenspektrometrie, Proteinarraytechnik bzw. 2D-Gelelektrophorese sollen zum einen Diagnose- als auch Prognosemarker generiert werden, zum anderen Rückschlüsse auf die biologische Bedeutung identifizierter Proteine gezogen werden. Der inhaltliche Fokus für die Pathologie liegt im Bereich der urologischen Onkologie.

#### **Forschungsgruppe Molekulare Onkologie**

Die Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie wird seit Anfang 2004 durch PD Dr. rer. nat. Edgar Dahl geleitet. Die Arbeitsgruppe hat zwei Schwerpunkte, die über die Epigenetik-Forschung miteinander verknüpft sind: 1. Der erste Forschungsschwerpunkt ist der WNT-Signalweg, der eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von humanen Karzinomen hat. Hier wird insbesondere die Bedeutung von WNT-Antagonisten mit molekular- und zellbiologischen Methoden detailliert untersucht. Der 2. Forschungsschwerpunkt ist die Identifizierung und Charakterisierung von neuen Tumormarkern bei soliden Tumoren (z.B. dem Mamma- und Harnblasenkarzinom), die mittelfristig, d.h. nach ausreichender Validierung, für die Frühdiagnostik bzw. Therapie-Stratifizierung eingesetzt werden sollen. Im Bereich Frühdiagnostik werden transmembrane Proteine (wie z.B. G-Protein gekoppelte Rezeptoren) als Zielstrukturen für die Molekulare Bildgebung charakterisiert. Weiterhin werden Gene analysiert, die in soliden Tumoren methyliert vorliegen und deren freie DNS in Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin frühzeitig im Krankheitsprozess nachweisbar ist.

#### **Forschungsgruppe Frühentdeckung urothelialer Tumoren**

In dieser Forschungsgruppe werden die Forschungsinteressen und Erfahrungen von Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke, die sich dem Verständnis und der Erkennung von Tumorfrühstadien widmet, weitergeführt. Zum einen werden genetische Analysen an Einzelzellen in Kooperation mit der Humangenetik Graz optimiert (DFG-Projekt). Das Ziel besteht in der Darstellung der Entstehung urothelialer Tumoren im Hinblick auf gezielte Diagnostik im Urin und am Gewebe. Zum anderen werden virtuelle Methoden der Histologie (Hochauflösende Optische Kohärenztomographie, OCT) getestet. Letzteres stellt eine ausgeprägt interdisziplinäre technische Arbeit dar, die ebenfalls als Biomedizinischer Schwerpunkt von der DFG gefördert wird und die Urologie, das Institut für Halbleitertechnik und weitere Partner einbezieht. Das Interesse wuchs aus der langjährigen Arbeit mit der endoskopischen Fluoreszenzdiagnostik, die als Leitlicht für die OCT in der Harnblase genutzt werden soll. Ziel ist es, Tumorinvasion von Tumorfrühstadien ohne Biopsieentnahme bildgebend zu unterscheiden.

#### **Forschungsgruppe Stammzellen und Tissue Engineering**

In der Arbeitsgruppe Stammzellen und *Tissue Engineering* werden unter der Leitung von Dr. rer. nat. Sabine Neuß-Stein Projekte zur Thematik Stammzell/Biomaterial-Interaktionen durchgeführt. In diesem interdisziplinären Forschungsgebiet werden zellbiologische, ingenieur-technische (Biomaterial-Synthese) und molekularbiologische Methoden verknüpft, um die Eignung von Stammzell/Biomaterial-Kombinationen für *Tissue Engineering* Anwendungen zu testen. Neben adulten multipotenten Stammzellen des Knochenmarks und der Nabelschnur werden auch reprogrammierte pluripotente und die erst kürzlich beschriebenen *germline-derived-pluripotent Stem Cells* in Kontakt mit nativen und modifizierten Biomaterialien bezüglich Gewebeersatz-Strategien analysiert. Langfristig sollen dreidimensionale autologe Zell/Biomaterial/Hybride für *Tissue Engineering* Anwendungen entwickelt werden.

**Forschungsgruppe Implantatpathologie**

In der Forschungsgruppe Implantatpathologie werden unter Leitung von Frau Prof. Dr. Benita Hermanns-Sachweh Biomaterialien hinsichtlich ihrer Biokompatibilität im Gewebekontakt untersucht. Schwerpunkte sind dabei Projekte zur Erforschung der Fremdmaterialabhängigen Entzündungsreaktion in Assoziation zur Angiogenese. Untersucht werden Biomaterialien in Kontakt zu Blut und Gefäßen, Hart- und Weichgewebe. Hierzu bestehen zahlreiche interdisziplinäre Kooperationen. Für die Untersuchung von Hartgewebeproben (Knochen, Zähne, aber doch metallische Biomaterialien wie Endoprothesen und Stents) steht ein Hartschlifflabor zur Verfügung. Die Projekte werden zum Teil in enger Kooperation mit der Elektronenmikroskopischen Einrichtung der Medizinischen Fakultät (EME) durchgeführt

