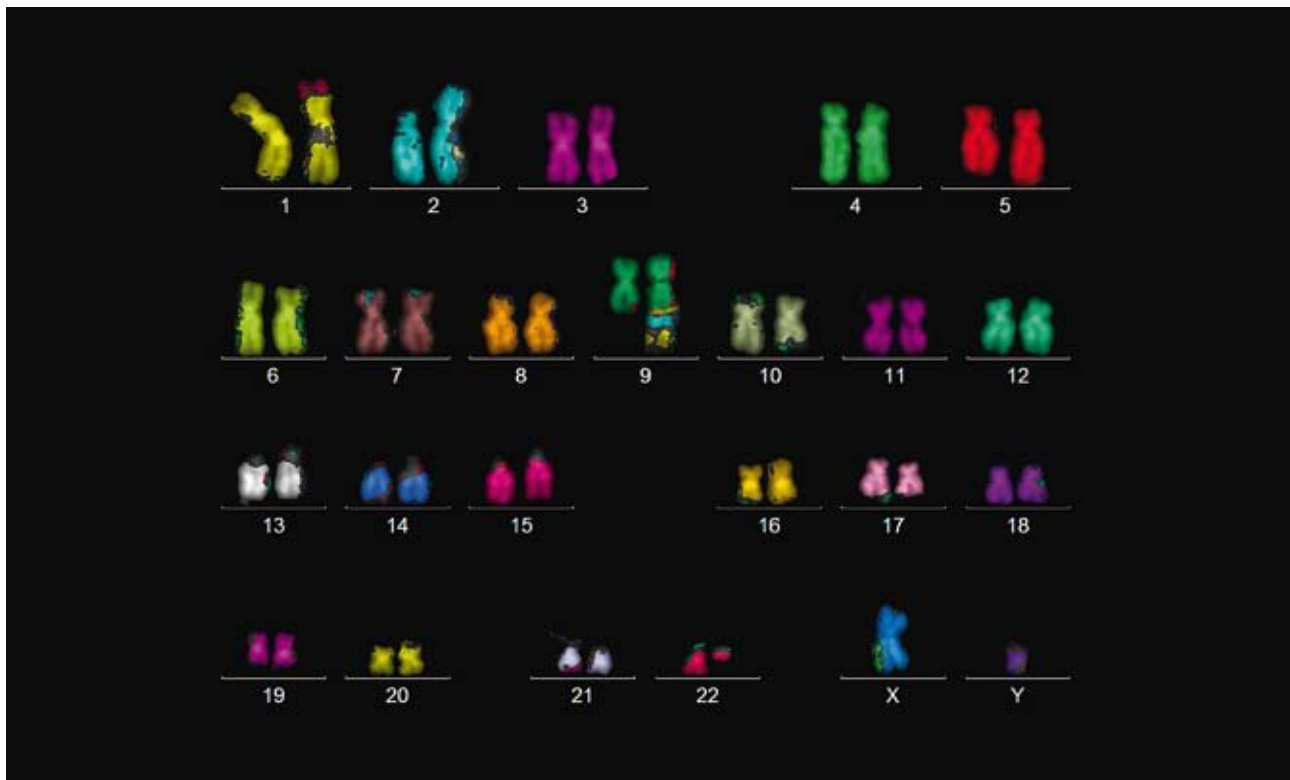


Zentrum für Innere Medizin - Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Centre for Internal Medicine - Department of Haematology and Oncology



Forschungsschwerpunkte Research Foci

---

- ▷ Tumorinvasion und Metastasierung
- ▷ Biologie hämatologischer Neoplasien
- ▷ Immuntherapien und Stammzellen
- ▷ Klinische Studien in der Onkologie

- ▷ Tumour Invasion and Metastasis
  - ▷ Biology of Haematological Neoplasms
  - ▷ Cellular therapy and Stem Cells
  - ▷ Clinical Trials in Oncology
-



**Abteilungsdirektor** **Head of Department**

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

**Kontaktdaten** **Contact**

Abteilung Hämatologie und Onkologie  
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN  
 Robert-Koch-Straße40, D-37075 Göttingen  
 Telefon +49-551 / 39-8535, Fax +49-551 / 39-8587  
 haematologie.onkologie@med.uni-goettingen.de  
 www.onkologie-haematologie.med.uni-goettingen.de

**Hochschullehrer/innen** **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Binder, Claudia	Apl. Prof. Dr. med.	cbinder@med.uni-goettingen.de	39-8535
Alves, Frauke	Apl. Prof. Dr. med.	falves@gwdg.de	39-6911
Haase, Detlef	Prof. Dr. med.	haase.onkologie@med.uni-goettingen	39-6311
Griesinger, Frank	Apl. Prof. Dr. med.		
Kube, Dieter	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	dkube@gwdg.de	39-5307
Wulf, Gerald	Prof. Dr. med.	gwulf@med.uni-goettingen.de	39-8535
Trümper, Lorenz	Prof. Dr. med.	Lorenz.truemper@med.uni-goettingen	39-8535
Brembeck, Felix H.	Prof. Dr. med.	Felix.Brembeck@med.uni-goettingen.de	39-12881

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** **Other Group Leaders**

Bäsecke, Jörg	PD Dr. med.		
Jung, Wolfram	Dr. med.	wolfram.jung@med.uni-goettingen.de	39-8535
Henke, Ralf	Dr. med.	r.henke@med.uni-goettingen.de	39-8535
Hasenkamp, Justin	Dr. med.	j.hasenkamp@med.uni-goettingen.de	39-8535
Borgerding, Andrea	Dr. med.	a.borgerding@med.uni-goettingen.de	39-8535
Pukrop, Tobias	Dr. med.	tobias.pukrop@med.uni-goettingen.de	39-6399

