

## MEDIZINISCHE KLINIK IV

### LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN (ONKOLOGIE, HÄMATOLOGIE UND STAMMZELLTRANSPLANTATION)

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

#### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DER KLINIK:

##### W2-PROFESSUR FÜR TRANSLATIONALE HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE (STIFTUNGSPROFESSUR)

UNIV.-PROF. DR. MED. STEFFEN KOSCHMIEDER

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 21,09**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 3,6 WISSENSCHAFTLER; 4 NICHT-WISSENSCHAFTLER**

## 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

### 1.1 Telomerbiologie, genetische Instabilität und Alterung hämatopoetischer Stammzellen

*Dr. med. F. Beier, Dr. med. S. Wilop, Dr. rer. nat. Patrick Ziegler, Dr. med. J. Panse, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf*

#### a) Gestörte Telomerhomöostase als Ursache und Folge erblicher und erworbener aplastischer Syndrome:

Erworbene aplastische Anämie (AA) (Kooperation mit Prof. Schrezenmeier, Universitätsklinikum Ulm) 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 Patienten identifizieren, bei denen möglicherweise zum Teil erbliche 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 eine 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 akzelerierte 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 INK4/ARF in fortgeschrittener Erkrankung verhindern, dass die Zellen in Telomer-induzierte Apoptose/Seneszenz eintreten.

In Kooperation mit der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf bzw. dem Universitätsspital Zürich (M. Balabanov, Klinik für Hämatologie) und weiteren Partnern 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 Tumortherapien 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) **Effekte von polychlorierten Biphenyle (PCB) auf die Telomererhaltung *in vivo*** (Kooperation mit Prof. Kraus)

Kennzeichen der polychlorierten Biphenyle (PCB) ist eine Bioakkumulation mit Anreicherung in der Nahrungskette. Die PCB zugeschriebenen toxischen Wirkungen umfassen neben Haarausfall, Hyperpigmentierungen, Leberschäden, sowie Teratogenität auch eine Schädigung des Immunsystems (Immuntoxizität) sowie der Verdacht, krebserregend zu sein. Der Einfluss von PCB auf die Telomerlänge beim Menschen ist bislang vollkommen unbekannt. Aufgrund der möglichen Immuntoxizität von PCB ist ein Einfluss auf die Telomerlänge von Zellen des hämatopoetischen Systems möglich und aufgrund der längeren Lebensdauer von Lymphozyten im Gegensatz zu Granulozyten möglicherweise bei ersteren ausgeprägter zu erwarten. Im Rahmen einer Initiative des Institut für Arbeits- und Sozialmedizin (Prof. Kraus, UK Aachen) wird im Rahmen eines Überwachungsprogramms PCB-exponierter Arbeiter u.a. eine systematische longitudinale Analyse der Telomerlänge in peripheren Blutzellen über mehrere Jahre durchgeführt. Über den Zusammenhang von verkürzten Telomeren mit genetischer Instabilität wäre eine pathophysiologische Erklärung für eine karzinogene Wirkung möglich und – mittels Monitoring der Telomerlänge – ggf. die Identifikation entsprechender Personen mit erhöhtem Risiko. In einem ersten Schritt wurden mittels Flow-FISH die Telomerlänge getrennt für Granulozyten und Lymphozyten des peripheren Blutes von insgesamt 208 PCB-exponierten Personen bestimmt. Hier zeigte sich im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv eine hochsignifikante Verminderung der altersadjustierten Telomerlänge. Es zeigt sich zusätzlich eine Abhängigkeit der Telomerverkürzung von der Höhe der Exposition mit PCB.

d) **Telomerbiologie und Krankheitsverlauf von Patienten mit Myelodysplasien (MDS) mit Chromosom 5q-Veränderungen**

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) ist eine klonale Stammzellerkrankung, die sich klinisch häufig durch Zytopenien, meist Anämien, und histologische Dysplasiezeichen manifestiert. Eine Untergruppe der MDS ist das MDS mit einer Deletion des Chromosomenarms 5q, welches klinisch durch eine ausgeprägte Anämie manifestiert. Die beobachtete insuffiziente Hämatopoese basiert auf einer Haploinsuffizienz des ribosomalen Proteins RPS14.

Lenalidomid gehört zur neuen Substanzklasse der Immunmodulatoren. Es zeigt eine ausgezeichnete Wirksamkeit bei Patienten mit 5q Minus Syndrom und ist seit kurzem die Standardtherapie beim 5q minus Syndrom. Unter Gabe von Lenalidomid kommt es häufig zu einem deutlichen Rückgang der Anämiebeschwerden und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten

Eine der Hauptkomplikationen des MDS 5q besteht in dem häufig beobachteten Progress früher Stadien zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Parallel zum klinischen Progress wird regelmäßig eine Evolution des Karyotyps beobachtet, der mit einer Akkumulation von chromosomalen Abberationen einhergeht.

Das Modell der telomerabhängigen Onkogenese erklärt den Zusammenhang zwischen replikationsbedingter Telomerverkürzung, kritisch kurzen Telomeren und chromosomaler Instabilität und Malignisierung. Auf Grund der Parallelen des klinischen Verlaufes mit einer Latenzzeit bis zur Entwicklung der AML und dem Modell der telomerabhängigen Onkogenese, wird den Telomeren eine mögliche relevante Rolle in der Pathogenese der Entwicklung einer AML bei MDS Patienten zugeordnet.

Ziel dieses Projektes ist die Telomerlänge von Patienten mit einem 5q Minusyndrom als möglichen auslösenden Faktor für den Progress hin zu einer AML zu untersuchen. Dies geschieht auf zwei Wegen: Zum einen mittels konfokalem Q-FISH aus deparaffinisierten Knochenmarksschnitten der initialen Biopsie (Kooperation mit PD Dr. Büsche, Hannover und Prof. Germing, Düsseldorf) vor Therapiebeginn; Zum anderen auch mittels Flow-FISH in einem longitudinalen Analyse, was es erlaubt intraindividuelle Veränderungen unter Therapie mit Lenalidomid zu entdecken.

Die dazu notwendigen Proben und klinischen Daten werden im Rahmen der LEMON5 Beobachtungsstudie von den verschiedenen teilnehmenden Zentren, in welcher Patienten mit 5q minus Syndrom mit Lenalidomid therapiert werden, zugesandt. Die hieraus gewonnen Erkenntnisse können zusätzlich zum besseren Verständnis der Erkrankung auch die Möglichkeit eines prospektiven Biomarkers eröffnen.

e) **(Weiter-)Entwicklung und klinische Anwendung neuer Hochdurchsatzmethoden zur Bestimmung der Telomerlänge in klinisch-translationalen Fragestellungen**

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 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 (basiert auf quantitativer Fluoreszenz-in situ Hybridisierung) und die MMQPCR etabliert. Die MMQPCR („multiplex monochromatic quantitative“ PCR) ermöglicht die Telomerlängenbestimmung auch an totem Gewebe und in Fällen, in denen nur wenig Ursprungsmaterial zur Verfügung steht. Die Flow-FISH Methode wird mittels Durchflusszytometrie an Zelllinien und primären Zellen durchgeführt. Eine Weiterentwicklung dieser Methode erlaubt die Bestimmung der Telomerlänge auf Einzelzellebene an histologischen, d.h. fixierten Zellen in situ bis hin zu Knochenmarksbiopsieproben. Damit werden große Kollektive von Fragestellungen auch retrospektiv analysierbar.

## 1.2 Epigenetische Veränderungen bei hämatologischen Neoplasien

*Prof. Dr. med. O. Galm, PD Dr. med. E. Jost, Dr. med. S. Wilop*

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 und myeloproliferativen Neoplasien. Zur Analyse von Kandidatengenen werden Methylierungs-spezifische PCR und das Pyrosequencing vornehmlich genutzt. Es werden jedoch auch genomweite Array-basierten Methoden eingesetzt. Die Rolle verschiedener Signaltransduktionswege in der Regulation der hämatopoetischen Differenzierung wird untersucht.

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.

## 1.3 Systembiologische Evaluation differentiell exprimierter und posttranslational modifizierter Proteine in der Chronischen Myeloischen Leukämie

*Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, Prof. Dr. med. S. Koschmieder; Kooperationsprojekt mit Prof. Dr. rer. nat. A. Schuppert, AICES, RWTH Aachen und Dr. med. Dr. rer. nat. S. Balabanov, Universitätsspital Zürich*

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.

## 1.4 Vergleichende Analysen von Stromazellen aus Knochenmarkstanzen myeloproliferativer Erkrankungen

*Dr. rer. nat. S. Ziegler, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, PD Dr. med. E. Jost, Dr. rer. nat. P. Ziegler. Kooperationspartner Dr. med. Schneider-Kramann, Inst. für Pathologie, UKA*

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.

### 1.5 Hypusinierung und der eukaryontische Initiationsfaktor 5a (eIF5a)

*Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, Dr. med. J. Panse, Dr. rer. nat. P. Ziegler (Kooperationsprojekt mit Dr. med. Dr. rer. nat. S. Balabanov, Universitätsspital Zürich)*

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.

### 1.6 Regulation der Hämatopoese unter inflammatorischen Bedingungen

*Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, Dr. rer. nat. P. Ziegler*

*Kooperationspartner Dr. med. T. Braunschweig (Institut für Pathologie), Dr. rer. nat. B. Denecke (Biomat). UKA*

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) myelo-poetisch wirksamer Zytokine. Durch welche Mechanismen dabei im Knochenmark das Signal „systemische Inflammation“ in das Resultat „verstärkte Bildung myelo-poetischer Zellen“ translatiert wird ist bis dato unverstanden. 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 myelo-poetisch aktiver Zytokine antworten.

In knochenmarkchimären Tieren, in denen nur das bestrahlungsresistente, 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 hämatopoetischen 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 Myelo-poese, 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.

### 1.7 Pharmakogenomik in der Hämatologie und Onkologie

*Dr. med. E. Gökkurt*

Das Gebiet der Pharmakogenomik beschäftigt sich mit den genetisch determinierten Variationen der Enzym-ausstattung des einzelnen Individuums. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, durch die Entwicklung von pharmako-genomischen Markern, die eine individualisierte Therapieentscheidung erlauben, einen relevanten Beitrag zur Optimierung der Systemtherapie in der Hämatologie und Onkologie beizutragen.

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 wurden 2009 im Journal of Clinical Oncology publiziert werden. 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 pharmakoge-

nomischer Score berechnet, der Eingang in eine klinische Studie mit Biomarker-stratifiziertem Design finden soll. Vorläufige Ergebnisse konnten bereits als Abstract für die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012 eingereicht werden. Dieser Abstract wurde mit dem Merit Award der ASCO ausgezeichnet.

### 1.8 Charakterisierung leukämischer Stamm- und Progenitorzellen bei CML und MPN

*Dr. rer. nat. M. Schemionek, Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

Das Wachstum und Fortbestehen verschiedener Krebserkrankungen wird auf Zellpopulationen zurückgeführt, welche in Anlehnung an ihre Stammzell-ähnlichen Eigenschaften als Krebsstammzellen bezeichnet werden. Im Rahmen unserer Forschungsarbeiten untersuchen wir die Biologie leukämischer Stammzellen (LSCs) am Beispiel der CML und der JAK2 V617F-vermittelten MPN. Neben *in vitro* Modellen kommen hierbei insbesondere retrovirale und transgene Mausmodelle zur Anwendung. Dabei untersuchen wir die Auswirkung der Onkogen-Expression auf das *self-renewal* Potenzial der LSCs, die Resistenz gegenüber einer TKI-Behandlung, die Abhängigkeit der LSCs gegenüber der Onkogen-Expression und die Lokalisation dieser Stammzellen. Ziel unserer translationalen Forschungsarbeiten ist die funktionelle Charakterisierung neuer MPN-assoziiierter Mutationen.

### 1.9 Analyse der onkogenen Eigenschaften neuartiger MPN-assoziiierter Mutationen *in vivo* und *in vitro*

*Dr. rer. nat. N. Chatain, Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

Die Ausbildung einer myeloischen Neoplasie lässt sich häufig auf die Expression eines oder mehrerer Proteine zurückführen, die aufgrund einer Mutation eine aberrante Signalweiterleitung verursachen. Prominente Beispiele sind u. a. BCR-ABL, JAK2V617F und FLT3-ITD, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML), Polyzythämie/Essentiellen Thrombozythämie/ Primären Myelofibrose oder der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) spielen. Die Detektion dieser Veränderungen ermöglicht eine spezifische Behandlung der Erkrankten wie z.B. durch den Einsatz spezifischer Tyrosinkinaseinhibitoren. Durch die Sequenzierung des Genoms von MPN-Patienten, die keine der bereits bekannten genetischen Veränderungen aufweisen, konnten neue, noch nicht näher charakterisierte genetische Mutationen nachgewiesen werden. Mutationen innerhalb von Rezeptortyrosinkinasen bzw. Tyrosinkinasen wie im Falle von FLT3 und JAK2 können durch Fehlregulation der Autoinhibition zu ihrer konstitutiven Aktivierung führen. Entscheidende Signalwege (Ras/Raf/MAPK, JAK/STAT und PI3K/AKT) werden dauerhaft aktiviert und führen so zur unkontrollierten Proliferation der Zellen und zur Expression anti-apoptotischer Proteine. Der Mechanismus, wie eine Punktmutation innerhalb eines neuen Transmembranproteins zu einer konstitutiven Signalweiterleitung führt und so eine myeloproliferative Erkrankung auslösen kann, ist gänzlich unbekannt.

Die Aufgabe besteht nun darin, das onkogene Potential der bislang unbekannt Mutanten der Rezeptortyrosinkinase FLT3, der Tyrosinkinase JAK2 und des Transmembranproteins sowie weiterer Signalmoleküle zu untersuchen. Dabei erfolgt die Analyse eines potentiellen Onkogens zunächst *in vitro* durch retrovirale Transduktion von murinen Zelllinien und deren Charakterisierung. Durch die Transplantation dieser Zellen in syngene Mäuse und die Analyse des Phänotyps kann die Relevanz des zu untersuchenden Onkogens auch *in vivo* beurteilt werden. Unter Anwendung dieser Modelle werden dann mögliche therapeutische Optionen getestet.

### 1.10 Chromatinveränderungen bei myeloischen Neoplasien

*Claudia Schubert (MSc), Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

Das Auftreten von Mutationen in Tumorzellen führt zu globalen Veränderungen innerhalb der Zellen. Die dabei zugrundeliegenden Regulationsmechanismen auf Chromatinebene genauer zu identifizieren und zu analysieren, ist der Fokus eines weiteren Projektes der Arbeitsgruppe. Eine für diese Analysen verwendete Methode ist die Chromatin-Immünopräzipitation (ChIP), welche zur Untersuchung von DNA- und Proteininteraktionen verwendet wird. Epigenetische Marker wie z.B. Acetylierung oder Methylierung der Histone oder aber auch die veränderte Bindung bestimmter Transkriptionsfaktoren an den Promoter von Zielgenen kann mit Hilfe der ChIP analysiert werden. Der Einfluss von Mutationen von BCR-ABL oder JAKV617F auf diese Interaktionen sowie die Veränderungen nach Inhibition dieser Onkogene wird in diesen Projekten genauer untersucht.

### 1.11 Wirkungen von TKI auf das Immunsystem im Gesunden und bei CML

*Claudia Schubert (MSc), Dr. rer. nat. N. Chatain, Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

In einem weiteren Forschungsprojekt werden die Mechanismen der Wirkungen und Nebenwirkungen von TKI, wie z.B. das Auftreten von Pleuraergüssen und gastrointestinalen Entzündungen, untersucht. Bisher sind die molekularen und pathophysiologischen Ursachen für das Auftreten von Pleuraergüssen während der Dasatinib-Behandlung noch ungeklärt, doch konnte beobachtet werden, dass diese häufig mit einem verbesserten Therapieansprechen einhergehen. Erste *in vivo*-Versuche zeigten, dass schon nach zweiwöchiger Gabe von Dasatinib leichte immunmodulatorische Effekte beobachtet werden konnten. Inwiefern diese Veränderung ein verbessertes Therapieansprechen vermitteln kann und wie die Effekte im Fall einer Erkrankung aussehen, muss in weiteren Studien gezeigt werden.

### 1.12 SAL-MPN-Register

*Dr. med. S. Isfort, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

Das von unserer Arbeitsgruppe neu etablierte MPN-Register der Studienallianz Leukämien (SAL) ist seit 2012 für die Dokumentation aller Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) außer der CML offen. Dies betrifft Patienten mit den klassischen MPN Polyzythämia vera, Essentieller Thrombozythämie, Primärer Myelofibrose, aber auch Patienten mit sogenannten nicht-klassischen MPN wie Chronische Eosinophilenleukämie, Chronische Neutrophilen-Leukämie,

Systemischer Mastozytose und sonst unklassifizierbaren MPN können registriert werden. Es sind bisher ca. 200 Patienten in kürzester Zeit registriert worden. Das klinische Register ermöglicht nun den Teilnehmern der gesamten Studiengruppe eine Korrelation klinischer Daten mit den aus den gewonnenen Patientenproben erhobenen Daten und stellt somit eine wichtige Möglichkeit der translationalen Forschung auf diesem Gebiet dar.

### 1.13 Klinische Studien Phase I-IV

*Dr. med. S. Wilop, S. Akin, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf, Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

Im Rahmen von klinischen Studien werden unter kontrollierten Bedingungen verschiedene Behandlungsstrategien miteinander verglichen. Während in Phase I/II-Studien der Schwerpunkt der klinischen Testung auf der Dosisfindung, Verträglichkeit und Sicherheit neuer Medikamente liegt, wird in den darauffolgenden Phasen hauptsächlich die Wirkung neuer Behandlungskonzepte erforscht.

In der Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation werden klinische Studien aller Phasen und für ein breites Indikationsspektrum hämatologischer und onkologischer Erkrankungen durchgeführt.

## 2. DRITTMITTEL

### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

#### **P 1: Telomere length analysis in leukocyte sub-populations 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: 01.01.2010-31.12.99  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 2: 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: 01.08.2010-31.07.2012  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 3: Rekrutierung hämatopoetischer Progenitoren in der Knochenmarknische unter inflammatorischen Bedingungen**

Projektleiter: Dr. rer. nat. P. Ziegler  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2010-31.08.2012  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 4: Analysis of potential biomarkers in leukemic stem cells for predicting response to nilotinib treatment: Gene expression profiling and telomere lengths analysis**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf  
 Förderer: Novartis Pharma GmbH  
 Bewilligungszeitraum: 23.03.2011-31.12.2013  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 5: Leukämieforschung**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf  
 Förderer: Drittmitteltransfer UKE  
 Bewilligungszeitraum: ab 01.07.2009  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 6: Randomisierte Phase/II-Studie zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität von Cilengitide in Kombination mit Cisplatin, 5-FU und Cetuximab**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf  
 Förderer: Merck AG  
 Bewilligungszeitraum: 31.08.2009-31.12.2009  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 7: Cilengitide und Cetuximab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC**

Projektleiter: Dr. med. E. Gökkurt  
 Förderer: Merck AG  
 Bewilligungszeitraum: 04.05.2010-31.12.2009  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

#### **P 8: Translationale Hämatologie und Onkologie**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
 Förderer: Novartis Stiftung für therapeutische Forschung  
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2011-31.08.2016  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 9: Bedeutung der leukämischen Stammzellnische und der durch Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) vermittelten Signalübertragungswege für Therapiestrategien bei der BCR-ABL positiven Chronischen Myeloischen Leukämie (CML)**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
 Förderer: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.  
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2011-31.04.2014  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 10: Investigation of Dasatinib effects on the immune system in an iducible transgenic mouse model of chronic phase CML**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
 Förderer: Bristol-Myers Squibb GmbH  
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2012-01.01.2014  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 11: Hypereosinophile Syndrome / Myelopro-liferative Neoplasien**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
 Förderer: Bild hilft e.V. "Ein Herz für Kinder"  
 Bewilligungszeitraum: ab 21.02.2012  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 12: A randomized phase 4 study comparing 2 intravenous Temsirolimus (TEMSR) dose regimens in subjects with relapsed, refractory mantle cell lymphoma**

Projektleiter: Prof. Dr. med. O. Galm  
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH  
 Bewilligungszeitraum: ab 01.06.2010  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 13: Cancer Care Companion Project**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf  
 Förderer: Philips Research Europe  
 Bewilligungszeitraum: ab 09.11.2009  
 Kooperationen: Geschäftsbereich Informations-technologie (IT)-Direktion  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 14: Funktion und therapeutisches Potential von eIF-5A bei Bcr-Abl positiven Leukämien**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf (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 (Universitätsspital Zürich)  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 15: A phase III, multicenter, openlabel study of nilotinib in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome and/or BCR/ABL positive CML in chronic phase.**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf  
 Förderer: Novartis Pharma  
 Bewilligungszeitraum: 25.07.2010-31.12.2013  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 16: A randomized phase II trial of Imatinib (IM) versus hydroxychloroquine (HCQ) and IM for patients with chronic myeloid leukemia (CML) in major cytogenetic response (MCyR) with residual disease detectable by quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR).**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
 Förderer: Universität Glasgow  
 Bewilligungszeitraum: ab 01.02.2012  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 17: A randomized, multi-center phase II trial to assess the efficacy of 5-azacytidine added to standard primary therapy in elderly patients with newly diagnosed AML.**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf  
 Förderer: Universitätsklinikum Münster  
 Bewilligungszeitraum: 02.05.2011-31.12.2012  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 18: An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPV-MF) or post essential thrombocytemia myelofibrosis (PET-MF).**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf  
 Förderer: Novartis Pharma  
 Bewilligungszeitraum: 07.07.2011-31.07.2014  
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 19: A randomized, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy.**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümmendorf  
Förderer: Boehringer Ingelheim  
Bewilligungszeitraum: ab 07.11.2011  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 20: An open-label, randomized phase III study of Inotuzumab Ozogamicin in combination Rituximab compared to defined investigator's choice therapy in subjects relapsed or refractory CD22-positive aggressive Non-Hodgkin lymphoma who are not candidates for intensive high-dose chemotherapy.**

Projektleiter: Prof. Dr. med. O. Galm  
Förderer: Pfizer Pharma  
Bewilligungszeitraum: ab 06.04.2011  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 21: Safety and efficacy phase I/IIa trial of an RNActive®-derived cancer vaccine in stage IIIB/IV non small cell lung cancer (NSCLC).**

Projektleiter: Dr. med. E. Gökkurt  
Förderer: CureVac GmbH  
Bewilligungszeitraum: 30.11.2010-31.12.2011  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 22: Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie mit RAD001 als adjuvante Therapie für Hochrisiko-Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL), die sich nach Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab in kompletter Remission befinden.**

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. med. E. Jost  
Förderer: Novartis Pharma  
Bewilligungszeitraum: 01.08.2010-31.10.2016  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 23: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm study of SAR302503 in patients with intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly.**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder  
Förderer: Sanofi-Aventis GmbH  
Bewilligungszeitraum: ab 08.03.2012  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 24: Open label study of isavuconazole in the treatment of patients with aspergillosis and renal impairment or of patients with invasive fungal disease caused by rare moulds, yeasts or dimorphic fungi.**

Projektleiter: Dr. med. J. Panse  
Förderer: Quintiles Pharma  
Bewilligungszeitraum: 08.03.2012-07.03.2017  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

**P 25: A phase II, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus Voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by aspergillus species or other filamentous fungi.**

Projektleiter: Dr. med. J. Panse  
Förderer: Quintiles Pharma  
Bewilligungszeitraum: 08.03.2012-07.03.2017  
FSP der Fakultät: ESP Onkologie

### 3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Bennemann K, Galm O, Wilop S, Schubert C, Brümmendorf TH, Jost E (2012) Epigenetic dysregulation of secreted frizzled-related proteins in myeloproliferative neoplasms complements the JAK2V617F-mutation. Clin Epigenetics.4:12 (IF 0,2)
- [2] Billecke L, Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, Schiby G, Kröger N, Zustin J, Marx A, Matschke J, Tiemann M, Goekkurt E, Bokemeyer C, Schilling G (2012) Similar incidences of TP53 deletions in extramedullary organ infiltrations, soft tissue and osteolyses of patients with multiple myeloma. Anticancer Res.32:2031-4 (IF 1,713)
- [3] Binder T, Diem H, Fuchs R, Gutensohn K, Nebe T, Arbeitskreis Lab DGHO (2012) Pappenheim Stain: Description of a hematological standard stain - history, chemistry, procedure, artifacts and problem solutions LaboratoriumsMedizin.36:293-309 (IF 0,189)
- [4] Boettcher S, Ziegler P, Schmid MA, Takizawa H, van Rooijen N, Kopf M, Heikenwalder M, Manz MG (2012) Cutting edge: LPS-induced emergency myelopoiesis depends on TLR4-expressing nonhematopoietic cells. J Immunol.188:5824-8 (IF 5,52)
- [5] \*Chen CI, \*Koschmieder S, Kerstiens L, Schemionek M, Altvater B, Pscherer S, Gerst J, Maecker HT, Berdel WE, Juergens H, Lee PP, Rossig C (2012) NK cells are dysfunctional in human chronic myelogenous leukemia before and on imatinib treatment and in BCR-ABL-positive mice. Leukemia.26:465-74 (IF 10,164) \*Equal contribution



- [6] Claus R, Hackanson B, Poetsch AR, Zucknick M, Sonnet M, Blagitko-Dorfs N, Hiller J, Wilop S, Brümmendorf TH, Galm O, Platzbecker U, Byrd JC, Döhner K, Döhner H, Lübbert M, Plass C (2012) Quantitative analyses of DAPK1 methylation in AML and MDS. *Int J Cancer*.131:E138-42 (IF 6,198)
- [7] Claus R, Wilop S, Hielscher T, Sonnet M, Dahl E, Galm O, Jost E, Plass C (2012) A systematic comparison of quantitative high-resolution DNA methylation analysis and methylation-specific PCR. *Epigenetics*.7:772-80 (IF 4,92)
- [8] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C (2012) Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*.30:3486-92 (IF 18,038)
- [9] Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JI, Balint B, Siebert R, Taniguchi H, Yamamoto H, Hidalgo M, Tan AC, Galm O, Ferrer I, Sanchez-Cespedes M, Villanueva A, Carmona J, Sanchez-Mut JV, Berdasco M, Moreno V, Capella G, Monk D, Ballestar E, Ropero S, Martinez R, Sanchez-Carbayo M, Prosper F, Agirre X, Fraga MF, Graña O, Perez-Jurado L, Mora J, Puig S, Prat J, Badimon L, Puca AA, Meltzer SJ, Lengauer T, Bridgewater J, Bock C, Esteller M (2012) A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Res*.22:407-19 (IF 14,397)
- [10] Fraedrich K, Schrader J, Itrich H, Keller G, Gontarewicz A, Matzat V, Kromminga A, Pace A, Moll J, Bläker M, Lohse AW, Hörsch D, Brümmendorf TH, Benten D (2012) Targeting aurora kinases with danusertib (PHA-739358) inhibits growth of liver metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an orthotopic xenograft model. *Clin Cancer Res*.18:4621-32 (IF 7,837)
- [11] \*Hamilton A, \*Helgason GV, \*Schemionek M, Zhang B, Myssina S, Allan EK, Nicolini FE, Müller-Tidow C, Bhatia R, Brunton VG, \*Koschmieder S, Holyoake TL (2012) Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood*. 2012;119(6): 1501-10 (IF 9,06) \*Equal contribution
- [12] Heidenreich A, Wilop S, Pinkawa M, Porres D, Pfister D (2012) Surgical resection of urological tumor metastases following medical treatment. *Dtsch Arztebl Int*.109:631-7 (IF 3,542)
- [13] Keller-V Amsberg G, Brümmendorf TH (2012) Novel aspects of therapy with the dual Src and Abl kinase inhibitor bosutinib in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*.12:1121-7 (IF 2,066)
- [14] Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritsky A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH (2012) Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*.119:3403-12 (IF 9,06)
- [15] Kraus T, Gube M, Lang J, ... Wilop S et al. (2012), Surveillance program for former PCB-exposed workers of a transformer and capacitor recycling company, family members, employees of surrounding companies, and area residents--executive summary. *J Toxicol Environ Health A*. 2012;75(19-20): 1241-7 (IF 1.733)
- [16] Kroy DC, Hebing L, Sander LE, Gassler N, Erschfeld S, Sackett S, Galm O, Trautwein C, Streetz KL (2012) Differential role of gp130-dependent STAT and Ras signalling for haematopoiesis following bone-marrow transplantation. *PLoS ONE*.7:e39728 (IF 3,73)
- [17] Leisten I, Kramann R, Kramann R, Ventura Ferreira MS, Bovi M, Neuss S, Neuss S, Ziegler P, Wagner W, Knüchel R, Schneider RK (2012) 3D co-culture of hematopoietic stem and progenitor cells and mesenchymal stem cells in collagen scaffolds as a model of the hematopoietic niche. *Biomaterials*.33:1736-47 (IF 7,604)
- [18] Lipka DB, Wagner MC, Dziadosz M, Schnöder T, Heidel F, Schemionek M, Melo JV, Kindler T, Müller-Tidow C, Koschmieder S, Fischer T (2012) Intracellular retention of ABL kinase inhibitors determines commitment to apoptosis in CML cells. *PLoS ONE*.7:e40853 (IF 3,73)
- [19] Lübbert M, Rüter BH, Claus R, Schmoor C, Schmid M, Germing U, Kuendgen A, Rethwisch V, Ganser A, Platzbecker U, Galm O, Brugger W, Heil G, Hackanson B, Deschler B, Döhner K, Hagemeijer A, Wijermans PW, Döhner H (2012) A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *Haematologica Hematol J*.97:393-401 (IF 5,935)
- [20] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, Killick SB, Warren AJ, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani HA, Schafhausen P, Roth A, Franzke A, Brümmendorf TH, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute MO, Mufti GJ, Socie G, European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party (2012) Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*.119:5391-6 (IF 9,06)

- [21] Schäfer M, Lkhagvasuren O, Klein HU, Elling C, Wüstefeld T, Müller-Tidow C, Zender L, Koschmieder S, Dugas M, Ickstadt K (2012) Integrative analyses for omics data: a Bayesian mixture model to assess the concordance of ChIP-chip and ChIP-seq measurements. *J Toxicol Environ Health A*.75:461-70 (IF 1,733)
- [22] Schemionek M, Spieker T, Kerstiens L, Elling C, Essers M, Trumpp A, Berdel WE, Müller-Tidow C, Koschmieder S (2012) Leukemic spleen cells are more potent than bone marrow-derived cells in a transgenic mouse model of CML. *Leukemia*.26:1030-7 (IF 10,164)
- [23] Sievert H, Venz S, Platas-Barradas O, Dhople VM, Schaletzky M, Nagel CH, Braig M, Preukschas M, Pällmann N, Bokemeyer C, Brümmendorf TH, Pörtner R, Walther R, Duncan KE, Hauber J, Balabanov S (2012) Protein-protein-interaction network organization of the hypusine modification system. *Mol Cell Proteomics*.11:1289-305 (IF 7,251)
- [24] Stoehlmacher-Williams J, Obermann L, Ehninger G, Goekkurt E (2012) Polymorphisms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and survival in patients with advanced cancer of the head and neck (HNSCC). *Anticancer Res*.32:421-5 (IF 1,713)
- [25] Thoennissen GB, Thoennissen NH, Fritz F, Hilbig A, Kerkhoff A, Liersch R, Krug U, Koschmieder S, Müller-Tidow C, Mesters R, Kropff M, Berdel WE (2012) POEMS syndrome treated with melphalan high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation: a single-institution experience. *Ann Hematol*.91:1419-25 (IF 2,866)
- [26] Ummanni R, Barreto F, Venz S, Scharf C, Baret C, Mannsperger HA, Brase JC, Kuner R, Schlomm T, Sauter G, Sülthmann H, Korf U, Bokemeyer C, Walther R, Brümmendorf TH, Balabanov S (2012) Peroxiredoxins 3 and 4 are overexpressed in prostate cancer tissue and affect the proliferation of prostate cancer cells in vitro. *J Proteome Res*.11:2452-66 (IF 5,056)
- [27] Ziegler P, Chahoud T, Wilhelm T, Pällman N, Braig M, Wiehle V, Ziegler S, Schröder M, Meier C, Kolodzik A, Rarey M, Panse J, Hauber J, Balabanov S, Brümmendorf TH (2012) Evaluation of deoxyhypusine synthase inhibitors targeting BCR-ABL positive leukemias. *Invest New Drugs*.30:2274-83 (IF 3,498)
- [28] Ziegler P, Schrezenmeier H, Akkad J, Brassat U, Vankann L, Panse J, Wilop S, Balabanov S, Schwarz K, Martens UM, Brümmendorf TH (2012) Telomere elongation and clinical response to androgen treatment in a patient with aplastic anemia and a heterozygous hTERT gene mutation. *Ann Hematol*.91:1115-20 (IF 2,866)

### **3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet**

- [1] zur Hausen A.K., Brümmendorf T. H. (2012) Onkologie - Empfehlenswerter Begleiter. Buchrezension für das Deutsche Ärzteblatt 109(14):A716
- [2] Brümmendorf T. (2012) Nachschlagewerk für den klinischen Alltag - Komplementäre Onkologie. Buchrezension für das Deutsche Ärzteblatt 109(46):A2316
- [3] Brümmendorf T., Wilop S. (2012) Cetuximab - Neue therapeutische Entwicklungen bei Kopf-Hals-Tumoren. *Thieme Case Report* 4(5):1-3 ISSN 1611-7875
- [4] Wilop S., Brümmendorf T. (2012) Fall 1 Anhaltende Remission durch Cetuximab-basierte Therapie bis zur Krankheitsprogression. *Thieme Case Report* 4(5):4-5 ISSN 1611-7875
- [5] Herwartz R., Fuchs R (2012) Lymphozyten - 2012. *MTA Dialog* 6, Jahrgang 13:p544-552 ISSN 1439-071x

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

- [1] Wege H., Brümmendorf T.H. (2012) Telomere und Telomerase in der Zellalterung und Karzinogenese. In: J. Alvares (Hrsg.) *Biochemie und molekulare Biologie - Das Beste aus BIOSpektrum*, Springer Spektrum, Heidelberg, ISBN 978-3-8274-3110-3, 3 Seiten
- [2] Jost E., Brümmendorf T.H. (2012) Myelo-proliferative Erkrankungen In: W. Domschke, M. Berger, W. Hohenberger, T. Meinertz, k. Possinger (Hrsg.) *Therapie-Handbuch* 5. Aufl., Urban & Fischer, München, ISBN 978-3-437-22107-1, 11 Seiten
- [3] Koschmieder S., Brümmendorf T. (2012) Aktuelle Therapiestrategien der Myelofibrose - Modul 1 einer zweiteiligen CME-Fortbildung. Zertifizierte Fortbildung online, IMMEDIS GmbH, Königswinter, VNR: 2760909004163250013, 15 Seiten

### **3.4 Herausgeberschaften**

- [1] Koschmieder S., Krug U. (2012) *Myeloid Leukemia - Clinical Diagnosis and Treatment*. InTech Open Access Company Rijeka, New York, Shanghai ISBN 978-953-307-886-1, 296 Seiten

### **3.5 Leitlinien**

- [1] Schrezenmeier H., Brümmendorf T., Linkesch W., Schubert J., Röth A., Höchsmann B., Deeg H.J. (2012) *Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*, Berlin, Onkopedia, 28 Seiten
- [2] Hochhaus A., Baehrlocher G., Brümmendorf T.H., Chalandon Y., le Coutre P., Dölken G., Thiede C., Wolf D. (2012) *Chronische Myeloische Leukämie (CML). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*, Berlin, Onkopedia, 35 Seiten
- [3] Schubert J., Röth A., Bettelheim P., Stüssi G., Brümmendorf T.H., Schrezenmeier H. (2012) *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*, Berlin, Onkopedia, 23 Seiten

### **3.6 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**

#### **Dissertationen:**

- [1] Oing C. Zur Rolle der aberranten DNA-Hypermethylierung des Tumorsuppressorgens Inter-a-Trypsin-Inhibitor heavy chain 5 (ITIH5) bei akuter myeloischer Leukämie.
- [2] Funcke I. Untersuchung über die Hypermethylierung des Zytokinregulators SOCS3 bei akuter myeloischer Leukämie.

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf*

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Deutsche Krebshilfe
- Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.
- Kay Kendall Leukaemia Fund

*Prof. Dr. med. O. Galm*

- AG START
- Cancer Research UK
- Medical Research Council

*Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Kay Kendall Leukemia Fund (KKLF)
- NHS and GGC Endowment Fund
- Daimler Benz-Stiftung
- Université de Luxembourg

*Dr. rer. nat. P. Ziegler*

- AG START

### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf*

- Leukemia; Blood; Experimental Hematology; Haematologica; PloS ONE; Pharmacogenetics and Genomics; Int J Cancer; Mol Cancer Res; Mol Cancer Ther

*Prof. Dr. med. O. Galm*

- Epigenetics, Leukemia, Blood, Pathobiology, Stem Cell Research & Therapy

*Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

- Blood, Leukemia, Int J Cancer, Expert Opin Drug Metab, ISRN Hematology, Oncogene

*PD Dr. med. E. Jost*

- PLoS ONE, Epigenomics

*Dr. med. S. Wilop*

- Br J Cancer, Tumor Biology

*Dr. rer. nat. P. Ziegler*

- PLoS ONE, J Leukocyte Biology; Tumor Biology

### **4.3 wissenschaftliche Ämter**

*Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf*

- Mitglied des Senats der RWTH Aachen
- Stellvertr. Vorsitzender des CTC-Aachen
- Direktor ECCA
- Sprecher Entwicklungsbereich „Onkologie“ der Med. Fakultät der RWTH Aachen
- Vorstandsmitglied des Vereins der universitären Hämatologen und Onkologen (VUHO)
- Vertreter der DGHO im Vorstand Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Leitung der MPN-Initiative der Studienallianz Leukämien (SAL)

*Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

- Leiter Lehr- und Forschungsgebiet Translationale Hämatologie und Onkologie
- Mitglied im OSPE-Review-Board der Fakultät
- Leitung der MPN-Initiative der Studienallianz Leukämien (SAL)

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

*Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf*

- Current Stem Cell Research and Treatment

*Prof. Dr. med. S. Koschmieder*

- ISRN Hematology
- Am J Blood Research

### **4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen**

*Prof. Dr. med. R. Fuchs, Prof. Dr. med. S. Koschmieder, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf*

- 1. Aachener Mikroskopierkurs, Stufe III Spezielle Hämatologie. Aachen, 02.-04.11.12

### **4.6 Preise/ Auszeichnungen**

*Linnea Stenholm (AG Pharmakogenomik, Leitung Dr. Eray Gökkurt*

- ASCO Merit Award 2012

*Tina Senff (AG Pharmakogenomik, Leitung Dr. Eray Gökkurt*

- Winner of the Competition Gouden Spatel (the best Bachelor Thesis in NL)

*PD Dr. med. O. Galm*

- Ernennung zum apl.-Professor