**Lehr- und Forschungsgebietes molekulare und ultrastrukturelle Pathologie**

Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt des Lehr- und Forschungsgebietes molekulare und ultrastrukturelle Pathologie (Prof. Nikolaus Gaßler) umfasst Untersuchungen zur Assoziation von epithelialer Reagibilität und Fettsäuremetabolismus. Gegenstand dieser intensiven Arbeiten sind Modelle zur Analyse von Mechanismen der Epithelverfettung, Apoptose, Fibrose und Karzinogenese. In einem weiteren Schwerpunkt werden molekulare Signaturen der physiologischen und pathologischen epithelialen Differenzierung analysiert. Neben Aspekten der Grundlagenforschung sollen durch die Arbeiten neue, diagnostisch relevante Verfahren in den Bereich der Krankenversorgung übertragen werden.

Insgesamt lässt sich die Forschung am Institut für Pathologie für 2008 in drei Schwerpunkten zusammenfassen:

**Schwerpunkt Tumordiagnostik:**

- Benchmarking in der Pathologie bzgl. des Mammakarzinoms (Dr. E. Breuer, Prof. Knüchel-Clarke)
- Molekulare Charakterisierung und virtuelle Detektion von Frühstadien des Harnblasenkarzinoms (Prof. Knüchel-Clarke, Dr. Henkel)
- Charakterisierung der perineuralen Tumordinfiltration des Prostatakarzinoms (Dr. Henkel, Prof. Knüchel-Clarke)
- Tumor- Stroma Interaktionen im Prostatakarzinom; Untersuchung prognostisch relevanter Proteine (Dr. Henkel)
- Analyse der diagnostischen Wertigkeit neuer Markergene und -proteine des Mammakarzinoms (PD Dr. Dahl)
- Etablierung neuer diagnostischer Verfahren für die Molekularpathologie (PD Dr. Dahl)
- Analyse von neuen Markerproteinen für "Molecular Imaging" beim Mammakarzinom (PD Dr. Dahl)

**Schwerpunkt Tumorbioogie und -therapie:**

- Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von neuen Tumormarkern beim Mamma- und Harnblasenkarzinom (PD Dr. Dahl)
- Molekulargenetische Analyse des WNT-Signalweges beim Mammakarzinom (PD Dr. Dahl)
- Untersuchung des Zusammenhang von Entzündung und Krebs (PD Dr. Dahl)

**Schwerpunkt Implantatpathologie/ Biomaterialien und Stammzellen:**

- Untersuchungen von Stammzell/Biomaterial-Interaktionen zur Züchtung komplexer Gewebestrukturen (Dr. Perez-Bouza, Dr. Neuss-Stein)
- Stromazell-induzierte organoide Differenzierung von humanen mesenchymalen Stammzellen (Dr. Perez-Bouza, Dr. Neuß-Stein)  
Biomaterialien und reprogrammierte Stammzellen für *Tissue Engineering* Anwendungen (Dr. Neuß-Stein)
- Elektronenmikroskopische Analysen zur Biokompatibilität verschiedener Materialien (Herzklappenprothesen, Blutpumpen, Gefäßprothesen, Knochenersatzmaterialien, Dentale Implantate) (Prof Dr. Hermanns-Sachweh)
- Biokompatibilitätsuntersuchungen am Hartgewebe (Knochen, Zähne, Knochenersatzgewebe, Stents mittels Hartschlifftechnik) und Weichgewebe einschließlich Herzklappenprothesen in-vivo (Prof Dr. Hermanns-Sachweh)
- Untersuchung angeborener Fehlbildungen. Schwerpunkt: Congenitale Knorpel- und Knochenveränderungen und Congenitale Herzfehlbildungen (Prof. Dr. Hermanns-Sachweh)

**2. DRITTMITTEL****2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel****P 1: TP Z3 „Proteomics“ im SFB 542**

Projektleiter: Drs. Hoffmann/Fischer/Krieg  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum 07/05- 06/08  
 Kooperationen: SFB 542  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 2: Molekularpathogenese des SFRP1-Verlusts**

Projektleiter: PD Dr. Dahl  
 Förderer: Fritz-Thyssen-Stiftung  
 Bewilligungszeitraum: 02/06 – 02/08  
 Kooperationen: Pathologie Regensburg, Pathologie der Charité Berlin  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 3: TumorVision**

Projektleiter: Frau Univ.-Prof. Knüchel-Clarke  
 Förderer: Klinikum d. Univ. Regensburg  
 Bewilligungszeitraum: 06/2007 – 07/2009  
 Kooperationen: Universität Regensburg  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 4: Stammzell-Biomaterial Interaktionen**