## EINLEITUNG

Die Abteilung Hämatologie und Onkologie ist Teil des Universitäts-Krebszentrum Göttingen (<http://www.ccc.med.uni-goettingen.de/>). Als Teil der Exzellenzuniversität Göttingen stellt die Erforschung von Krebserkrankungen den besonderen Schwerpunkt des G-CCC dar. Klinische Forschung, translationale Forschung und Grundlagenforschung werden vom G-CCC unterstützt und gefördert. Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Abteilung Hämatologie und Onkologie liegt in der Erforschung der Prozesse, die die Transformation, Metastasierung und Invasion maligner Tumoren sowie die Kontrolle maligner Tumoren durch das Immunsystem bestimmen und in der Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse in klinisch anwendbare Verfahren. Ein spezieller Schwerpunkt liegt auf Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Systems, bei den epithelialen Tumoren insbesondere bei Bronchialkarzinomen, Pankreas- und Mammakarzinomen als Modellsystemen. Für diese grundlagenbezogenen Untersuchungen werden in Kooperation mit den anderen Abteilungen der Universitätsmedizin Göttingen wie auch der Universität und der in Göttingen ansässigen Max-Planck-Institute innovative Verfahren der Transkriptom- und Proteomanalyse eingesetzt. Des Weiteren wurden neue nichtinvasive bildgebende Verfahren zur präklinischen Evaluierung neuer Therapiekonzepte für solide Tumore etabliert. Die Übertragung der Ergebnisse in die klinische Anwendung erfolgt in einer klinischen Studieneinheit, die in Kooperation mit dem von der Universitätsmedizin und der Abteilung gegründeten IfS gGmbH (Institut für klinische Studien) geschaffen wurde. Hier werden Studien der Phasen I-III nach den Kriterien der Guten Klinischen Praxis GCP durchführt bzw. die Teilnahme an internationalen Studien begleitet.

## PREFACE

The department of Haematology and Oncology is part of the Göttingen Comprehensive Cancer Center (<http://www.ccc.med.uni-goettingen.de/>). The scientific focus of the Department of Haematology and Oncology is on the evaluation of biological processes that govern transformation, metastasis and invasiveness of malignant tumours, as well as the response of the immune system to tumours, ultimately leading to a transfer of this knowledge into clinically applicable strategies. These studies focus on haematological tumours, especially lymphomas. Bronchial carcinomas, breast and pancreatic tumours serve as model entities among the solid tumours. For these basic science studies, innovative techniques of transcriptome and proteome analysis have been established in close cooperation with other institutes of the University and the Max Planck institutes. Furthermore, novel imaging techniques have been applied to evaluate preclinical novel concepts of tumour therapy in vivo. A clinical trial unit in close cooperation with the Institute for Clinical Trials (IfS gGmbH) has been established to coordinate and participate in Phase I-III trials, according to GCP guidelines.

## 1. Tumorinvasion und Metastasierung

Der Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Mechanismen der Tumorprogression, insbesondere der Untersuchung von einzelnen Schritten der Metastasierungskaskade solider Tumoren. Dazu zählt einerseits die Analyse der funktionellen Bedeutung verschiedener Metastasierungs-assoziiierter Gene und Signalwege sowie die Überprüfung der Effizienz entsprechender neu entwickelter Therapieansätze. Andererseits liegt der Fokus auf der Interaktion zwischen Tumorzellen und dem umgebenden benignen Stroma und der Aufklärung ihrer Rolle für Gewebe-Remodeling und Migrationsphänomene im Rahmen der Invasion. Einen neuen Fokus bildet hierbei die Untersuchung des Wnt-Signalweges, der von entscheidender Bedeutung für die Tumorentstehung und -progression ist. Dazu zählen Untersuchungen über die Wirkungen von Wnt-Signalen in der Kommunikation zwischen Tumor und Tumorstroma sowie die Prozesse hinsichtlich der Tumorinvasion.

Die AG Binder/Pukrop beschäftigt sich mit Interaktionen zwischen neoplastischen und benignen Stromazellen und ihrer Bedeutung für die Tumorprogression. Sie konnte zeigen, dass Makrophagen aus dem peripheren Blut die Invasivität von schwach invasiven Mamma-Karzinom-Zelllinien steigern und dass dafür bestimmte Signalwege wie z.B. Wnt- und TNF $\alpha$ -Signaling essentiell sind. In einem neu entwickelten Kokultur-Modell, das die Visualisierung von Tumorzellinvasion und Metastasenbildung im lebenden Gehirngewebe erlaubt, wurde demonstriert, dass die residente Makrophagenpopulation des Gehirns, die Mikroglia, eine ähnliche Funktion wahrnimmt. Dieses Gewebe-Kokultur-System wird aktuell auch für die Beurteilung der Metastasierung in weitere Organe, wie z.B. die Leber, optimiert. Darüber hinaus erforscht die Gruppe neben der Invasion auch die Charakteristika der malignen Migration und ihre mögliche Beeinflussung durch verschiedene Ant/Agonisten.

Die AG Henke untersucht den Effekt des Pleiotrophins, eines sezernierten Wachstumsfaktors, auf Stromazellen in Hinblick auf Invasivität von Tumorzellen. Es konnte bereits zuvor gezeigt werden (AG Anton Wellstein, Georgetown University, Washington DC, USA), dass Pleiotrophin – vermittelt über einen spezifischen Rezeptor, die Anaplastic Lymphoma Kinase – antiapoptotische, neoangiogene und andere Effekte vermittelt.

In der AG Alves wurden transgene Mammakarzinommodelle sowie orthotope SCID- und Nacktmausmodelle für das Pankreas-Adenokarzinom, das Mammakarzinom und das nicht kleinzellige Lungenkarzinom etabliert. Sie ermöglichen die in vivo-Analyse der Eigenschaften humaner Tumorzellen bzgl. Proliferation, Adhäsion, Invasion und Angiogenese. Der Einfluss präklinischer Therapeutika wie z.B. eine selektive Tumortherapie im Rahmen der Antibody-Directed-Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT) sowie MMP- und Matriptase Inhibitoren auf diese Mechanismen kann mit Hilfe der Modelle untersucht werden. Darüber hinaus kann anhand der Modelle aber auch geprüft werden, ob der Ether-à-go-go Kaliumkanals (hEag) einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt in der Therapie solider Tumore darstellt oder ob entsprechende Antikörper sich zur Detektion und Darstellung von soliden Tumoren in vivo eignen könnten.

Desweiteren werden im Rahmen des von der DFG geförderten Schwerpunktprogrammes 1190 „The tumor vessel interface“ die Tyrosinkinase Discoidin Domain Rezeptoren (DDR), die durch Kollagene aktiviert und in Tumoren hoch exprimiert werden, untersucht. Erkenntnisse über die Rolle von DDRs im Netzwerk der multiplen Zell-Zell Interaktionen im Tumor leisten einen Beitrag zum besseren Verständnis von Mechanismen, die Tumorerkrankung und Tumormetastasierung fördern.

Zur präklinischen Evaluierung neuer Therapiekonzepte für solide Tumore, um Tumorstadium und -ausbreitung wie auch den Einfluss von „target drugs“ auf diese Prozesse in tumortragenden Tiermodellen schnell, repetitiv und nicht-invasiv darzustellen, verwenden wir neue nicht-invasive bildgebende Verfahren. Zum Einsatz kommen ein hochauflösender Flächendetektor-basierter Volumens-Computertomograph (fpVCT) sowie ein hochsensitives Messverfahren für Fluoreszenz im Nahinfrarot (NIR)-Bereich, das eXplore Optix. Diese Systeme sind integraler Bestandteil der „Small animal imaging facility“ der Fakultät.

In der neu gegründeten AG Brembeck (Tumorbiochemie und Signaltransduktion) wird die Funktion der nukleären Kofaktoren der BCL9 und Pygopus Familie in der Wnt/beta-catenin Signalkaskade untersucht. Diese Proteine wurden als essentielle Ko-Aktivatoren charakterisiert und wirken möglicherweise als Onkogene. Die Funktion dieser Proteinfamilie wird sowohl in der embryonalen Organentwicklung als auch bei der Tumorentstehung untersucht. In Zellkulturmodellen wird mit Hilfe verschiedener Krebszelllinien durch Überexpression und RNA Interferenz deren biologische Rolle analysiert. Darüber hinaus sind im Labor mehrere unterschiedliche genetische Mausmodelle etabliert.

## 1. Tumour Invasion and Metastasis

The main emphasis of this research focus is on mechanisms of tumour progression, especially the elucidation of the multi-step process of metastasis formation in solid tumours. Subtopics are the analysis of the functional relevance of various metastasis-associated genes and the evaluation of appropriate, newly developed therapeutic tools. Another point of interest is the interaction between tumour cells and the surrounding benign stroma and their role in tissue remodelling and migration events during invasion. One novel major topic analyzes the involvement of the Wnt-signalling pathway in these processes. Therefore we investigate the role of the novel, potentially oncogenic BCL9 and Pygopus protein that are co-activators of this pathway. Furthermore Wnt-signalling in the communication between tumour and tumour stroma is investigated to address its role in invasion and metastasis. Another topic is the analysis of the functional relevance of various metastasis-associated genes and the evaluation of newly developed therapeutic tools.

The team of Prof. C. Binder and Dr. T. Pukrop investigates interactions between tumour and stromal cells and their role in tumour progression. They could show that peripheral blood-derived macrophages enhance invasiveness of weakly invasive breast can-

cer cell lines. Certain signalling pathways, such as Wnt and TNF $\alpha$  signalling, are critical for this effect. In a newly developed coculture model, which allows visualization of tumour cell invasion and metastasis in living brain tissue, they could demonstrate that the resident macrophage population of the brain, the microglia, exerts a similar effect. This tissue slice coculture system is currently adapted to assess metastasis formation also in other organs, such as the liver. Apart from the characteristics of invasion, the group focusses on malignant migration and its potential modulation by various ant/agonists.

In this context, the scientific team of Prof. F. Alves established the orthotopic SCID-mouse model for pancreas adenocarcinomas, mammary carcinoma and non-small-cell lung cancer. These models are used to analyse in vivo the biological behaviour of tumour cells with regard to proliferation, adhesion and invasion as well as angiogenesis. Furthermore they allow to study the influence of pre-clinical therapeutic compounds, such as MMP, or matrix metalloproteinase inhibitors or an Antibody-Directed-Enzyme Prodrug Therapy on these mechanisms and on the development of novel molecular imaging approaches. This is achieved by applying antibodies or small targeting molecules in tumour bearing mice for detection of early and late stages of the disease as well as for monitoring tumour progression and response to therapy.

Furthermore, her group investigates the role of Discoidin Domain receptors (DDR) activated by triple-helical collagens. Knowledge of the role of DDRs in the network of the multicompartment cell interactions within tumours will help to understand mechanisms that promote tumour invasion and metastatic dissemination.

The newly founded research Group of Prof. F.H. Brembeck analyzes the role of the novel BCL9 and Pygopus proteins in Wnt/beta-catenin signalling. Moreover, the lab has established several genetic mouse models to study the role of these proteins.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Frauke Alves

Prof. Dr. med. Claudia Binder

Prof. Dr. med. Felix Brembeck

Dr. med. Tobias Pukrop

Dr. med. R. Henke

### Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. W. Stühmer, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Dr. Dr. L.F. Tietze, Abteilung Organische Chemie, Universität Göttingen

Prof. Dr. E. Grabbe, Abteilung Diagnostische Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. W. Engel, Abteilung Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

PD Dr. P. Burfeind, Abt. Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. S. Kimmina, Zentrale Tierexperimentelle Einrichtungen, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

PD Dr. R. Dressel, Abteilung Immunogenetik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. L. Füzesi, Abteilung Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. Radzun, Abteilung Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. K. Schäfer, Abteilung Kardiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Dr. C. Neumann, Abteilung Dermatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

**national**

- Prof. Dr. Dr. H. Augustin, DKFZ Heidelberg
- Prof. Dr. M. Steinhoff, Abteilung Dermatologie, Universität Münster
- Dr. H.-W. Krell, Dr. W. Scheuer, Roche Pharma GmbH, Penzberg
- Dr. V. Orian-Rousseau, Prof. H. Ponta, Inst. für Toxikologie und Genetik; Forschungszentrum Karlsruhe
- Prof. B. Homey, Labor für Dermato-Immunologie und Onkologie, Universität Düsseldorf
- PD. Dr. M. Niedergethmann, Universitätsklinikum, Abt. Chirurgie, Universität Mannheim
- Prof. Dr. W. Deppert, Heinrich-Pette-Institut, Abt. Tumorstudiologie, Universität Hamburg
- Prof. C. Wagener, Dr. Andrea Horst, Institut für Klinische Chemie, UKE Hamburg
- Prof. Dr. H. Kalthoff, Molekulare Onkologie Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Universität Kiel
- Dr. B. Sipos, Abt. Pathologie, Universität Kiel
- Dr. H. Beck, Dr. M. Conrad, Physiologisches Institut, Walter-Brendel-Center für Exp. Medizin, LMU München
- Prof. Gabriele Multhoff, Abteilung Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- Dr. U. Resch-Genger, Dr. J. Pauli, Bundesanstalt für Materialforschung, BAM-Institut, Berlin
- Dr. K.-H. Glüsenkamp, Squarix, Marl
- Dr. A. van de Loch, Dr. F. Müller, The Medicines Company GmbH, vormals CuracYTE, Leipzig
- Dr. J. Hoffmann, Bayer-Schering AG, Berlin
- Prof. Dr. I. Bechmann, Dr. Senckenbergische Anatomie, Institute of Cellular and Molecular Anatomy, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt/Main
- PD Dr. F. Dehghani, Dr. Senckenbergische Anatomie, Institute of Cellular and Molecular Anatomy, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt/Main
- Prof. Dr. H. Ehrenreich, Abt. klein. Neurowissenschaften, MPI für Exp. Medizin, Göttingen

**international**

- PD Dr. J. Schittny, Institute of Anatomy, University of Bern, Schweiz
- Prof. Dr. V. Djonov, Dept. für Medizin, University of Fribourg, Schweiz
- Prof. Dr. W. Vogel, Dept. of Laboratory Medicine and Pathobiology, Faculty of Medicine, University of Toronto
- Prof. J. Morisset, Gastroenterology Service, Dept. of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, PQ, Canada
- Dr. M. Walters, G.E. Healthcare, Niskayuna, NY, USA
- Fran Balkwill, Queen Mary's School of Medicine, London
- A. Wellstein, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA

**Drittmittelförderung Funding**

- MPG-Tandemprojekt: Funktionelle Bedeutung des Ether-a-go-go Kaliumkanals in der Tumorigenese und Tumorprogression (F. Alves gemeinsam mit Prof. W. Stühmer) 2005-2009
- DFG Schwerpunktprogramm SPP 1190 The tumor vessel interface (F. Alves), Role of Discoidin Domain Receptors in tumor progression, angiogenesis and tumor-vascular cell interactions, 3/2007 - 3/2009
- DFG; FOR 942, Teilprojekt 2 (Binder/Pukrop/Hanisch): Einfluss von Wnt 5a auf die progressionsfördernden Interaktionen zwischen Tumorzellen und Makrophagen. 01/08 - 12/11
- Deutsche Krebshilfe, PTN und ALK vermittelte Invasivität von Tumorzellen in Interaktion mit Stromazellen sowie Einfluss von funktionalen Antikörpern auf das System. 07/2005 - 12/2007.
- DFG; FOR 942, Teilprojekt 1 (Brembeck): Die Rolle der neuen BCL9 Onkoproteine in gastrointestinalen Tumoren 01/08 - 12/11
- Industrie: Untersuchung zur Wirksamkeit von Matripase-Inhibitoren auf die Tumorprogression von Mamma-, Pankreas- und Prostatakarzinomen in verschiedenen Tumor-Tiermodellen unter Anwendung verschiedener in-vivo-Imaging-Techniken, The Medicines Company GmbH, vormals CuracYTE, Leipzig, 2006-2007

**Ausgewählte Publikationen Selected Publications**

- Tassi E, Henke RT, Bowden ET, Swift MR, Kodack DP, Kuo AH, Maitra A, Wellstein A. Expression of a fibroblast growth factor-binding protein during the development of adenocarcinoma of the pancreas and colon. *Cancer Res.* 2006;66(2):1191-8
- Krneta J, Kroll J, Alves F, Prahst C, Sananbenesi F, Dullin C, Kimmina S, Phillips DJ, Augustin HG (2006). Dissociation of angiogenesis and tumorigenesis in follistatin- and activin-expressing tumors *Cancer Res* 66, 5686-5695.

Dullin C, Missbach-Guentner J, Vogel WF, Grabbe E, Alves F (2007). Semi-automatic classification of skeletal morphology in genetically altered mice using Flat-Panel Volume Computed Tomography. *PLoS Genet.* 3, e118

Elsner L, Vijayakumar M, Gehrman M, Lozano J, Malzahn D, Bickeböller H, Brunner E, Zientkowska M, Herrmann T, Walter L, Alves F, Multhoff G, Dressel R (2007). The heat shock protein HSP70 promotes mouse NK cell activity against tumors which express inducible NKG2D ligands. *J Immunol* 179,5523-5533

Tietze LF, von Hof JM, Krewer B, Müller M, Major F, Schuster HJ, Schubert H, Alves F (2008). *Chem Med Chem* 12, 1946-1955

Pukrop T, Binder C. The complex pathways of Wnt 5a in cancer progression. *J Mol Med* (2008), 86: 259-266

Pukrop T, Klemm F, Hagemann Th, Schulz M, Trümper L, Binder C. Wnt 5A signaling is critical for macrophage-induced invasiveness of breast cancer cell lines. *Proc Nat Acad Sci USA* (2006), 113: 5454 - 5459

Brembeck, F.H., Rosario, M., Birchmeier, W. (2006). Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of beta-catenin. *CURR OPIN GENET DEV* 16:51-59.

## 2. Biologie hämatologischer Neoplasien

Die Biologie hämatologischer Neoplasien stellt in Komplementarität zu den zentralen Studienaktivitäten der Abteilung wie auch den Innovationen der Diagnostiklabore einen Schwerpunkt der Abteilung dar. Die Universitätsmedizin ist Sprecherhochschule des nationalen Verbundprojektes „Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen“, das neben dem LLMP (Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project) das wesentliche internationale Konsortium zur genomweiten Analyse maligner Lymphome darstellt und in der Verknüpfung klinisch-prognostischer und molekularer Daten seinen wesentlichen Schwerpunkt sieht. Die erste große Klassifikationsanalyse des MML (Molekulare Mechanismen maligner Lymphome) ist im Juni 2006 im *New England Journal of Medicine* publiziert worden. In der zweiten Förderperiode wurden eine nationale Nucleinsäurebank aufgebaut, die in Göttingen angesiedelt ist, sowie funktionelle Analysen zu Signaturgenen (Myc, CD40) begonnen, die im Rahmen eines neuen Verbundprojektes innerhalb der BMBF-geförderten Konsortiums HaematoSys fortgesetzt werden.

Neben dem Verbundprojekt werden in der AG Biologie Maligner Lymphome (Kube/Trümper) die Rolle des onkogenen Epstein-Barr Virus, sein Einfluss auf die Expression zellulärer Gene im Prozess der Zelltransformation und die Mechanismen der Deregelation von Signalwegen beim Burkitt und Hodgkin Lymphom untersucht. Im Rahmen des DFG-Graduiertenkolleges „Onkologische Pharmakogenomik“ (GRK1034) wird der klinisch-prognostische Wert polymorpher Elemente bei Zytokingenen und entsprechender Rezeptoren evaluiert.

Bei den myeloischen Neoplasien liegt der Schwerpunkt auf der Untersuchung der Biologie von akuten myeloischen Leukämien und myelodysplastischen Syndromen. Die hohe Kompetenz des Diagnostiklabores wird durch innovative methodische Ansätze ideal ergänzt. Die Möglichkeit komplexe genetische Befunde mit klinischen Daten gemeinsam auszuwerten, stellt den besonderen Mehrwert der Arbeit dieser AG dar. Die Beantwortung der Frage nach Risikofaktoren wie DNS-Reparaturdefekten und Defizienzen für Fremdstoff-metabolisierende Enzyme hat für die Entstehung the-

rapieinduzierter Zweitmalignome eine große Relevanz. Im Rahmen der multizentrischen Kooperation innerhalb des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ und des daraus hervorgegangenen „European Leukemia Net (ELN)“ wurde federführend die Koordination und Auswertung der zytogenetischen Daten vorgenommen. Dieser Datensatz mit 2.124 Patienten mit MDS ist der größte weltweit verfügbare Datensatz für diese Krankheitsentität. Ergänzend zu diesen therapiebegleitenden Ansätzen werden Schritte der Leukämogenese bei AML mit einer Translokation t(8;21), AML1-ETO untersucht. Hierzu wurde in Kooperation mit der AG Stocking am Pette-Institut Hamburg ein AML1-ETO-NOD/SCID Mausmodell etabliert. In Kooperation mit dem MPI NMR II (NMR basierte Strukturbiologie, Christian Griesinger, Stefan Becker) erfolgt im Rahmen des Graduiertenkollegs 1034 eine Funktions-Struktur Analyse der mutierten FLT3 Proteine.

## 2. Biology of Haematological Neoplasms

The department cooperates with the large national Consortium “Molecular mechanisms in malignant lymphoma” that is funded by the Deutsche Krebshilfe. The aim of this consortium is the generation of a complete dataset including gene expression, genetics, epigenetics, mutational analysis as well as clinical data on a large group of cases of malignant lymphomas. The first molecular classification of lymphomas was published in the New England Journal of Medicine 2006. In the second period a biobank of respective tissue sections, RNA s and DNAs was established and first functional investigations were initiated to understand the functional role of signature genes like Myc and CD40. This work will be continued within the new network HaematSys.

Within the lymphoma group, we analyse the role of the Epstein-Barr virus, the influence of viral genes on the expression of cellular genes during cell transformation as well as mechanisms of deregulation of signalling pathways in Burkitt and Hodgkin lymphoma. Within the scope of the Graduate School 1034, we are evaluating the clinical-prognostic relevance of gene polymorphisms in cytokines, cytokine receptor genes and elements of the Jak/STAT signalling cascade in malignancies - also in the context of their functional relevance which we try to elucidate taking together the knowledge obtained in all functional signal transduction projects.

The leukaemia group focuses on cytogenetic and genetic analyses involved in leukemogenesis. Therapy induced acute myeloid leukemias (t-AML) and myelodysplastic syndromes (t-MDS) represent the most severe long term complications of anti-neoplastic therapy. The search for risk factors, i.e. DNA-repair defects and deficiencies of xenobiotic metabolising enzymes is of utmost relevance for the understanding of the pathogenesis of therapy induced malignancies. In a multicentre cooperation effort within the Competence Network „Acute and chronic leukemias“ and the „European Leukemia Net“ (ELN), D. Haase was appointed to coordinate the analysis of cytogenetic data within 8 cooperating cytogenetic centres in Austria and Germany. This data base includes 2124 patients

and is the largest worldwide of its kind. Multistep leukemogenesis is the focus of a functional project, in which the impact of the t(8;21)/AML1-ETO fusion transcript has been evaluated in an NOD/SCID mouse model (Carreras Foundation, Bässecke). These studies are accompanied by the analysis of novel and potentially therapeutic genetic targets, i.e. FLT3 ITD and point mutations. In cooperation with the Max Planck Institute NMR II (NMR based structure biology, Prof. C. Griesinger, Dr. Becker) a structure-function analysis of mutated FLT3 proteins within the Graduiertenkolleg 1034 (Pharmacogenomics in Oncology) has been initiated.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Jörg Bässecke

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Prof. Dr. med. Detlef Haase

Prof. Dr. rer. nat. Dieter Kube (Leiter der Forschungslabore)

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper (Abteilungsleiter)

### Kooperationen Cooperations

Prof. G. Gallagher, PhD, Inst. Genetics New Jersey, Newark, NJ, USA

Prof. Dr. T.W.J. Huizinga, Leiden University Medical Center, RC, The Netherlands

Prof. Dr. F. Grässer, Institut für Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes Homburg

Dr. A. Kieser, Prof. Georg Bornkamm, Helmholtz Zentrum München

Prof. Dr. F. Horn, Max-Buenger-Forschungszentrum, Universität Leipzig

Prof. T. W. Mak, Ontario Cancer Institute, Toronto, Canada

PD Dr Michael Hummel, Prof Harald Stein, Institut für Pathologie, Charite, Berlin

Prof Reiner Siebert, Abteilung Humangenetik, Kiel

Dr. Rainer Spang, MPI, Berlin

Prof Markus Loeffler, IMISE, Leipzig

Prof Jürgen Brockmöller, Abteilung Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Prof. Leszek Wojnowski, Abteilung Pharmakologie, Mainz

Prof. Dr. med. Stefan Bohlander, Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU, Großhadern, München

Prof. Dr. med. U. Germing, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. W.D. Ludwig, Robert-Rössle Klinik, Charité Berlin

PD Dr. med. Dirk Reinhardt, Abteilung Pädiatrie, Universität Münster

Dr. Carol Stocking, Pette-Institut, Universität Hamburg

Prof. Dr. rer. nat. Christa Fonatsch, Institut für Medizinische Biologie, Universität Wien, Österreich

Dr. med. K. Waga, Department of Hematology, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

Dr. med. Ondrej Hrusak, Abteilung Immunologie, Universität Prag, Tschechische Republik

Prof. Dr. O.A. Haas, Abteilung Tumorgenetik, Universität Wien, Österreich

Prof. Dr. James McCubrey, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, USA

Prof. Dr. Peter Greenberg, University of Stanford, USA

Prof. Dr. Ghulam Mufti, King's College, London, Great Britain

Dr. Claire Seedhouse, University Hospital, Nottingham, Great Britain

### Drittmittelförderung Funding

Deutsche Krebshilfe: Mechanismen maligner Lymphome (MMML), Verbundkoordinator 2006-09/2009

Deutsche Krebshilfe: Mechanismen maligner Lymphome (MMML), Teilprojekt B4 2006-09/2009

DFG: Ku 954/7-1; 7-2; EBV (LMP1) aktivierte Signalwege bei malignen Lymphomen: STAT und SOCS1 01/2003-8/2006

DFG: Ku 954/12-1 (FOR942) Teilprjekt 3; 2008-01/2010

DFG: GRK-1034 - Genetische Polymorphismen in der Onkologie, 2004-2009

Deutsche Krebshilfe "Second-hit" NOD-SCID-Modell der akuten myeloischen Leukämie am Beispiel der

Translokation t(8;21), AML1/ETO, und genetischen Aberrationen der Rezeptortyrosinkinase-Signaltransduktion (Kooperation mit den AGs Stocking, Hamburg und McCubrey, USA), ab 06/05, 3 Jahre

Carreras Stiftung: Zytokinpolymorphismen bei T-NHL, 2008-2010

BMBF: HaematoSys ab 2009

The EU European LeukemiaNet grant (Contract LSHC-CT-2004-503216) "11.23 Collection of cytogenetic and clinical data of MDS patients from Germany, Austria and Great Britain" 2008-2009

#### Industrie:

Celgene project RV-MDS-PI-0371 "Screening and genetic monitoring of patients with MDS under different treatment modalities by cytogenetic analyses of circulating CD34+cells" 2008-2010

Novartis CML, GEMOG-Projekt/SP-Zellen, seit 05/04

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kündgen A, Lübert M, Kunzmann R, Giagounidis A, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, and Steidl C. (2007). New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*, 110,4385-95

Steidl U, Steidl C, Ebralidze A, Chapuy B, Han HJ, Will B, Rosenbauer F, Becker A, Wagner K, Koschmieder S, Kobayashi S, Costa DB, Schulz T, O'Brien KB, Verhaak RG, Delwel R, Haase D, Trümper L, Krauter J, Kohwi-Shigematsu T, Riesinger F, Tenen DG. A distal single nucleotide polymorphism alters long-range regulation of the PU.1 gene in acute myeloid leukemia. *J Clin Invest*. 2007 Sep;117(9):2611-20

Kühne A, Kaiser R, Schirmer M, Heider U, Muhlke S, Niere W, Overbeck T, Hohloch K, Trümper L, Sezer O, Brockmüller J. Genetic polymorphisms in the amino acid transporters LAT1 and LAT2 in relation to the pharmacokinetics and side effects of melphalan. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Jul;17(7):505-17

Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, Bernd HW, Cogliatti SB, Dierlamm J, Feller AC, Hansmann ML, Haralambieva E, Harder L, Hasenclever D, Kühn M, Lenze D, Lichter P, Martin-Subero JI, Möller P, Müller-Hermelink HK, Ott G, Parwaresch RM, Pott C, Rosenwald A, Rosolowski M, Schwaenen C, Stürzenhofecker B, Szczepanowski M, Trautmann H, Wacker HH, Spang R, Loeffler M, Trümper L, Stein H, Siebert R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006 8;354(23):2419-30

Vockerodt M, Morgan SL, Kuo M, Wei W, Chukwuma MB, Arrand JR, Kube D, Gordon J, Young LS, Woodman CB, Murray PG. The Epstein-Barr virus oncoprotein, latent membrane protein-1, reprograms germinal centre B cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg-like phenotype. *J Pathol*. 2008 ;216(1):83-92.

Kube D, Hua TD, von Bonin F, Schoof N, Zeynalova S, Klöss M, Gocht D, Potthoff B, Tzvetkov M, Brockmüller J, Löffler M, Pfreundschuh M, Trümper L. Effect of interleukin-10 gene polymorphisms on clinical outcome of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an exploratory study. *Clin Cancer Res*. 2008 J 15;14(12):3777-84.

van den Biggelaar AH, Hua TD, Rodrigues LC, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M, Kube D. Genetic variation in IL-10 is associated with atopic reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):973-5. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 ;100(7):669-76

Bentink S, Wessendorf S, Schwaenen C, Rosolowski M, Klapper W, Rosenwald A, Ott G, Banham AH, Berger H, Feller AC, Hansmann ML, Hasenclever D, Hummel M, Lenze D, Möller P, Stürzenhofecker B, Loeffler M, Truemper L, Stein H, Siebert R, Spang R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project. Pathway activation patterns in diffuse large B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2008;22(9):1746-54

Klapper W, Szczepanowski M, Burkhardt B, Berger H, Rosolowski M, Bentink S, Schwaenen C, Wessendorf S, Spang R, Möller P, Hansmann ML, Bernd HW, Ott G, Hummel M, Stein H, Loeffler M, Trümper L, Zimmermann M, Reiter A, Siebert R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood*. 2008 15;112(4):1374-8

### 3. Immuntherapie und Stammzellen

In enger Verzahnung mit dem Themenbereich „Biologie hämatologischer Neoplasien“ und den Studienaktivitäten der Abteilung auf dem Gebiet der Immunochemotherapie widmen sich die Arbeitsgruppen dieses Themenbereiches Projekten der Immuntherapie ma-

ligner Erkrankungen speziell der Lympho/Hämatopoese, Fragestellungen zur Anwendung von adulten und embryonalen Stammzellen, sowie der Biologie maligner transformierter Vorläuferzellen.

Die Projekte zur zellulären Immuntherapie haben die Rolle und Verwendungsmöglichkeiten natürlicher Killerzellen im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation zum Inhalt. So wird in der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Hasenkamp die phänotypische und funktionelle Entwicklung von NK-Zellen nach allogener Stammzelltransplantation, insbesondere mit Bezug auf das exprimierte KIR-Repertoire, untersucht. Dabei werden im murinen Modellsystem sowie mit humanen Zellen in vitro die Mechanismen der NK-Zell vermittelten Zytotoxizität untersucht, mit dem Ziel, diese Komponente der zellulären Immuntherapie in der Anwendung der klinischen Stammzelltransplantationen zu optimieren.

Weiterhin werden auf dem Gebiet der humoralen Immuntherapie insbesondere in der Arbeitsgruppe von Dr. Andrea Borgerding Konzepte getestet, die zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse von aggressiven Lymphomen mittels Immunochemotherapie beitragen sollen. Dazu werden Faktoren, die die Suszeptibilität von Lymphomzellen für den zytolytischen Effekt therapeutischer Antikörper bestimmen, analysiert und in in vitro Modellsystemen mit Hinblick auf klinische Optimierungen moduliert. Diese Arbeiten adressieren ausgehend von dem B-Zell Antigen CD20 die Immuntherapie aggressiver B-Zell Lymphome, aber ausgehend von Arbeiten zu CD52 und CD45 die Therapie von peripheren T-Zell Lymphomen. So wurde die Applikabilität von monoklonalen Antikörpern gegen das Panleukozytenantigen CD45 in Tiermodellen aufgezeigt, und für zwei neuartige monoklonale Antikörper dieser Spezifität eine Aktivität gegen T-Zellen aufgezeigt.

Forschungsschwerpunkte im Bereich der Stammzellbiologie, insbesondere in der AG Wulf, sind der Erkenntnisgewinn bzgl. des Progenitorzellkompartiments in Tumoren/Leukämien, und das Differenzierungspotential von Stammzellen somatischer Gewebe sowie der Keimbahn. Ausgehend von dem Konzept sogenannter Tumorstammzellen, die für die Regeneration des Tumorgewebes nach zytostatischer Therapie verantwortlich gemacht werden, wird die Biologie dieser Zellen in hämatopoetischen und epithelialen Neoplasien analysiert. Besonderes Augenmerk ist dabei auf Mechanismen der Therapieresistenz, wie des Drogentransports über transmembranäre Pumpen und vesikuläre Transportmechanismen, gerichtet. Zum Differenzierungspotential adulter Stammzellen erfolgen Arbeiten zu mesenchymalen Stammzellen. Insbesondere Stammzellen aus der humanen Plazenta wurden mit dem Ziel des Einsatzes in der Geweberegeneration, sowie zur in vitro Synthese von zellulären Blutbestandteilen aus Zellen der Keimbahn (embryonale und spermatogoniale Stammzellen) untersucht.

### 3. Cellular Therapy and Stem Cells

Immunotherapy of lympho/hematopoetic malignancies and organ regeneration by stem cell technologies (adult stem cells - human and murine models, embryonic stem cells – murine models) are the

main topics of this group. Projects in the field of immunotherapy cover the role and potential application of Natural Killer (NK) cells in the context of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Therefore, mechanisms of NK cell mediated cytotoxicity are investigated using animal model systems and human cell lines in *in vitro* studies in order to transfer and optimize these essential immunological techniques in immunotherapy.

In the field of humoral immunotherapy, we are currently testing concepts, which might improve the results in therapeutic approaches of patients with systemic T cell lymphoma. We have first identified the applicability of monoclonal antibodies against the panleukocyte antigen CD45 in animal models, and have now extended this approach to an application of two such novel antibodies against human T lymphoma cells. Our aim is to integrate such antibodies into the therapeutic regimen against T cell lymphoma.

In the area of stem cell research, particularly in the group of G. Wulf, we are working to gain more knowledge about the progenitor cell compartment in lymphomas and leukemias, as well as the differentiation potential of somatic stem cells including the germ line. Based on the concept of tumour stem cells, which have been identified as the seed from which tumors regenerate after cytostatic therapy, we analyse the biology of such cells in hematopoietic and epithelial neoplasias. Special attention is paid to the mechanisms of resistance to therapy, such as pump mediated transmembrane drug transport and vesicular expulsion. Having characterised tumour stem cells in the side population of malignant diseases, we are now pursuing projects on the biology of the intracellular transporter ABCA3.

As to the differentiation potential of adult stem cells, we are engaged in projects on mesenchymal stem cells, especially from human placenta, aiming at an application in tissue repair, as well as the *in vitro* synthesis of cell blood products from germ line stem cells (embryonal and spermatogonial stem cells).

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Andrea Borgerding

Dr. Justin Hasenkamp

Prof. Dr. med. Gerald Wulf

#### Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. med. Lutz Uharek, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Leipzig

PD Dr. med. Markus Uhrberg, Abteilung Stammzelltherapie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. J. Steinmann, Abteilung Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Prof. Dr. H. Schmidberger, Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Mainz

PD Dr. Ralf Dressel, Abteilung Immunologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Dr. MK Brenner, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Dr. GM Wulf, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. Hirschmann-Jax, Universitätskinderklinik, Düsseldorf

Prof. Dr. N. Inagaki, Akita University, Akita, Japan

Prof. Dr. H. Shulman, Pennsylvania State University, Philadelphia, USA

Prof. Dr. K. Nayernia, Department human genetics, University of New Castle u.T., UK

Dr. K. Guan, Abteilung Kardiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Dr. Y. Hagos, Abteilung Vegetative Physiologie und Pathophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Dr. D. Wenzel, Max-Planck Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Dr. M. