

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: 21,73

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 3,5 WISSENSCHAFTLER; 6 NICHT-WISSENSCHAFTLER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

1.1 Telomerbiologie, genetische Instabilität und Alterung hämatopoetischer Stammzellen

Dr. med. F. Beier, PD 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. Zudem kann den betroffenen Patienten zukünftig ev. eine immunsuppressive Therapie erspart werden, die bei >40 jährigen Patienten ansonsten die Standard-Erstlinientherapie darstellt.

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) Funktionelle Rolle der Shelterinproteine TIN2 und TRF1 für die Telomerhomöostase in hereditären aplastischen Syndromen:

Dyskeratosis congenita ist eine angeborene Multisystemerkrankung, die neben den typischen Manifestationen der Haut bei 95% der Patienten zu einer Erschöpfung der Knochenmarkreserve und konsekutiv zu einem aplastischen Syndrom führt. Es findet sich im Vergleich zu Gesunden eine dramatisch verkürzte Telomerlänge. Pathophysiologisch liegt bei der Erkrankung in 80-90% der Fälle eine Mutation im Telomerasekomplex vor. Diese führt zu Störungen bei der Aufrechterhaltung der Telomerlänge und zu vorzeitiger replikativer Seneszenz des Stammzellpools. In etwa 10-20% liegen allerdings Mutationen im Protein TIN2.

Die zu Grunde liegende Pathophysiologie bei betroffenen Patienten ist unklar, da im Gegensatz zu den anderen oben beschriebenen Mutationen eine intakte Telomerasefunktion vorliegt. Aktuell wird angenommen, dass eine gestörte Proteininteraktion zwischen den beiden Shelterinproteinen TIN2 und dem telomerbindenden Protein TRF1 zu einer Störung der Schutzkappenfunktion der Telomere führt. Die resultierenden, sogenannten dysfunktionalen Telomere werden als irreparabler DNA Schaden von der DNA Reparaturmaschinerie erkannt und führen p53 vermittelt zur zellulären Seneszenz. Durch die daraus resultierende kontinuierliche Depletion des Stammzellpools bedarf es einer erhöhten Zellteilungsrate der residuellen Stammzellen, welche ihrerseits zu einer vorzeitigen Verkürzung und schlussendlich ebenfalls zu replikationsbedingter Dysfunktionalität der Telomere führt.

Gestützt wird diese Hypothese durch Beobachtungen in der Zellkultur und im Mausmodell. Mit diesem Projekt soll die vermutete zentrale Rolle der gestörten Proteininteraktion zwischen TIN2 und TRF1 für die Telomerhomöostase erstmals funktionell untersucht werden.

c) 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 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 Tumorthérapien 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.

d) 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.

e) 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 gewonnenen Erkenntnisse können zusätzlich zum besseren Verständnis der Erkrankung auch die Möglichkeit eines prospektiven Biomarkers eröffnen.

f) 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 Epigenetik

a) Epigenetische Veränderungen bei hämatologischen Neoplasien

PD Dr. med. E. Jost, PD Dr. med. S. Wilop

Kooperationsprojekt mit Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner (Institut für Biomedizinische Technologien - Zellbiologie, UKA)

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.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine klonale Erkrankung, welche von hämatopoetischen Vorläuferzellen ausgeht. Ursachen der Erkrankung können sowohl genetische Mutationen als auch epigenetische Veränderungen sein. Die DNA-Methylierung ist die am besten untersuchte epigenetische Veränderung. Dabei wird eine Methylgruppe an bestimmte Cytosine im DNA-Strang angefügt. Diese epigenetischen Veränderungen kontrollieren maßgeblich die normalen Differenzierungsprozesse. Es mehren sich jedoch Hinweise das aberrante epigenetische Modifikationen, sogenannte „Epimutationen“, auch bei der Entstehung von malignen Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielen können.

DNA-Methylierung wird durch die DNA-Methyltransferase Gene (*DNMT*) kontrolliert. Dabei kopiert *DNMT1* bei der Zellteilung im Wesentlichen das DNA Methylierungsmuster auf den Tochterstrang während aktive Veränderungen des DNA-Methylierungsmusters hauptsächlich durch *DNMT3A* und *DNMT3B* reguliert werden. Der Stellenwert von *DNMT3A* in der Entstehung der AML wird durch häufige Mutationen diese Gens bei der AML unterstrichen – bei ca. 20% der Patienten liegt eine solche Mutation vor und dies korreliert mit einer schlechten Prognose der Erkrankung. Auf unseren Vorarbeiten aufbauend sind wir davon ausgegangen, dass die Mutationen in *DNMT3A* alternativ auch durch Epimutationen im gleichen Gen nachgestellt werden können.

Ausgehend von den Daten des „Cancer Genome Atlas Research Network“ (TCGA) konnten wir eine Hypermethylierung in einer internen Promotorregion von *DNMT3A* feststellen. Diese aberrante DNA-Methylierung konnten wir anhand von eigenen Proben mittels Pyrosequencing bestätigen. Wir konnten zeigen dass bei einem überwiegenden Teil der AML Patienten entweder eine Mutation des *DNMT3A* Gens vorlag oder eine Epimutation nachgewiesen werden konnte. Der Nachweis dieser Epimutation kann zuverlässig und kostengünstig mit den etablierten Verfahren nachgewiesen werden. Wir konnten auch zeigen dass es im Falle einer Epimutation zu weiteren Veränderungen des DNA-Methylierungsprofils und des Expressionsprofils kommt. Diese molekularbiologischen Veränderungen sind vergleichbar mit den Auswirkungen von genomischen Mutationen in *DNMT3A* (unter anderem in der geänderten Expression von Homeobox Genen). Epimutationen in *DNMT3A* treten ebenso wie Mutationen in *DNMT3A* überwiegend in AML Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose auf - entsprechend zeigt sich bei diesen Patienten ein kürzeres rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben.

Im Gegensatz zu genetischen Aberrationen sind epigenetische Veränderungen grundsätzlich reversibel. DNMT-Inhibitoren wie Decitabine oder Azacytidine können die DNA-Methylierung blockieren und diese Medikamente werden derzeit für die Therapie der AML eingesetzt. Bisher fehlen hier jedoch prädiktive Faktoren bezüglich des Ansprechens. Es ist gut möglich, dass Patienten mit Mutationen oder Epimutationen in *DNMT3A* besonders gut auf eine Therapie mit DNMT-Inhibitoren ansprechen - diese These verfolgen wir derzeit weiter. Außerdem wollen wir die funktionellen Auswirkungen der Epimutation in *DNMT3A* hinsichtlich der unterschiedlichen Transkripte besser verstehen. Dies soll zielgerichtete Therapieoptionen ermöglichen. Die neuen Ergebnisse der genomweiten Untersuchungen zu genetischen und epigenetischen Veränderungen bei der akuten Leukämie haben zahlreiche Aberrationen hervorgebracht die auf epigenetischer Ebene agieren. Hierzu zählen neben Mutationen von *DNMT3A* auch Veränderungen von *IDH1/2*, *TET2*, und *EZH2*. Somit rückt das Epigenom mehr und mehr in den Fokus neuer zielgerichteter Ansätze in der Behandlung der AML. Unsere Ergebnisse belegen, dass die Analyse der Epimutation von *DNMT3A* eine wesentliche Ergänzung der Mutationsanalyse in *DNMT3A* darstellt. Dieses Verfahren kann für die Prognoseabschätzung bei AML verwendet werden und gegebenenfalls die Auswahl geeigneter Therapieoptionen unterstützen.

b) 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-Immunopräzipitation (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.

1.3 Molekular zielgerichtete Therapie myeloischer Leukämien

a) 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.

b) Identifizierung unterschiedlicher zellulärer Zielstrukturen von Imatinib vs. Ponatinib in primären CD34+ Zellen von CML-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

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

Kooperationspartner: Dr. techn. Christian Preisinger Proteomics Facility IZKF Aachen, Benjamin Ruprecht und Prof. Dr. Bernhard Küster TU München.

Das globale Expressionsmuster sowie das Phosphoproteom der chronisch myeloischen Leukämie (CML) wurde bisher ausschließlich durch die Analyse von mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelten BCR-ABL positiven Zelllinien erfasst. Obwohl dadurch viele bisher unbekannte Phosphoproteine identifiziert werden konnten, wird in den verwendeten Zellkulturmodellen nur der neoplastische, durch einen Differenzierungsblock gekennzeichnete Zelltyp der CML repräsentiert, während der chronisch- myeloproliferative Charakter der CML nicht zur Darstellung kommt.

Wir konnten aus dem Leukapherisat eines Patienten mit neudiagnostizierter chronischer Phase CML im großen Maßstab und mit hoher Reinheit CD34+ Zellen isolieren. Nach Kurzzeitinkubation dieser Zellen mit Imatinib und Ponatinib wurde in einem Kooperationsprojekt mit der Proteomics Facility des IZKF Aachen sowie der TU München eine umfassende Identifizierung und Quantifizierung des Phosphoproteoms durchgeführt. Erste Ergebnisse weisen auf eine verstärkte differentielle Regulation von Phosphopeptiden in Imatinib vs. Ponatinib behandelten CML Zellen hin und werden gegenwärtig evaluiert.

c) 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.

d) 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 und Veränderungen der Organstrukturen beobachtet werden konnten. Inwiefern diese Veränderung ein verbessertes Therapieansprechen vermitteln kann und wie die Effekte im Fall einer Erkrankung aussehen, wird derzeit in weiteren Studien untersucht.

e) Bedeutung von *immune receptor tyrosine based inhibition motif* (ITIM)-tragenden Rezeptoren für die CML

Oliver Herrmann (M.Sc.), Prof. Dr. med. S. Koschmieder, Dr. rer. nat. M. Schemionek

Als Ursachen für die Therapie Resistenz bei der CML werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Dazu gehören auf Stammzebene sowohl die Fähigkeit dieser Zellen Onkogen-unabhängig zu persistieren als auch die Anwesenheit von Transportmechanismen welche den TKI vermehrt aus der Zelle ausschleusen. Auch reife Zellen können z.B. durch das Auftreten von Mutationen innerhalb des Krebsauslösenden Gens ihre Therapiesensitivität verlieren. Darüber hinaus zeigt das schlechte Ansprechen einiger Patienten ohne Mutation, dass auch weitere Mechanismen zur Resistenzbildung greifen müssen. In diesem Zusammenhang untersuchen wir die Wirkungsweise von ITIM-tragenden Rezeptoren, welche auf CML Zellen vermehrt exprimiert sein können. Zur Beurteilung eines Effekts auf die Erkrankung und Therapieresistenz verwenden wir neben Analysen von humanen CML-Zellen *in vitro* auch retrovirale, transgene und *knock-out* Mausmodelle. Weitere Untersuchungen geben Aufschluss über den regulatorischen Mechanismus der Signaltransduktion. Diese Analysen sollen zeigen, ob sich ITIM-Rezeptoren als potentielle „*drug targets*“ bei der CML eignen.

f) Entwicklung von Immuntoxinen zur Behandlung von Leukämien

Dr. med. Edgar Jost, Prof. Dr. rer. nat. Stefan Barth (Kooperationsprojekt mit Prof. St. Barth, Fraunhofer-Institut, Aachen)

Immuntoxine verbinden die Eigenschaften einer spezifischen Ankopplung einer Immunglobulinstruktur an eine Zelloberfläche mit der Aktivität eines Liganden der den Zelltod einleitet. Eine Reihe von Toxinen bakteriellen oder humanen Ursprungs können eingesetzt werden. In einem Projekt mit dem Fraunhofer-Institut wurde die Entwicklung eines Immuntoxins vorgebracht. Der bindende Antikörperteil richtet sich gegen CD64, einer Zielstruktur die sich auf aktivierten Monozyten wiederfindet. Somit können sowohl entzündliche Prozesse als auch die chronisch myelomonozytäre Leukämie als auch die akute myeloische Leukämie mit Beteiligung der Monozyten durch diesen Antikörper erfasst werden. Als Toxin wurde Granzym B an den Immunglobulinteil angekoppelt und so ein spezifisches Immuntoxin entwickelt. *In vitro* Versuche an Zelllinien und auch an Patientenmaterial konnten zeigen, dass sich durch dieses Immuntoxin die Apoptose an diesen Zellen einleiten lässt. Die weitere Entwicklung dieser Immuntoxine und präklinische Ansätze sind mit diesen Konstrukten in der Planung.

1.4 Stammzellbiologie in der gesunden und neoplastischen Hämatopoese

a) 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.

b) 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.

c) Rolle von Hypoxiesignalwegen in Myeloproliferativen Neoplasien

Dr. med. Deniz Gezer in Kooperation mit Prof. Kamil Kranc SCRM Edinburgh, Schottland

Die Gruppe der klassischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) besteht aus der chronisch myeloischen Leukämie (CML) mit der pathognomonischen BCR/ABL Translokation, sowie der Essentiellen Thrombozythämie (ET), der Polycythämia vera (PV) und der Primären Myelofibrose (PMF). Bei den drei letztgenannten fehlt eine pathognomonische Veränderung wie bei der CML, jedoch konnte eine wiederkehrende Mutation im Januskinase2 (JAK2) Gen identifiziert werden. Diese Punktmutation (JAK2V617F) kann in 90% der Fälle der PV und 50 % der Fälle einer PMF und ET nachgewiesen werden kann. Zudem konnten bei der ET und PMF Mutationen im Calreticulin- und im MPL-Gen festgestellt werden. In ca. 97 % der BCR/ABL negativen MPNs kann eine der 3 Mutationen nachgewiesen werden. Zunächst kommt es bei den Erkrankungen zu einer hyperproliferativen Phase, einer oder aller 3 Zellreihen im Knochenmark, gefolgt von einer Myelofibrose und extramedullärer Blutbildung. Ferner herrscht eine chronische Entzündungsreaktion im Knochenmark vor. Die Gründe für eine Progression in eine post-ET bzw. post-PV Fibrose oder eine akute myeloische Leukämie (AML) sind bisher nicht ausreichend erforscht. Es wird postuliert, dass leukämische Stammzellen (bzw.: Leukämie induzierende Zellen) sich wie hämatopoetische Stammzellen (HSC) in der hämatopoetischen Stammzellnische im Knochenmark, welche hypoxisch ist, befinden und zurückziehen. Ein wichtiger Bestandteil der Adaptation an hypoxische Bedingungen sind Hypoxiesignalwege, mit der Stabilisierung von *Hypoxia-inducible factors* (HIFs). HIFs spielen eine wichtige Rolle im Zellmetabolismus, und induzieren einen metabolischen Switch zu anaerober Glykolyse und verminderter Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Weiterhin werden HIFs durch STAT5 induziert, welches wiederum durch die oben beschriebene Tyrosinkinase aktiviert wird. Ferner spielen HIFs in der chronischen Entzündung und dem fibrotischen Umbau eine wichtige Rolle. In Studien konnte eine essentielle Rolle von HIFs für die Erhaltung von HSC und CML Stammzellen nachgewiesen werden. Ferner konnte eine erhöhte ROS Produktion erst kürzlich mit einer schnelleren Krankheitsprogression in einem JAK2V617F Mausmodell nachgewiesen werden. In wie fern Hypoxiesignalwege im Rahmen von JAK2V617F positiven MPNs eine Rolle spielen ist

bisher nicht bekannt. Durch *in vitro* Versuche sowie *in vivo* Modellen mit transgenen Mäusen und seriellen Transplantationsversuchen soll die Rolle von Hypoxiesignalwegen bei JAK2V617F positiven MPNs evaluiert werden.

d) 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 Klon 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.

e) 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. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML), Polyzythämie/Essentiellen Thrombozythämie/ Primären Myelofibrose oder der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). 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.

Des Weiteren werden neuartige Mechanismen der Ausbildung eines hypereosinophilen Syndroms (HES) hinsichtlich unbekannter Mutationen und daraus resultierender Veränderungen der Expressionsmuster untersucht.

Die Aufgabe besteht nun darin, das onkogene Potential der bislang unbekannt Mutanten der Rezeptortyrosinkinase FLT3, der Tyrosinkinase JAK2 und des in der HES gefundenen 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 Transduktion von frisch isolierten Knochenmarkszellen mit den spezifischen Onkogenen, der Transplantation in letal bestrahlte syngene Mäuse und die anschließende 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.

1.5 Klinische Studien

a) SAL-MPN-Register

Dr. med. A. Kaifie, 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) 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 über 400 Patienten 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.

b) klinische Studienzentrale (Phase I-IV)

PD Dr. med. S. Wilop, Dr. med. A. Kaifie, Dr. med. S. Isfort, Prof. Dr. med. S. Koschmieder, Prof. Dr. med. T. Brümmendorf

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, Ver-

träglichkeit 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: Untersuchungen zu gesundheitlichen Wirkungen polychlorierter Biphenyle. Teilprojekt 22: Verkürzungen von Telomeren durch Einwirkung polychlorierter Biphenyle

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf

Förderer: BG Energie Textil

Bewilligungszeitraum: 08.08.2013-31.12.2020

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 2: 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. Brümendorf

Förderer: Novartis Pharma GmbH

Bewilligungszeitraum: 23.03.2011-31.12.2013

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 3: Leukämieforschung

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf

Förderer: Drittmitteltransfer UKE

Bewilligungszeitraum: ab 01.07.2009

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 4: 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. Brümendorf

Förderer: Merck AG

Bewilligungszeitraum: 31.08.2009-31.12.2009

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 5: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf

Förderer: Novartis Pharma GmbH

Bewilligungszeitraum: 01.01.2010-31.12.2013

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 6: 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 7: Funktionelle in vitro- und in vivo-Untersuchungen kritischer Tumorsuppressorgene bei der Progression der chronischen Phase der CML in der Blastenkrise

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 8: Investigation of Dasatinib effects on the immune system in an inducible 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 9: Hypereosinophile Syndrome / Myeloproliferative 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 10: An open-label, randomized, phase 3 study of Inotuzumab Ozogamicin administered in combination with Rituximab compared to defined Investigator's choice therapy in subjects with relapsed or refractory CD22-positive aggressive non-Hodgkin lymphoma who are not candidates for intensive high-dose chemotherapy.

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf

Förderer: Pfizer Pharma GmbH

Bewilligungszeitraum: ab 01.06.2010

FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 11: 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 12: 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 GmbH
 Bewilligungszeitraum: 25.07.2010-31.12.2013
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 13: 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 14: 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: 02.05.2011-31.12.2014
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 15: 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. Brümendorf
 Förderer: Boehringer Ingelheim
 Bewilligungszeitraum: ab 07.11.2011
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 16: Randomized, open label, multicenter phase III study of efficacy and safety in polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK inhibitor INC424 tablets versus best available care.

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf
 Förderer: Novartis Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 16.05.2011-31.01.2017
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 17: 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 GmbH
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2010-31.10.2016
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 18: A phase II, multicenter, open label, single arm study of SAR302503 in subjects previously treated with Ruxolitinib and with a current diagnosis of intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibro-sis, or post-essential thrombocythemia myelofi-brosis.

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder
 Förderer: Sanofi-Aventis GmbH
 Bewilligungszeitraum: 22.06.2012-31.12.2099
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 19: A Phase Ib/II, open-label, multi-center, dose-finding study to assess the safety and efficacy of the oral combination of LDE225 and INC424 (Ruxolitinib) in patients with myelofibrosis.

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder
 Förderer: Novartis Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 27.05.2013-31.12.16
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 20: 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

P 21: Ruxolitinib versus best available therapy in patients with high-risk polycythemia vera or high-risk essential thrombocythemia - The Ruxo-BEAT trail.

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. S. Koschmieder
 Förderer: Novartis Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 05.06.2013-31.12.2019
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 22: A Phase 3 randomized, open-label study of Ponatinib versus Imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf
 Förderer: PharmaNet GmbH
 Bewilligungszeitraum: 05.11.2012-31.12.2016
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 23: Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Brümendorf
 Förderer: Universitätsklinikum Köln
 Bewilligungszeitraum: 22.09.2008-31.12.2016
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 24: Multi-Center Phase II Study with Pomalidomide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage.

Projektleiter: PD Dr. med. E. Jost
 Förderer: Universitätsklinikum Ulm
 Bewilligungszeitraum: 14.01.2010-31.12.2015
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 25: A phase III, multicenter, open-label, randomized trial comparing the efficacy of GA101 (RO5072759) in combination with CHOP (G-CHOP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in previously untreated patients with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Projektleiter: PD Dr. med. K. zur Hausen
 Förderer: Roche Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 20.02.2013-31.12.2019
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 26: A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial to study the safety, tolerability, efficacy, and immunogenicity of V212 in recipients of autologous hematopoietic cell transplants (HCTs).

Projektleiter: Dr. med. J. Panse
 Förderer: MSD Sharp & Dohme
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2010-31.12.2014
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 27: A phase III randomized placebo-controlled, clinical trial to study the safety and efficacy of V212 in adult patients with solid tumor or hematologic malignancy

Projektleiter: Dr. med. J. Panse
 Förderer: MSD Sharp & Dohme
 Bewilligungszeitraum: 25.10.2012-31.12.2020
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 28: Wirksamkeit von Eculizumab bei Patienten mit hämolytischer Kälteagglutuninerkrankung (CAD): Eine prospektive, multizentrische Therapie-studie.

Projektleiter: Dr. med. J. Panse
 Förderer: Universitätsklinikum Essen
 Bewilligungszeitraum: 20.03.2013-01.01.2020
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 29: Klinische Prüfung B177 1007/3066k1-4438 - Site 1034 . Eine Randomisierte Phase 4-Studie zum Vergleich von zwei intravenösen Temsirolimus Regimen bei Patienten mit rezidivierendem refraktärem Mantelzelllymphom

Projektleiter: PD Dr. med. S. Wilop
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 01.06.2010-31.12.2019
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 30: Funktionelle Rolle der Interaktion der Shelterinproteine TIN2 und TRF1 für die Telomerhomöostase in hereditären aplastischen Syndromen.

Projektleiter: Dr. med. F. Beier
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2013-31.07.2015
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

P 31: Die Rolle der FcgRIIb-Überexpression für die Funktion leukämischer Stammzellen

Projektleiter: Dr. rer.nat. M. Schemionek
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.03.2013-28.02.2015
 FSP der Fakultät: ESP Onkologie

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Amsberg GK, Koschmieder S (2013) Profile of bosutinib and its clinical potential in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.*:99-106 (IF 1,342)
- [2] Balabanov S, Wilhelm T, Venz S, Keller G, Scharf C, Pospisil H, Braig M, Barett C, Bokemeyer C, Walther R, Brümmendorf TH, Schuppert A (2013) Combination of a proteomics approach and reengineering of meso scale network models for prediction of mode-of-action for tyrosine kinase inhibitors. *PLoS ONE*.1:e53668 (IF 3,534)
- [3] Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M, Schiby G, Kröger N, Zustin J, Marx A, Matschke J, Tiemann M, Goekkurt E, Heidtmann HH, Vettorazzi E, Dierlamm J, Bokemeyer C, Schilling G (2013) Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol*.1:87-94 (IF 4,959)
- [4] Bolton-Gillespie E, Schemionek M, Klein HU, Flis S, Hoser G, Lange T, Nieborowska-Skorska M, Maier J, Kerstiens L, Koptyra M, Müller MC, Modi H, Stoklosa T, Seferynska I, Bhatia R, Holyoake TL, Koschmieder S, Skorski T (2013) Genomic instability may originate from imatinib-refractory chronic myeloid leukemia stem cells. *Blood*.20:4175-83 (IF 9,775)
- [5] Braulke F, Jung K, Schanz J, Götze K, Müller-Thomas C, Platzbecker U, Germing U, Brümmendorf TH, Bug G, Ottmann O, Giagounidis AA, Stadler M, Hofmann WK, Schafhausen P, Lübbert M, Schlenk RF, Blau IW, Ganster C, Pfeiffer S, Shirneshan K, Metz M, Detken S, Seraphin J, Jentsch-Ullrich K, Böhme A, Schmidt B, Trümper L, Haase D (2013) Molecular cytogenetic monitoring from CD34+ peripheral blood cells in myelodysplastic syndromes: first results from a prospective multicenter German diagnostic study. *Leuk Res*.8:900-6 (IF 2,692)
- [6] Capalbo G, Mueller-Kuller T, Koschmieder S, Klein HU, Ottmann OG, Hoelzer D, Scheuring UJ (2013) Characterization of ZC3H15 as a potential TRAF-2-interacting protein implicated in the NF- κ B pathway and overexpressed in AML. *Int J Oncol*.1:246-54 (IF 2,773)
- [7] Capalbo G, Mueller-Kuller T, Koschmieder S, Klein HU, Ottmann OG, Hoelzer D, Scheuring UJ (2013) Endoplasmic reticulum protein GliPR1 regulates G protein signaling and the cell cycle and is overexpressed in AML. *Oncol Rep*.5:2254-62 (IF 2,191)
- [8] Chatain N, Ziegler P, Fahrenkamp D, Jost E, Moriggl R, Schmitz-Van de Leur H, Müller-Newen G (2013) Src family kinases mediate cytoplasmic retention of activated STAT5 in BCR-ABL-positive cells. *Oncogene*.31:3587-97 (IF 8,559)
- [9] Hans FJ, Geibprassert S, Krings T, Weis J, Deckert M, Ludolph A, Osieka R, Jost E (2013) Solitary Plasmacytoma Presenting as an Intramedullary Mass of the Cervical Cord. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*.S 01:e13-e17 (IF 0,493)
- [10] Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J, Dubrau D, Chusainow J, Stucka R, Hartjen P, Schambach A, Ziegler P, Hackmann K, Schröck E, Schumacher U, Lindner C, Grundhoff A, Baum C, Manz MG, Buchholz F, Hauber J (2013) Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Pathog*.9:e1003587 (IF 8,057)
- [11] Hoffmann AC, Goekkurt E, Danenberg PV, Lehmann S, Ehninger G, Aust DE, Stoehlmacher-Williams J (2013) EGFR, FLT1 and heparanase as markers identifying patients at risk of short survival in cholangiocarcinoma. *PLoS ONE*.5:e64186 (IF 3,534)
- [12] Koch CM, Reck K, Shao K, Lin Q, Jousen S, Ziegler P, Walenda G, Drescher W, Opalka B, May T, Brümmendorf T, Zenke M, Saric T, Wagner W (2013) Pluripotent stem cells escape from senescence-associated DNA methylation changes. *Genome Res*.2:248-59 (IF 13,852)
- [13] Machiels JP, Kaminsky MC, Keller U, Brümmendorf TH, Goddemeier T, Forssmann U, Delord JP (2013) Phase Ib trial of the Toll-like receptor 9 agonist IMO-2055 in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and cetuximab as first-line palliative treatment in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Invest New Drugs*.5:1207-16 (IF 2,927)
- [14] Neviani P, Harb JG, Oaks JJ, Santhanam R, Walker CJ, Ellis JJ, Ferencik G, Dorrance AM, Paisie CA, Eiring AM, Ma Y, Mao HC, Zhang B, Wunderlich M, May PC, Sun C, Saddoughi SA, Bielawski J, Blum W, Klisovic RB, Solt JA, Byrd JC, Volinia S, Cortes J, Huettner CS, Koschmieder S, Holyoake TL, Devine S, Caligiuri MA, Croce CM, Garzon R, Ogretmen B, Arlinghaus RB, Chen CS, Bittman R, Hokland P, Roy DC, Milojkovic D, Apperley J, Goldman JM, Reid A, Mulloy JC, Bhatia R, Marcucci G, Perrotti D (2013) PP2A-activating drugs selectively eradicate TKI-resistant chronic myeloid leukemic stem cells. *J Clin Invest*.10:4144-57 (IF 13,765)
- [15] Roesmann A, Afify M, Panse J, Eisert A, Steitz J, Tolba RH (2013) L-carnitine ameliorates L-asparaginase-induced acute liver toxicity in steatotic rat livers. *Chemotherapy*.3:167-75 (IF 1,554)
- [16] Schiffer S, Letzian S, Jost E, Mladenov R, Hristodorov D, Huhn M, Fischer R, Barth S, Thepen T (2013) Granzyme M as a novel effector molecule for human cytolytic fusion proteins: CD64-specific cytotoxicity of Gm-H22(scFv) against leukemic cells. *Cancer Lett*.2:178-85 (IF 5,016)

- [17] Stenholm L, Stoehlmacher-Williams J, Al-Batran SE, Heussen N, Akin S, Pauligk C, Lehmann S, Senff T, Hofheinz RD, Ehninger G, Kramer M, Goekkurt E (2013) Prognostic role of microRNA polymorphisms in advanced gastric cancer: a translational study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol.*10:2581-8 (IF 6,578)
- [18] Stope MB, Rönnau C, Schubert T, Staar D, Bradl J, Ziegler P, Streitböcker A, Kroeger N, Zimmermann U, Walther R, Burchardt M, Börgermann C (2013) [Transforming growth factor ? in prostate cancer: cellular effects and basic molecular mechanisms]. *Urologe.*3:378-83 (IF 0,436)
- [19] Wege H, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C (2013) A needle in a haystack: Identifying biomarkers to personalize systemic therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.*4:1291-3 (IF 11,19)
- [20] Zur Hausen A, Rennspiess D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK (2013) Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res.*16:4982-7 (IF 9,284)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Beier F., Böhmler A., Brümmendorf T.H., Ziegler P. (2013) Quantifizierung der Telomerlängen in Granulozyten und Lymphozyten. *BIOspektrum* 03.13:2-3, ISSN 0947-0867
- [2] Herwartz R., Fuchs R. (2013) Riesenthrombozyt. *MTA Dialog* 14(9):820, ISSN 1439-071X
- [3] Herwartz R., Fuchs R. (2013) Blasten im peripheren Blut: Zytologie, physiologische und pathologische Formen. *MTA Dialog* 14(7):618-623, ISSN 1439-071X
- [4] Herwartz R., Fuchs R. (2013) Pseudo-Pelger-Zelle. *MTA Dialog* 14(10):943, ISSN 1439-071X
- [5] Herwartz R., Fuchs R. (2013) Makropolyzyt. *MTA Dialog* 14(11):1040-1041, ISSN 1439-071X
- [6] Herwartz R., Fuchs R. (2013) Döhle-Körperchen. *MTA Dialog* 14(12):1128-1129, ISSN 1439-071X
- [7] Koschmieder S., Brümmendorf T.H. (2013) Myeloproliferative Neoplasien (MPN) Klinikarzt 42(8):340-343, ISSN 0341-2350
- [8] Brümmendorf T.H., Koschmieder S. (2013) Bosutinib: ein neuartiger BCR-ABL-Inhibitor bei vorbehandelten Patienten mit CML. *Thieme drug report* 7(12):1-12, ISSN 1865-2875
- [9] Grieshammer M., Ernst T., Schlenk R.F., Lengfelder E., Stegelmann F., Reiter A., Döhner K., Koschmieder S. (2013) Diagnostik und medikamentöse Therapie der myeloproliferativen Neoplasien (MPN). *Journal Onkologie* 2:96-106, ISSN 1618-7687
- [10] Wilop S., Brümmendorf T.H. (2014) Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Keimzelltumoren. *Journal Onkologie* 7:184-186

- [11] Hochhaus A., La Rosée P., Brümmendorf T.H., Burchert A., Saußeile S. (2013) Chronische myeloische Leukämie - Heilung durch medikamentöse Therapie? *Journal Onkologie* 2:77-82, ISSN 1618-7687
- [12] La Rosée P., Ernst T., von Bubnoff N., Brümmendorf T.H., Hochhaus A. (2013) CML: Ursachen und Therapie der Resistenz. *Journal Onkologie* 2:89-94, ISSN 1618-7687
- [13] Röllig C., Bornhäuser M., Schetelig J., Thiede C., Platzbecker U., Neubauer A., Burchert A., Baldus C., Reichle A., Ho A., Krämer A., Stelljes M., Schäfer-Eckart K., Einsele H., Kunzmann V., Mackensen A., Krause S.W., Aulitzky W., Müller-Tidow C., Brümmendorf T.H., Koschmieder S., Brandts C., Krug U., Serve H., Berdel W.E., Ehninger G. (2013) Studienangebot und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie zur Therapie der AML. Kompetenznetz Leukämien, Leukämie Rundbrief 18:10-12, ISSN 1863-1002

3.3 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Koschmieder S. Ruxolitinib - neuer Therapiestandard in der Myelofibrose? In: G. Ehninger, F. Overkamp (Hrsg.) *Colloquium Onkologie 15. Dresdener Symposium Hämatologie und Onkologie*. Lukon Verlagsges. München, ISBN 978-3-933012-26-5, pp113-126, 2013
- [2] Jost E., Oechsle K., Brümmendorf T.H. Fall 4. In: B. Balletshofer, C.D. Claussen, H.-U. Häring (Hrsg.) *Hämatologie, Rheumatologie, Dermatologie*. Thieme Verlag Stuttgart, ISBN 978-3-13-166241-5, pp53-72 , 2013

3.4 Herausgeberschaften

- [1] Fuchs R, Staib P., Brümmendorf T.H. (Hrsg.) *Manual Hämatologie (23. Aufl.)*. Nora Verlag GmbH Stolberg, ISBN 978-1111-204-006, 656 Seiten, 2013

3.5 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] Daniel Peter (Dr. med) Untersuchungen von Methylierungsmustern bei der akuten myeloischen Leukämie zum Zeitpunkt der Diagnose und des Rezidivs.
- [2] Cornelia Kerscher (Dr. med.) Untersuchungen zum Methylierungsstatus von TLE1 bei der akuten myeloischen Leukämie.
- [3] Judith Bergermann (Dr. med.) Einfluß von ABL- und PDGFR-Kinase-Inhibitoren auf die Expression des Tumorsuppressorgens Mtss1.

Habilitationschriften:

- [1] Dr. med. Stefan Wilop Identifikation neuer epigenetischer Zielstrukturen und Biomarker für die Therapie hämatologischer Neoplasien.

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.
- Institut National du Cancer (Frankreich)
- German Israeli Research Foundation

Prof. Dr. med. S. Koschmieder

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung
- RWTH Aachen Medizinische Fakultät
- IZKF Aachen
- START-Programm der RWTH Aachen
- Seed Fund der RWTH Aachen

Dr. rer. nat. P. Ziegler

- AG START

Dr. rer. nat. M. Schemionek

- AG START

PD Dr. med. E. Jost

- START Förderung

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. med. T. H. Brümmendorf

- Leukemia; Blood; Haematologica; PloS ONE

Prof. Dr. med. O. Galm

- Epigenetics

Prof. Dr. med. S. Koschmieder

- Leukemia, IRSN Hematology, Hämatologica

Dr. rer. nat. M. Schemionek

- PloS ONE

PD Dr. med. E. Jost

- European Journal of Haematology

PD Dr. med. S. Wilop

- Br J Cancer, Tumor Biology

Dr. rer. nat. P. Ziegler

- PLoS ONE, J Leukocyte Biology; Tumor Biology, Annals of Hematology, International Journal of Biochemistry & Cell Biology

Dr. med. F. Beier

- Experimental Hematology, Genes Chromosomes and Cancer

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
- Stellvertretender Vorsitzender 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)
- Kommissionsmitglied der DGIM-Kommission Telemedizin

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, PD Dr. med. E. Jost, Prof. Dr. med. S. Koschmieder, Dr. med. J. Panse

- 2. Aachener Mikroskopierkurs, Stufe III, Spezielle Hämatologie. Aachen, 08.-10.11.2013