Projektleiter: Dr. Perez-Bouza  
 Förderer: IZKF  
 Bewilligungszeitraum: 07/2005 – 09/2008  
 Kooperationen: Fa. Suwelack  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 5: Stromazell- induzierte Differenzierung hMSC**

Projektleiter: Dr. Perez-Bouza  
 Förderer: IZKF  
 Bewilligungszeitraum: 07/2005 – 06/2008  
 Kooperationen: Fa. Suwelack  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 6: FoxM1 und Brustkrebs**

Projektleiter: Dr. Bektas  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 07/2007 – 06/2009  
 Kooperationen: Biochemie am UKA  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 7: Molekulare Tumormarker**

Projektleiter: PD Dr. Dahl  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 09/2006 – 08/2009  
 Kooperationen: Biochemie, Hautklinik, Neuro-  
 pathologie, Med. Klinik III am  
 UKA  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 8: Prostatakarzinom-Biomarker im Fokus innovativer Proteom-Ansätze**

Projektleiter: Dr. Henkel  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 07/08- 06/09  
 Kooperationen: Urologie am UKA, Vanderbilt MS  
 Research Center, Nashville, USA  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 9: MultiLas**

Projektleiter: Frau Univ.-Prof. Knüchel-Clarke  
 Förderer: BMWA/VDI-VDE  
 Bewilligungszeitraum: 01/2005 – 06/2009  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 10: HER2-Expression beim Harnblasenkarzinom**

Projektleiter: Frau Univ.-Prof. Knüchel-Clarke  
 Förderer: Roche Pharma AG  
 Bewilligungszeitraum: 12/2006 – 12/2008  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 11: Harnblasenkarzinom-Methylierung**

Projektleiter: Dr. Nadine Gaisa  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 07/2008 – 06/2010  
 Kooperationen: Urologie  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 12: Molekulare und funktionelle Charakterisierung von Varianten der Acyl-CoA Synthetase 5 (ACSL5) in der kolorektalen Karzinogenese**

Projektleiter: Kerstin Raupach  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 02/2008 – 01/2009  
 Kooperationen: PD Weiskirchen/Prof. Gressner,  
 Institut für Klinische Chemie und  
 Pathobiochemie; Prof. Trautwein,  
 Medizinische Klinik III; Prof. En-  
 ders, Institut für Organische  
 Chemie; Prof. Schumpelick, Chi-  
 rurgische Klinik,  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 13: Acyl-CoA Synthetase 5 assoziierter Fettsäure-metabolismus**

Projektleiter: Univ.-Prof. Gaßler  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 2008 –2010  
 Kooperationen: Med. Klinik III, FB 1, UK Maastricht  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P14: Acyl-CoA Synthetasen, Schlüsselenzyme des Lipid-metabolismus, als potentielle Bindeglieder zwischen hepatozellulärer Steatose und Apoptose in der Pathogenese der Leberfibrose**

Projektleiter: Andrea Reinartz  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 07/2008 – 06/2010  
 Kooperationen: PD Weiskirchen/Prof. Gressner, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie; Prof. Trautwein, Medizinische Klinik III; Prof. Enders, Institut für Organische Chemie; Prof. Schumpelick, Chirurgische Klinik,

Sind Probanden/  
 Patienten einbezogen? nein

### 3. PUBLIKATIONEN

#### 3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Bektas N, Haaf A, Veeck J, Wild PJ, Lüscher-Firzlaff J, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Tight correlation between expression of the Forkhead transcription factor FOXM1 and HER2 in human breast cancer. *BMC Cancer*.8:42 (IF 3,087)
- [2] Bektas N, Noetzel E, Veeck J, Press MF, Kristiansen G, Naami A, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Knüchel R, Fasching PA, Dahl E (2008) The ubiquitin-like molecule interferon-stimulated gene 15 (ISG15) is a potential prognostic marker in human breast cancer. *Breast Cancer Res*.10:R58 (IF 5,052)
- [3] Borkham-Kamphorst E, Kovalenko E, van Roeyen CR, Gassler N, Bomble M, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R (2008) Platelet-derived growth factor isoform expression in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury. *Lab Invest*.88:1090-100 (IF 4,58)
- [4] Brehmer B, Moll C, Makris A, Kirschner-Hermanns R, Knüchel R, Jakse G (2008) Endosew: new device for laparoscopic running sutures. *J Endourol*.22:307-11 (IF 1,93)
- [5] Büttner R, Hartmann A, Rüschoff J, Knüchel R (2008) [In the service of uropathology : Students congratulate Prof. Dr. F. Hofstädter on his milestone birthday.] *Pathologe*.29:329-30 (IF 0,424)
- [6] Fogt F, Jian B, Krieg RC, Wellmann A (2008) Proteomic analysis of mucosal preparations from patients with ulcerative colitis *MOL MED REP*.1:51-54 (IF 0,2)
- [7] Gaisa NT, Donner A, V Serenyi S, Dahl E, Grosse J, Knüchel R (2008) [Urothelial carcinoma in situ of the seminal vesicles - an indicator of tumour multifocality.] *Pathologe*.29:371-4 (IF 0,424)
- [8] Gaisa NT, Köster J, Reinartz A, Ertmer K, Ehling J, Raupach K, Perez-Bouza A, Knüchel R, Gassler N (2008) Expression of acyl-CoA synthetase 5 in human epidermis. *Histol Histopathol*.23:451-8 (IF 2,194)
- [9] Gaisa NT, Tilki D, Losen I, Dahl E, Stoehr R, Stief CG, Knüchel R (2008) Insights from a whole cystectomy specimen--association of primary small cell carcinoma of the bladder with transitional cell carcinoma in situ. *Hum Pathol*.39:1258-62 (IF 3,322)
- [10] Gassler N, Erbe M, Caselitz J, Donner A (2008) Mucoepidermoid carcinoma of palatinal glands with exuberant foreign-body giant cell reaction. *Pathol Res Pract*.204:689-91 (IF 1,029)
- [11] Gluz O, Wild P, Meiler R, Diallo-Danebrock R, Ting E, Mohrmann S, Schuett G, Dahl E, Fuchs T, Herr A, Gaumann A, Frick M, Poremba C, Nitz UA, Hartmann A (2008) Nuclear karyopherin alpha2 expression predicts poor survival in patients with advanced breast cancer irrespective of treatment intensity. *Int J Cancer*.123:1433-8 (IF 4,734)
- [12] Hamm A, Veeck J, Bektas N, Wild PJ, Hartmann A, Heindrichs U, Kristiansen G, Werbowetski-Ogilvie T, Del Maestro R, Knuechel R, Dahl E (2008) Frequent expression loss of Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain (ITIH) genes in multiple human solid tumors: a systematic expression analysis. *BMC Cancer*.8:25 (IF 3,087)
- [13] Hermes B, Spöler F, Naami A, Bornemann J, Först M, Grosse J, Jakse G, Knüchel R (2008) Visualization of the basement membrane zone of the bladder by optical coherence tomography: feasibility of noninvasive evaluation of tumor invasion. *Urology*.72:677-81 (IF 2,242)
- [14] Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whorwell PJ, Atkinson W, Fell C, Büchner KJ, Schmidtmann M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rappold G, Niesler B (2008) First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet*.17:2967-77 (IF 7,249)
- [15] Karl A, Stepp H, Willmann E, Tilki D, Zaak D, Knüchel R, Stief C (2008) Optical coherence tomography (OCT): ready for the diagnosis of a nephrogenic adenoma of the urinary bladder? *J Endourol*.22:2429-32 (IF 1,93)
- [16] Kinzinger G, Gülden N, Yildizhan F, Hermanns-Sachweh B, Diedrich P (2008) Anchorage efficacy of palatally-inserted miniscrews in molar distalization with a periodontally/miniscrew-anchored distal jet. *J Orofac Orthop*.69:110-20 (IF 0,2)

- [17] Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, Mischke K, Zarse M, Plisiene J, Schmid M, Lorenzen J, Frechen D, Neef P, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P (2008) Association of echocardiographic atrial size and atrial fibrosis in a sequential model of congestive heart failure and atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol.*17:318-24 (IF 1,956)
- [18] Knüchel-Clarke R, Koufou SV, Speicher M, Schwamborn K, Zaak D, Stöhr R (2008) [Precancerous lesions of the urothelium : From Feulgen staining to single cell CGH.] *Pathologie.*29:364-70 (IF 0,424)
- [19] Lindemann-Docter K, Knüchel R (2008) [Update on urothelial carcinoma histopathology.] *Pathologie.*29:331-8 (IF 0,424)
- [20] Lindemann-Docter K, Knüchel-Clarke R (2008) [Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management] *Urologe.*47:627-36; quiz 637 (IF 0,391)
- [21] Lindemann-Docter K, Koufou SV, Dahl E, Jakse G, Knüchel R (2008) [Nested-variant urothelial carcinoma : Case report and molecular aspects.] *Pathologie.*29:383-7 (IF 0,424)
- [22] Lüscher-Firzlaff J, Gawlista I, Vervoorts J, Kapelle K, Braunschweig T, Walsemann G, Rodgarkia-Schamberger C, Schuchlantz H, Dreschers S, Kremmer E, Lilischkis R, Cerni C, Wellmann A, Lüscher B (2008) The human trithorax protein hASH2 functions as an oncoprotein. *Cancer Res.*68:749-58 (IF 7,514)
- [23] Mühlfeld AS, Eitner F, Perez-Bouza A, Knuechel R, Heintz B, Floege J (2008) Littoral cell angioma of the spleen mimicking posttransplantation lymphoma in a 63-year-old renal transplant patient. *Am J Kidney Dis.*52:e11-4 (IF 4,822)
- [24] Müller-Rath R, Wirtz DC, Siebert CH, Andereya S, Gravius S, Hermanns-Sachweh B, Marx R, Mumme T (2008) Amphiphilic bonder improves adhesion at the acrylic bone cement-bone interface of cemented acetabular components in total hip arthroplasty: in vivo tests in an ovine model. *Arch Orthop Trauma Surg.*128:701-7 (IF 0,965)
- [25] Neuss S, Apel C, Buttler P, Denecke B, Dhanasingh A, Ding X, Grafahrend D, Groger A, Hemmrich K, Herr A, Jahnhen-Dechent W, Mastitskaya S, Perez-Bouza A, Rosewick S, Salber J, Wöltje M, Zenke M (2008) Assessment of stem cell/biomaterial combinations for stem cell-based tissue engineering. *Biomaterials.*29:302-13 (IF 6,646)
- [26] Neuss S, Stainforth R, Salber J, Schenck P, Bovi M, Knüchel R, Perez-Bouza A (2008) Long-term survival and bipotent terminal differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSC) in combination with a commercially available three-dimensional collagen scaffold. *Cell Transplant.*17:977-86 (IF 5,251)
- [27] Noetzel E, Veeck J, Niederacher D, Galm O, Horn F, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Promoter methylation-associated loss of ID4 expression is a marker of tumour recurrence in human breast cancer. *BMC Cancer.*8:154 (IF 3,087)
- [28] Pilarsky C, Ammerpohl O, Sipos B, Dahl E, Hartmann A, Wellmann A, Braunschweig T, Löhr M, Jesnowski R, Friess H, Wente MN, Kristiansen G, Jahnke B, Denz A, Rückert F, Schackert HK, Klöppel G, Kalthoff H, Saeger HD, Grützmann R (2008) Activation of Wnt signalling in stroma from pancreatic cancer identified by gene expression profiling. *J Cell Mol Med.*12:2823-35 (IF 5,114)
- [29] Schneider RK, Neuss S, Stainforth R, Laddach N, Bovi M, Knuechel R, Perez-Bouza A (2008) Three-dimensional epidermis-like growth of human mesenchymal stem cells on dermal equivalents: contribution to tissue organization by adaptation of myofibroblastic phenotype and function. *Differentiation.*76:156-67 (IF 3,18)
- [30] Schuetz C, Huck K, Gudowius S, Megahed M, Feyen O, Hubner B, Schneider DT, Manfras B, Pannicke U, Willemze R, Knüchel R, Göbel U, Schulz A, Borkhardt A, Friedrich W, Schwarz K, Niehues T (2008) An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med.*358:2030-8 (IF 50,017)
- [31] Schwarz S, Rechenmacher M, Filbeck T, Knuechel R, Blaszyk H, Hartmann A, Brockhoff G (2008) Value of multicolour fluorescence in situ hybridisation (UroVysion) in the differential diagnosis of flat urothelial lesions. *J Clin Pathol.*61:272-7 (IF 2,342)
- [32] Tischendorf JJ, Wopp K, Streetz KL, Bach J, Meyer M, Tischendorf S, Gassler N, Koch A, Geier A, Wasmuth HE, Trautwein C, Winograd R (2008) [The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients] *Z Gastroenterol.*46:771-5 (IF 0,88)
- [33] Veeck J, Bektas N, Hartmann A, Kristiansen G, Heindrichs U, Knüchel R, Dahl E (2008) Wnt signalling in human breast cancer: expression of the putative Wnt inhibitor Dickkopf-3 (DKK3) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in mammary tumours. *Breast Cancer Res.*10:R82 (IF 5,052)
- [34] Veeck J, Chorovicer M, Naami A, Breuer E, Zafra-kas M, Bektas N, Dürst M, Kristiansen G, Wild PJ, Hartmann A, Knuechel R, Dahl E (2008) The extracellular matrix protein ITIH5 is a novel prognostic marker in invasive node-negative breast cancer and its aberrant expression is caused by promoter hypermethylation. *Oncogene.*27:865-76 (IF 7,216)
- [35] Veeck J, Geisler C, Noetzel E, Alkaya S, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Epigenetic inactivation of the secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) gene in human breast cancer is associated with unfavorable prognosis. *Carcinogenesis.*29:991-8 (IF 4,93)

- [36] Veeck J, Noetzel E, Bektas N, Jost E, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Promoter hypermethylation of the SFRP2 gene is a high-frequent alteration and tumor-specific epigenetic marker in human breast cancer. *Mol Cancer*.7:83 (IF 5,362)
- [37] von Walter M, Herren C, Gensior TJ, Steffens GC, Hermanns-Sachweh B, Jähnen-Dechent W, Rüger M, Erli HJ (2008) Biomimetic modification of the TiO<sub>2</sub>/glass composite Ecopore with heparinized collagen and the osteoinductive factor BMP-2. *Acta Biomater*.4:997-1004 (IF 3,727)
- [38] Wasmuth HE, Zaldivar MM, Berres ML, Werth A, Scholten D, Hillebrandt S, Tacke F, Schmitz P, Dahl E, Wiederholt T, Hellerbrand C, Berg T, Weiskirchen R, Trautwein C, Lammert F (2008) The fractalkine receptor CX3CR1 is involved in liver fibrosis due to chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*.48:208-15 (IF 7,056)
- [39] Zaak D, Sroka R, Khoder W, Adam C, Tritschler S, Karl A, Reich O, Knuechel R, Baumgartner R, Tilki D, Popken G, Hofstetter A, Stief CG (2008) Photodynamic diagnosis of prostate cancer using 5-aminolevulinic acid--first clinical experiences. *Urology*.72:345-8 (IF 2,242)
- [40] Zafrakas M, Losen I, Knüchel R, Dahl E (2008) Enhancer of the rudimentary gene homologue (ERH) expression pattern in sporadic human breast cancer and normal breast tissue. *BMC Cancer*.8:145 (IF 3,087)
- [41] Zerneck A, Bot I, Djalali-Talab Y, Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Meiler S, Krohn R, Schober A, Sperandio M, Soehnlein O, Bornemann J, Tacke F, Bissen EA, Weber C (2008) Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*.102:209-17 (IF 9,989)

### **3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien**

- [1] R Knüchel-Clarke, F Hofstädter, A Hartmann. Ableitende Harnwege. In: Böcker, Denk, Heitz, Moch: Pathologie, 4. Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena, ISBN 978-3-437-42382-6, revidiertes Kapitel 37, S. 889-897, 2008.
- [2] K Lindemann-Docter, R Knüchel-Clarke. Niere und ableitende Harnwege. In Grundmann: Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie, 11. Auflage. Hrsg.: A. Roessner, U. Pfeifer, K.-H. Müller-Hermelink. Elsevier, München, ISBN 978-3-437-41541-8, Kapitel 14, S. 369-385, 2008.
- [3] Eblenkamp M., Neuß-Stein, S., Salber J., Jacobs V. & Wintermantel E. Stammzellen. In: Wintermantel E., & Ha S.-W. (Hrsg.). *Medizintechnik – Life Science Engineering*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008, 4, S. 421-447. ISBN: 978-3540749240.

- [4] Denecke B., Wöltje M., Neuss S. & Jähnen-Dechent W. Tissue Engineering – Combining Cells and Biomaterials into Functional Tissues. In: Hartmann G.M. & Chien S. (eds). *Bioengineering in Cell and Tissue Research*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008, 1, p. 193-209. ISBN: 978-3540754084
- [5] Gassler N, Reinartz A, Kämmerer E, Enders D, Bettray W. The role of dietary fatty acids and acyl-CoA synthetases in the development of colorectal cancer. In: Bernhardt NE, Kasko AM: *Nutrition of the Middle-Aged and Elderly*. Novapublishers. 2008:447-458. ISBN: 987-1-60456-146-3.

### **3.3 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**

#### **Diplomarbeiten:**

- [1] Otten, Daniela: Massenspektrometrie zur Suche neuer diagnostisch relevanter Marker für Endometriose.
- [2] Rose, Michael: Expressions- und funktionelle Charakterisierung der extrazellulären Matrix-moleküle ITIH5 und ITIH6 in humanen Tumoren.
- [3] Hoß, Mareike: Stammzell/Biomaterial-Interaktionen: Welche Moleküle vermitteln die differenzielle Adhäsion nah verwandter Stammzelltypen auf synthetischen Polymeren?
- [4] Ferreira, Monica: Automated cell-based protocols for cytocompatibility testing of biomaterials.
- [5] Trebus, Gero: Etablierung von zellulären 3D-Äquivalenten von humanen Gliomzellen im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT) von Gliomen.

#### **Dissertationen:**

- [1] Veeck, Jürgen: Identifizierung und Charakterisierung von neuen DNA Methylierungs-Biomarkern für das humane Mammakarzinom.
- [2] Hamm, Alexander: Frequent expression loss of Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain (ITIH) genes in multiple human solid tumors: A systematic expression analysis.
- [3] Quack, Valentin Michael: Metabolische Charakterisierung und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure an Gliomen in vitro.
- [4] Geiter, Klaus Ulrich: Die Auswirkungen von 188Rhenium-Stents auf Neointimadicke, Stenosegrad und histologische Parameter in der Gefäßwand im Schafmodell.
- [5] Hermes, Barbara: Anwendung und Kontrastoptimierung der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie an Harnblasenbiopsien und dreidimensionalen homologen und heterologen Tumor-Stroma-Zellkulturen.
- [6] Schneider-Kramann, Rebekka Katharina Marita: Dreidimensionales epidermis-ähnliches Wachstum humaner mesenchymaler Stammzellen auf dermalen Äquivalenten: Einfluss der experimentellen Kulturbedingungen auf Differenzierung, Migration und funktionelles Verhalten.

- [7] Botelho de Miranda Onofre, Fabiana: Adjuvant methods to identify and type tumor cells in serous effusions.
- [8] Onofre, Alexandre Sherley Casimiro: Immunocytochemical typing of primary tumors on fine-needle-aspiration-cytologies of the liver and lymph nodes.
- [9] Krapohl, Nadine: Analyse der differenziellen Proteinexpression von humanen Blasentumoren (pTaG1) mittels hochauflösender 2D-Gelenktrophorese.
- [10] Koufou, Stella: Genetische Aberrationen mit einem Wachstumsvorteil in frühen Präkanzerosen des Urothels der Harnblase.

#### Habilitationen:

- [1] Zerneck, Alma: Molekulare Mechanismen der Atherosklerose und neo-intimaler Umbausprozesse nach arterieller Gefäßverletzung im Mausmodell.

## 4. SONSTIGES

### 4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

*Univ. Prof. Dr. med. R. Knüchel-Clarke*

- Deutsche Krebshilfe
- Sanderstiftung
- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Tandem Med Plus

*Univ. Prof. Dr. med. A. Wellmann*

- Deutsche Krebshilfe

*Univ. Prof. Dr. med. N. Gaßler*

- BioMAT Aachen
- The Eli and Edythe L. Broad Foundation, Los Angeles

*Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Edgar Dahl*

- Deutsche Krebshilfe

### 4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

*Univ.-Prof. Dr. med R. Knüchel-Clarke*

- Am J Pathology
- BJU British Journal Urology
- Cancer Letters
- Der Pathologe
- Geburtshilfe und Frauenheilkunde
- Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
- Pathology Research and Practice
- Photochem Photobiol
- Virchows Archiv
- British Journal of Cancer
- Pathology
- PLoS Computational Biology

*Univ.-Prof. Dr. med N. Gaßler*

- Anatomy and Embryology
- Cancer Gene Therapy
- Cell Mol Life Sci
- Circulation
- Digestive Surgery
- Eur J Cancer
- Gut
- Histology and Histopathology
- Internat J Cancer
- J Cell Physiol
- Oncogene
- Oncology
- World Journal of Gastroenterology

*Prof. Dr. B. Hermanns-Sachweh*

- Pathology Research and Practice

*Dr. rer. nat. Cornna Henkel*

- Journal of Hepatology

*Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Edgar Dahl*

- International Journal of Cancer
- Carcinogenesis
- Journal of Pathology
- Oncogene
- BMC Cancer
- BMC Genomics
- Breast Cancer Research
- Virchows Archiv

*Dr. rer. nat. Sabine Neuß-Stein*

- Biomaterials
- Journal of Cellular Biochemistry
- Journal of Biomaterials Applications

### 4.3 wissenschaftliche Ämter

*Univ.-Prof. Dr. med R. Knüchel-Clarke*

- Vorstandsmitglied der Internationalen Akademie für Pathologie (IAP)
- Virchow-Preis-Gremium der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
- Mitglied der Kommission "Uropathologie" der Deutschen Gesellschaft für Urologie
- Mitglied der Sektion Zytologie der AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V.)

*Prof. Dr. Benita Hermanns-Sachweh*

- Mitglied der Sektion Paidopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

*PD Dr. rer. nat. Edgar Dahl*

- Mitglied im Scientific Board von TOC (Tumor bank Ovarian Cancer) Charité, Universitätsmedizin Berlin

#### **4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board**

*Univ.-Prof. Dr. med R. Knüchel-Clarke*

- Cytometry
- Pathology Research and Practice

*Univ.-Prof. Dr. med N. Gaßler*

- World Journal of Gastroenterology

#### **4.5 Berufungen**

*Prof. Gaßler:*

- W3 Pathologie Rostock (abgelehnt)
- W3 Pathologie Bern (Platz 2)

*Prof. Dahl:*

- W2 Tumorpathologie Aachen (angenommen)

#### **4.6 Patente**

*Pan Y., Neuss S., Leifert A., Fischler M., Wen F., Simon U., Schmid G., Brandau W., Jahnen-Dechent W.*

- „Toxizität von nanoskopischen Gold-Clustern“; Patent 2007, EP 07008035.3. (in 2008 eingereicht für amerikanisches Patent)

### **5. METHODEN**

ACSL-Aktivitätsassay; Antikörpererzeugung; Dünnschichtchromatographie; Einfach-/ Mehrfachimmunhistologie/-zytologie (Fluoreszenz- und Niederschlagsfärbungen); Elektronenmikroskopie (TEM, Raster, Immunogoldtechnik); Elektroelution von Proteinen; Erzeugung und Anwendung von Mikrogewebearrays; Expression, Aufreinigung und Analytik rekombinanter Proteine; Genexpressionsanalyse in Arraytechnik; Gewebekultur; Immunoscreening; Klonierung; Konstruktion und Analyse von Expressionsbanken; Mikrodisektion (chemisch, konventionell-mechanisch, laserunterstützt); mRNA in situ Hybridisierung am Kryo-/ Paraffinmaterial; PCR (konventionell; real time); Präparation und Aufarbeitung von RNA und Protein aus Geweben und Zellen; Western blot; Zellfraktionierung; Zellkultur (primäre und etablierte Zelllinien, Kokultur); Zytotoxizitätsassays

Gewebekultur; Immunoscreening; Klonierung; Konstruktion und Analyse von Expressionsbanken; Mikrodisektion (chemisch, konventionell-mechanisch, laserunterstützt); mRNA in situ Hybridisierung am Kryo-/ Paraffinmaterial; PCR (konventionell; real time); Präparation und Aufarbeitung von RNA und Protein aus Geweben und Zellen; Western blot; Zellfraktionierung; Zellkultur (primäre und etablierte Zelllinien, Kokultur); Zytotoxizitätsassays. DNA-Array Technologie (Affymetrix Gene Chip System), Methylierungsspezifische PCR (MSP), Echtzeit-PCR Analysen (TaqMan und Light-Cycler), RNA in situ Hybridisierung (nicht-radioaktiv mit Digoxigenin-System), Westernblot, Northernblot, Southernblot-Analysen. DNA-Klonierung und Sequenzierung, Gen-Annotation; cDNA-Synthese, RNA in vitro Transkription, PCR-ELISA, DNA-Array-Technologien (DNA-Spotting), radioaktive Markierung, Random Priming, Filter-Hybridisierungen, Tissue Arrays, Zytotoxizitätsassays, Durchflußzytometrie, Unterscheidung Apoptose von Nekrose,

Fluoreszenzmikroskopie, Mehrfarben-Fluoreszenz in situ Hybridisierung, UV/VIS-Spektroskopie, Mikrodisektion, Proteinextraktion, Proteinaufreinigung, Proteinfractionierung, IEF - isoelektrische Fokussierung, 2D SDS PAGE, Analyse der differentiellen Proteinexpression, Detektion und Analyse von spezifischen Markerproteinen, Expression profiling, Pattern profiling, Signal pathway profiling, SELDI Massenspektrometrie, MALDI-TOF Massenspektrometrie, reverse phase protein arrays, Calcium-Imaging, life time imaging, digitale Dekonvolution und 3D-Rekonstruktion, digitale Bildanalysen, quantitative Mikroskopie, DIGE (2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis, Elektroelution von Proteinen, Quantitative Immunhistochemie (Immunhistometrie), Differentielle Phasen-contrastmikroskopie, Zellkultur von Tumorzelllinien, Funktionelle Analysen im Zellkultursystem: Proliferations-Assay, Adhäsions-Assay, Invasions-Assay, , Migrations-Assay im Boyden-Kammer-System; Scratch-Assay, Apoptosis-Assay, RNA-Interferenz Assays, Zytotoxizitätstestung von Biomaterialien/ Medizinprodukten in Zellkultur, Primärkultur von humanen mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark und Nabelschnur, Primärkultur von Endothelzellen, HUVEC, makrovaskulären EC, mikrovaskulären EC, humanen Mesothelzellen und retinalen Gliazellen, Netzhautkultur vom Hausschwein, 3D-Zellkultivierung im RWV-Reaktor, kontinuierliche Kulturen in der Minuth-Kammer, Konfokale Laserscanmikroskopie, Dreidimensionale Zellkulturen (Sphäroide) auch heterolog, Morphometrische Analyse von Geweben (Netzhaut), Zellkulturen und zellulärer Bestandteile mittels Bildanalyse (AnalySIS), Histologische Aufarbeitung von Implantat-Gewebe-Scaffolds in Hartschnitt- und Schliff-Technik, Morphometrie histologischer Eigenschaften der Retina, Morphometrie maligner Tumoren, Lasermikrodisektion an Gewebsschnitten, Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), Rasterelektronenmikroskopie (REM), Immunelektronenmikroskopie, Analyse der Mikrosatelliteninstabilität in malignen Tumoren des Kolorektrums und des Magens, PCR zur Klonalitätsbestimmung in Lymphomen, uPA / PAI-1 Proteinbestimmung mittels ELISA in primären Mammakarzinomen.