

MEDIZINISCHE KLINIK IV

LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN (HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE)

UNIV.-PROF. DR. MED. TIM HENRIK BRÜMMENDORF

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 16,5

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 2,5 WISSENSCHAFTLER; 3 NICHT-WISSENSCHAFTLER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Epigenetische Veränderungen bei hämatologischen Neoplasien (PD Dr. Galm, PD Dr. Jost, Dr. Wilop, Dr. Dada, Dr. Gezer)

Epigenetische Veränderungen spielen eine entscheidende Rolle in der Initiation und Progression von malignen Tumoren. Durch Hypermethylierung von CpG-Inseln im Bereich von Genpromotorregionen kommt es im Zusammenspiel mit einer Histondeacetylierung zur Inhibition der Transkription von Genen, ohne dass deren DNA-Sequenz unmittelbar alteriert wird. Handelt es sich bei den durch CpG-Hypermethylierung betroffenen Genloci um Tumorsuppressorgene, so kommt dies funktionell einer Deletion oder Punktmutation mit konsekutivem Funktionsverlust gleich und kann im Laufe der Tumorevolution zu einem Wachstumsvorteil der betroffenen Zellen führen. Im Rahmen der malignen Transformation stellt somit die Hypermethylierung von Genpromotorregionen neben genetischen Alterationen einen alternativen Mechanismus zur Geninaktivierung dar.

Aktuelle Projekte der Arbeitsgruppe umfassen Untersuchungen über Veränderungen des Epigenoms bei akuter myeloischer Leukämie, multiplem Myelom, myeloproliferativen Neoplasien sowie der chronischen lymphatischen Leukämie. Neben der Analyse von Kandidatengen ist zukünftig auch der Einsatz von Array-basierten Methoden vorgesehen. Weiterhin soll die Rolle der Wnt-Signaltransduktion und der SFRP-Gene in der Regulation der hämatopoetischen Differenzierung untersucht werden.

In ihrer Gesamtheit können die Erkenntnisse über epigenetische Prozesse nicht nur zu einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen in der Pathogenese von malignen Tumoren beitragen, sondern auch neue Möglichkeiten in der Anwendung und Evaluation von innovativen Therapiestrategien, die eine Beeinflussung des Epigenoms von malignen Zellen implementieren, eröffnen. Das zunehmende Wissen über epigenetische Veränderungen wird zukünftig bei der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien sowie der Risikostratifizierung von Patienten mit hämatopoetischen Neoplasien von großem Nutzen sein.

Synergismus von demethylierenden Substanzen und dem HDAC-Inhibitor SAHA beim multiplen Myelom (PD Dr. Jost)

Der Einsatz von demethylierenden Substanzen (DNMT-Inhibitoren) als Differenzierungstherapie bei hämatopoetischen Neoplasien gehört mittlerweile zu den Standardtherapien bei akuten myeloischen Leukämien und myelodysplastischen Syndromen. Als weitere Differenzierungstherapie stehen nun die Inhibitoren der Histon-Deacetylasen (HDAC-Inhibitoren) zur Verfügung. Bisher gibt es keine *in-vitro* oder klinische Daten zum Einsatz dieser Substanzen beim multiplen Myelom. In Zelllinien von multiplem Myelom konnten wir nachweisen, dass Synergismen zwischen Decitabine (DNMT-Inhibitor) und SAHA (HDAC-Inhibitor) bei der Induktion des Zelltods und der Apoptose bestehen. Des Weiteren konnte eine Zunahme der Reexpression von epigenetisch herabregulierten Genen durch den kombinierten Einsatz der beiden Substanzgruppen an den Zelllinien beobachtet werden. Diese Ergebnisse bieten somit eine Grundlage für die weitere präklinische und klinische Untersuchung der Kombination von DNMT-Inhibitoren und HDAC-Inhibitoren zur Behandlung des multiplen Myeloms.

Telomerbiologie (Prof. Brümmendorf, Dr. Wilop, Dr. Panse, Dr. Ziegler)

a) Gestörte Telomerhomöostase als Ursache und Folge aplastischer Syndrome:

Erworbene aplastische Anämie (AA) (Kooperation mit Prof. Schrezenmeier, Universitätsklinikum Ulm sowie mit Frau Prof. Dr. Singer, Universität Leipzig und Frau Dr. Petermann-Meyer, Aachen) und paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) sind nicht-maligne hämatologische Erkrankungen, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Die Grundlagen der PNH sind erworbene, somatische Mutationen in dem Gen PIG-A. Immunvermittelte Selektion der mutierten Stammzellen kann zum Auswachsen der betroffenen Zellreihen führen. So beinhalten AA und PNH Elemente von Stammzelldefekten und Autoimmunität. Beide Erkrankungen sind eng miteinander verknüpft. In den meisten Fällen ist die AA eine erworbene Autoimmunerkrankung.

In seltenen Fällen können der AA jedoch auch erbliche genetische Defekte wie z.B. Dyskerin-Mutationen (bei der Dyskeratosis congenita) ursächlich zugrunde liegen. Aufgrund systematischer Telomerlängenbestimmungen wollen wir innerhalb der Patientengruppe mit AA oder PNH diejenigen identifizieren, bei denen möglicherweise Defekte in der Erhaltung der Telomerlänge (Telomerhomöostase) dem Krankheitsgeschehen zugrunde liegen. Wir konnten bereits zeigen, dass in Einzelfällen solcher Erkrankungen eine hormonelle Therapie mit Androgenanaloga von Vorteil sein kann.

Eine in Vorbereitung befindliche klinische Studie wird die Wirkung einer Androgen-Therapie in der Subgruppe der Patienten, deren Prognose wegen fehlendem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie noch immer schlecht ist, untersuchen.

Darüber hinaus arbeiten wir in Kooperation mit Frau Prof. Dr. Singer (Leipzig) und Frau Dr. Petermann-Meyer (Aachen) an einer Charakterisierung der psycho-sozialen Situation der Betroffenen und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität. Dafür werden in einem gemeinsamen Forschungsprogramm AA-/PNH-spezifische Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität entwickelt und validiert.

b) Telomerlänge als Biomarker für die Krankheitsprogression in der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML):

Der chronischen myeloischen Leukämie (CML) liegt eine myeloproliferative Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle zugrunde, die auf das onkogene Potenzial des Fusionsproteins BCR-ABL zurückgeht. Die chronische Phase der CML ist charakterisiert durch eine gesteigerte Hämatopoese und geht nach einer variablen Zeitspanne in eine akzelebrierte Phase und/oder Blastenkrise über, die aufgrund eines zusätzlichen Differenzierungsblocks einer akuten Leukämie ähnelt und mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die molekularen Mechanismen der Krankheitsprogression der CML sind bis heute unklar. Aus einer Reihe von Publikationen geht hervor, dass Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstatus eine drastische Verkürzung der Telomere in BCR-ABL-positiven Zellen aufweisen. Telomere besitzen eine Tumorsuppressorfunktion und eine Verkürzung der Telomere in eukaryontischen Zellen ist mit zunehmender genetischer Instabilität vergesellschaftet. Es wird deshalb vermutet, dass eine erhöhte Telomerase-Aktivität in CML-Zellen und/oder Defekte in Tumorsuppressoren wie p53 oder Ink4Arf in fortgeschrittener Erkrankung verhindern, dass die Zellen in Telomer-induzierte Apoptose/Seneszenz eintreten. In Kooperation mit der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (M. Balabanov, Klinik für Onkologie und Hämatologie), der Medizinischen Hochschule Hannover (B. Schlegelberger, Inst. f. Zell- und Molekularbiologie) und der Charité - Universitätsmedizin Berlin (C. Loddenkemper, Inst. f. Pathologie) wird in einem DFG-geförderten Projekt die kausale Rolle der Telomerbiologie für die Krankheitsprogression der CML in einem *in vivo* Mausmodell untersucht. Die Analysen sollen Aufschluss geben, inwiefern Telomer-vermittelte genetische Instabilität die Akzeleration einer BCR-ABL positiven Erkrankung fördern und welche Kandidaten-Läsionen involviert sind. Die gewonnenen Ergebnisse könnten somit wichtige therapeutische Ansatzpunkte für neue zielgerichtete molekulare Tumorthapien ergeben.

Darüber hinaus wird im Rahmen des Begleitforschungsprogramms der multizentrischen Deutschen CML IV Therapiestudie sowie der ENEST 1st Studie die Bestimmung der Telomerlänge in peripheren Blutzellen als neuer prognostischer und prädiktiver Biomarker mit flow FISH evaluiert.

c) Messung der Telomerlänge mittels Flow-FISH und MMQPCR:

Somatische Zellen können sich nur begrenzt teilen. Limitiert wird das Wachstumspotential von Zellen durch die Telomere, die die Enden der linearen Chromosomen bilden. Bei jeder Zellteilung verlieren die Chromosomen einen kleinen Teil des äußersten Telomerabschnittes. Die Länge der Telomere reflektiert und limitiert somit die replikative Alterung jeder somatischen Körperzelle. Die Bestimmung ihrer der Telomerlänge lässt Rückschlüsse auf den Turnover der gemessenen Zelle und im Falle ihrer kurzen Lebenszeit auf den Turnover der zugrundeliegenden Stamm- und Vorläuferzelle zu. So lassen sich zum Beispiel durch die Bestimmung der Telomerlänge peripherer Blutgranulozyten Daten über den Turnover des zugrundeliegenden hämatopoetischen Stammzellkompartiments gewinnen.

Wir haben in unserem Labor die Telomerlängenmessungen mittels Flow-FISH und MMQPCR etabliert. Die Flow-FISH Methode wird mittels Durchflusszytometrie an Zelllinien und primären Zellen durchgeführt. Die MMQPCR („multiplex monochromatic quantitative“ PCR) ermöglicht die Telomerlängenbestimmung auch an totem Gewebe und in Fällen, in denen nur wenig Ursprungsmaterial zur Verfügung steht.

Prinzipiell bestimmen wir die Telomerlängen in allen Entitäten und Behandlungen, in denen es zu einem starken Turnover des hämatopoetischen Stamm- und Progenitorkompartiments kommt. Als Beispiel wären hier alle myeloproliferativen Erkrankungen zu nennen.

Systembiologische Evaluation differentiell exprimierter und posttranslational modifizierter Proteine in der Chronischen Myeloischen Leukämie (Prof. Brümmendorf, Kooperationsprojekt mit Herrn Prof. Schuppert, AICES, RWTH Aachen und Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Die Einführung des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) Imatinib (IM) hat die Primärtherapie der CML stark beeinflusst und ist mittlerweile zur Standardtherapie der chronischen Phase geworden. Im Laufe der Zeit wurde jedoch klar, dass trotz der Effektivität und Selektivität der IM-Therapie das Phänomen der Resistenzentwicklung zunehmend ein Problem darstellt. Vor allem Punktmutationen in der Kinasedomäne von BCR-ABL sind ein weit verbreitetes klinisches Problem. Die sogenannten TKIs der 2. Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) liefern beeindruckende klinische Ergebnisse gegen IM-resistente Mutationen, jedoch sind alle diese Substanzen wirkungslos gegenüber der Mutation T315I („gate keeper mutation“), die etwa 25% der primären und bis zu 70% der sekundären Resistenzen ausmacht. Aufgrund dessen ist die Entwicklung von neuen potenteren Inhibitoren von höchster Priorität.

In einem Kooperationsprojekt mit der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf untersuchen wir die Wirkung und Effektivität von TKIs der ersten, zweiten und dritten Generation auf BCR-ABL-positive Zelllinien mit definierten Resistenz-vermittelnden Mutationen in der Kinasedomäne. Ziel ist es in einem systembiologischen Ansatz neben der Charakterisierung von

Biomarkern, die ein Ansprechen auf die jeweiligen Substanzen vorhersagen können die zugrundeliegenden Pathomechanismen besser zu verstehen bzw. Zielstrukturen für synergistische Therapieansätze zu identifizieren.

Charakterisierung des ruhenden hämatopoetischen Stammzellkompartments in CML-Patienten unter Nilotinib Behandlung (Dr. Ziegler S., Dr. Ziegler P., Prof. Brümmendorf)

Nilotinib ist ein BCR-ABL-Kinaseinhibitor der zweiten Generation und für die Behandlung Imatinib-resistenter oder intoleranter CML-Patienten zugelassen. In vitro zeigte Nilotinib bisher einen selektiven Effekt auf bereits festgelegte CML-Vorläuferzellen, während unreife CML-Vorläuferzellen von der Substanz nicht erreicht wurden. In einer von Novartis geförderten Studie untersuchen wir das ruhende, von Wachstumsfaktoren nicht stimulierte Vorläuferzellkompartiment von CML-Patienten vor Beginn und zu festgelegten Zeitpunkten während der Nilotinib Therapie. Dazu werden CD34+, CD38- hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen durch FACS-sorten isoliert, mit CFSE markiert und für drei Tage in Gegenwart hämatopoetischer Wachstumsfaktoren kultiviert. Ungeteilten Zellen werden reisoliert und die Anzahl BCR-ABL positiver Zellen mittels zytogenetischer Methoden bestimmt. Vom gleichen Isolat werden Kolonie-Assays angelegt, die Kolonien anschliessend gezählt und mittels RT-PCR auf BCR-ABL Expression hin untersucht.

Vergleichende Analysen von Stromazellen aus Knochenmarkstanzen myeloproliferativer Erkrankungen (Dr. Ziegler S., Prof. Brümmendorf, PD Dr. Jost, Dr. Ziegler P.). Kooperationspartner Dr. Schneider-Kramann, (Institut für Pathologie)

Myelofibrosen kennzeichnet einer tiefgründige Veränderung der Stromazellen im Knochenmark, extramedulläre Hämatopoese, sowie eine Vergrößerung der Milz. Das Knochenmark von Myelofibrose-Patienten enthält exzessive Ablagerungen extrazellulärer Matrix, die von Stromazellen produziert wird. Als Ursache hierfür wird eine Konditionierung der Stromazellen durch maligne hämatopoetische Zellen angesehen. Im Gegenzug dazu könnten die veränderten Stromabedingungen in der Knochenmarksnische an der Aufrechterhaltung des malignen hämatopoetischen Klons oder an der Progression des Krankheitsbildes beteiligt sein.

Wir haben Protokolle entwickelt, mit denen sich mesenchymale Stammzellen aus Knochenmark-Aspiraten und Punktaten von fibrotischen Patienten isolieren lassen. Diese werden auf vielfältige Weise charakterisiert. Unter anderem erstellen wir ein Zytokinprofil dieser Zellen und analysieren deren Fähigkeit in vitro die Myelopoese zu unterstützen.

In Zusammenarbeit mit der Pathologie kultivieren wir MSC-Isolate basierend auf einer Kollagenmatrix dreidimensional. Dadurch haben wir die einmalige Möglichkeit die Produktion der extrazellulären Matrix qualitativ histologisch und quantitative durch RT-PCR zu analysieren. Dabei konnten wir als wichtigen Befund bisher herausarbeiten, dass wohl schon auf Ebene der mesenchymalen Stammzelle die Tendenz zur exzessiven Matrixdeposition angelegt ist. Inwieweit epigenetische Phänomene hierbei eine Rolle spielen wird gegenwärtig untersucht.

Hypusinierung und der eukaryontische Initiationsfaktor 5a (eIF5a) (Prof. Brümmendorf, Dr. Panse, Dr. Ziegler P.)

Die Hypusinierung ist eine der spezifischsten Proteinmodifikationen in Eukaryonten und beschreibt die schrittweise Umwandlung der Aminosäure Lysin zu Hypusin, welche durch die Deoxyhypusinsynthase (DHS) und die Deoxyhypusinhydroxylase (DOHH) katalysiert wird. Der eukaryontische Initiationsfaktor 5A eIF5a ist das einzige Protein in Eukaryonten, in welchem diese Modifikation nachgewiesen werden konnte. Die Hypusinierung führt zur Aktivierung von eIF5a und kontrolliert Zellproliferation, mRNA-Transport sowie die Replikation des HI-Virus. Interessanterweise wurde die Biosynthese von Hypusin in eIF5a als neues Target in der Behandlung von Bcr-Abl positiven Leukämien identifiziert, obgleich die genaue Rolle der Hypusinierung in der malignen Transformation ungeklärt bleibt.

In einem in vitro Modell soll nun durch retrovirale Überexpressionsstudien in primären murinen embryonalen Fibroblasten (MEFs) untersucht werden, inwiefern aktiviertes eIF5a Proliferation kontrolliert und in Kooperation mit Onkogenen wie Myc, Ras oder Bcr-Abl maligne Transformation initiiert. Die so gewonnenen Ergebnisse sollen nicht nur Aufschluss über die funktionelle Rolle der Hypusinierung im Rahmen von Proliferation und Zellzyklus geben, sondern auch die Funktion von aktivem eIF5a als potenzielles Onkogen validieren.

Darüber hinaus werden neue spezifische Inhibitoren der DHS und der DOHH, die im Rahmen eines BMBF-geförderten Verbundprojekts mit Instituten der Universität Hamburg, dem Heinrich-Pette-Institut, Hamburg und der Universität Lübeck entwickelt werden in vitro und in vivo auf Effektivität in CML Modellsystemen getestet.

Regulation der Hämatopoese unter inflammatorischen Bedingungen (PD Dr. Galm, PD Dr. Jost, Prof. Brümmendorf, Dr. Ziegler P.) Kooperationspartner Dr. Braunschweig (Institut für Pathologie), Dr. Dennecke (Biomat)

Auf eine systemische Inflammation reagiert das Knochenmark mit einer verstärkten Produktion von Zellen des angeborenen Immunsystems, wie zum Beispiel Granulozyten und Monozyten/Makrophagen. Gleichzeitig werden unterschiedlichste Zelltypen aus dem Knochenmark mobilisiert und es kommt im Serum zu einem Anstieg (unter anderem) myelopoetisch wirksamer Zytokine. Durch welche Mechanismen dabei im Knochenmark das Signal „systemische Inflammation“ in das Resultat „verstärkte Bildung myelopoetischer Zellen“ translatiert wird ist bis dato unverständlich. Konservierte pathogene Signale werden unter anderem durch Toll-like Rezeptoren detektiert. Wir sind in der Lage zu zeigen, dass humane Knochenmarkstromazellen in vitro und in vivo Toll-like Rezeptoren exprimieren und auf deren Stimulation hin mit der Sekretion myelopoetisch aktiver Zytokine antworten.

In knochenmarkchimären Tieren, in denen nur das beststrahlungsresistente, Stroma enthaltende Kompartiment, nicht jedoch hämatopoetische Zellen in der Lage sind, den TLR-4 Agonisten LPS zu detektieren, kommt es nach systemischer LPS-Gabe zu einer vollen myeloiden Zellantwort des Knochenmarks. Sind in knochenmarkchimären Tieren nur die hä-

matopoetischen Zellen in der Lage LPS zu detektieren reduziert sich diese Antwort auf ein Minimum, oder ist gar nicht nachzuweisen.

Eines der Leitzytokine, das die myeloide Antwort des Knochenmarks vermittelt, ist der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF). G-CSF spielt eine grosse Rolle in der Differenzierung und der Funktion von Granulozyten, sei es auf Progenitorebene oder in reifen Granulozyten. Trotz seiner nachgewiesenen Bedeutung auch für die reaktive Myelopoese, sind G-CSF Knockout-Mäuse immer noch in der Lage auf eine systemische Infektion hin verstärkt myeloide Zellen zu bilden. Wir schlussfolgern daraus, dass es noch weitere redundant wirksame Zytokine geben muss, die ähnliche Effekte wie G-CSF vermitteln. Durch Mikro-Array Analysen am Knochenmark LPS stimulierter TLR-4 chimärer Mäuse haben wir Kandidatenzytokine identifiziert, deren Wirkung auf die Hämatopoese wir gegenwärtig in vitro und in vivo testen.

Pharmakogenomik in der Hämatologie und Onkologie (Dr. Gökkurt)

Das Gebiet der Pharmakogenomik beschäftigt sich mit den genetisch determinierten Variationen der Enzymausstattung des einzelnen Individuums, die bestimmend für die Wirkung der verabreichten Substanzen (z. B. Chemotherapeutika) ist. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Variationen der DNS, sog. Polymorphismen, für den Aktivitätsgrad der einzelnen Enzyme entscheidend sein können. Funktionell relevante Polymorphismen wurden als eine entscheidende Ursache für interindividuelle Unterschiede in Therapieerfolg und Verträglichkeit der Therapeutika identifiziert.

Beispielhaft für laufende Projekte der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik soll hier kurz die Aktivität der Arbeitsgruppe beim Magenkarzinom dargestellt werden. Es konnten bereits durch eigene Vorarbeiten Hypothesen bezüglich des Zusammenhangs einzelner pharmakogenetischer Marker (Polymorphismen) mit klinischen Endpunkten beim fortgeschrittenen Magenkarzinom unter palliativer Chemotherapie herausgearbeitet werden. Die Ergebnisse der i. R. von einer großen randomisierten Phase III Studie durchgeführten pharmakogenetischen Analysen konnten 2009 im Journal of Clinical Oncology publiziert werden. In dieser umfangreichen Arbeit wurden Polymorphismen in den Genen TS, MTHFR, MTR, OPRT, XPD, ERCC1, XRCC1, XPA, GSTP1, GSTT1, und GSTM1 unter Berücksichtigung von Haplotypen untersucht. In dieser Arbeit konnten gleich eine Reihe von potentiellen pharmakogenetischen Prädiktoren für das Gesamtüberleben, das Progressions-freie Überleben, das Therapieansprechen und für einzelne Toxizitäten identifiziert werden. Diese Ergebnisse unterstrichen die Hypothese, dass genomische Polymorphismen eine relevante Rolle für die individualisierte Chemotherapie beim Magenkarzinom spielen könnten und stellten eine wertvolle Basis für weitere pharmakogenomische Analysen dar, die i. R. weiterer Phase II-III Studien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom i. R. des START-geförderten Projektes „Identifikation prädiktiver pharmakogenomischer Marker für die Effektivität und Toxizität der Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs,“ durchgeführt wurden. Aus den hier gewonnenen Daten bei über 500 Patienten mit identischer palliativer Chemotherapie wird gegenwärtig ein pharmakogenomischer Score berechnet, der Eingang in eine klinische Studie mit Biomarker-stratifiziertem Design finden soll.

Neben den genannten Untersuchungen beim Magenkarzinom stellen pharmakogenomische Projekte bei weiteren Tumorentitäten, wie z. B. Karzinome der Lunge, des Ösophagus, des Kolorektums oder des Kopf-/Halsbereiches, und auch hämatologischen Neoplasien, wie z. B. Multiples Myelom, AML, CML und MDS, Gegenstand aktueller Untersuchungen dar. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, durch die Entwicklung von pharmakogenomischen Markern, die eine individualisierte Therapieentscheidung erlauben, einen relevanten Beitrag zur Optimierung der Systemtherapie in der Hämatologie und Onkologie beizutragen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Die Rolle von epigenetischen Veränderungen in der Pathogenese von myeloproliferativen Syndromen

Projektleiter: PD Dr. med. E. Jost, PD Dr. med. O. Galm
 Förderer: Deutsche Krebshilfe 108475
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2008-31.10.2010
 Kooperationen: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University Baltimore, USA
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 2: SAHA bei multiplem Myelom

Projektleiter: PD Dr. med. E. Jost
 Förderer: MSD SHARP&DOHME
 Bewilligungszeitraum: 6.11.2008-31.12.2009
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 3: Funktion und therapeutisches Potential von eIF-5A bei Bcr-Abl positiven Leukämien

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf (Teilprojekt2)
 Förderer: BMBF / Projektträger DLR
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2010-31.03.2012
 Kooperationen: Prof. Joachim Hauber (Heinrich Pette Institut, Hamburg), Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov (Uniklinik Hamburg-Eppendorf)
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 4: Cancer Care Companion Project

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf
 Förderer: Philips
 Bewilligungszeitraum: 09.11.2009-31.10.2010
 Kooperationen: Geschäftsbereich Informationstechnologie (IT)-Direktion
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 5: Telomere length analysis in leukocyte subpopulations of patients with myelodysplastic syndromes associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality (del5q) by flow-FISH

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf
 Förderer: Celgene GmbH
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2010-31.12.2011
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 6: Identifikation prädiktiver pharmakogenomischer Marker für die Effektivität und Toxizität der Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs

Projektleiter: Dr. med. E. Gökkurt
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2010-30.06.2012
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 7: Rekrutierung hämatopoetischer Progenitoren in der Knochenmarknische unter inflammatorischen Bedingungen

Projektleiter: Dr. rer. nat. P. Ziegler
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2010-30.06.2012
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 8: Untersuchungen zu epigenetischen Veränderungen der WNT-Antagonisten SFRP 1,2,4 und 5 bei BCR/ABL-negativen myeloproliferativen Syndromen

Projektleiter: Dr. med. D. Gezer
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.04.2010-31.03.2011
 FSP der Fakultät: kein FSP

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

- [1] Middeldorf I, Galm O, Osieka R, Jost E, Herman JG, Wilop S (2010) Sequence of administration and methylation of SOCS3 may govern response to gemtuzumab ozogamicin in combination with conventional chemotherapy in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia (AML). *Am J Hematol.*85:477-81 (IF 3,576)
- [2] Klyuchnikov E, Kröger N, Brümmendorf TH, Wiedemann B, Zander AR, Bacher U (2010) Current status and perspectives of tyrosine kinase inhibitor treatment in the posttransplant period in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Biol Blood Marrow Transplant.*16:301-10 (IF 3,275)
- [3] Hübel K, Fresen MM, Salwender H, Basara N, Beier R, Theurich S, Christopeit M, Bogner C, Galm O, Hartwig R, Heits F, Lordick F, Rösler W, Wehler D, Zander AR, Albert MH, Dressler S, Ebinger M, Frickhofen N, Hertenstein B, Kiehl M, Liebler S, von Lilienfeld-Toal M, Weidmann E, Weigelt C, Lange F, Kröger N (2010) Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant.*: (IF 3,66)
- [4] Knüchel-Clarke R, Lutz HH, Floege J, Marx N, Brümmendorf TH, Trautwein C (2010) [When only the pathologist may help. Limitation and possibilities of biopsies in Internal Medicine] *Internist (Berl).*51:463-72 (IF 0,348)
- [5] Luetkens T, Schaffhausen P, Uhlich F, Stasche T, Akbulak R, Bartels BM, Hildebrandt Y, Gontarewicz A, Kobold S, Meyer S, Gordic M, Bartels K, Lajmi N, Cao Y, Kröger N, Bokemeyer C, Brümmendorf TH, Atanackovic D (2010) Expression, epigenetic regulation, and humoral immunogenicity of cancer-testis antigens in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.*34:1647-55 (IF 2,555)
- [6] Gessner A, Thomas M, Castro PG, Büchler L, Scholz A, Brümmendorf TH, Soria NM, Vormoor J, Greil J, Heidenreich O (2010) Leukemic fusion genes MLL/AF4 and AML1/MTG8 support leukemic self-renewal by controlling expression of the telomerase subunit TERT. *Leukemia.*24:1751-9 (IF 8,966)

- [7] Hatting M, Galm O, Meyer M, Trautwein C, Tischendorf JJ (2010) [Anemia and severe thrombocytopenia in celiac disease]. *Med Klin (Munich)*.105:249-52 (IF 0,447)
- [8] Crysandt M, Lemmen SW, Jost E, Brümmendorf TH, Osieka R, Wilop S (2010) Antineoplastic chemotherapy in cancer patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Onkologie*.33:598-603 (IF 1,156)
- [9] Keller G, Schafhausen P, Brümmendorf TH (2010) Bosutinib. *Recent Results Cancer Res*.184:119-27 (IF 0,2)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Wege H, Brümmendorf TH (2010), Telomere und Telomerase in der Zellalterung und Karzinogenese. *BIOspektrum* 3:271-273 Spektrum Akademischer Verlag, ISSN 0947-0867
- [2] Jost E, Brümmendorf TH (2010), Rolle neuer Substanzen bei der Therapie von chronischen myeloproliferativen Neoplasien. *MedReview* 14, Wiley Blackwell: 20-21, ISSN 1615-777X

3.3 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Panse J (2010), Anämie. In: R Brunkhorst, J. Schölmerich (Hrsg.), *Differentialdiagnostik und Differentialtherapie*. Elsevier, Urban & Fischer, München:pp 6-7. ISBN 978-3-437-42501-1
- [2] Panse J (2010), Akute Leukämie. In: R Brunkhorst, J. Schölmerich (Hrsg.), *Differentialdiagnostik und Differentialtherapie*. Elsevier, Urban & Fischer, München:pp 266-267, ISBN 978-3-437-42501-1

3.4 Diplomarbeiten / Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] Julia Schmid, Zur epigenetischen Inaktivierung der Wnt-Antagonisten SFRP-1, -2, -4 und -5 bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Habilitationschriften:

- [1] Dr. med. (B) E. Jost, Genetische und epigenetische Veränderungen bei myeloischen Neoplasien.

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Swiss Cancer League (Schweiz)
- Hamburger Krebsgesellschaft
- IZKF

PD Dr. med. O. Galm

- AG START
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf

- Leukemia; Blood; Experimental Hematology; Haematologica; BBA – Proteins and Proteomics; Eur J Clin Invest; Future Medicine; J Cellular and Molecular Medicine

PD Dr. med. O. Galm

- Epigenetics; Expert Review of Hematology

PD Dr. med. E. Jost

- Leukemia & Lymphoma, Epigenomics

Dr. med. S. Wilop

- Br J Cancer, Tumor Biology

4.3 wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf

- Stimmberechtigtes Mitglied des Senats der RWTH Aachen
- Mitglied der Lenkungsgruppe Medizin und Technik
- Mitglied der Lenkungsgruppe Computational Biosciences
- Vorstandsmitglied CTC-Aachen
- Direktor ECCA

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf

- Current Stem Cell Research and Treatment

4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf, Dr. med. J. Panse

- Tag der offenen Tür der interdisziplinären Tumorambulanz im Rahmen der offiziellen Eröffnung des Europäischen comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA), Aachen, 18.09.2010

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf, Leukämie u. Lymphomhilfe e.V.

- Patienten und Angehörigen Symposium zu: Aktuelle Entwicklungen, Erkenntnisse und Therapieoptionen in der Behandlung von Lymphom- und Leukämie-Erkrankungen, Ernährung und Rehabilitation. Aachen, 17.04.2010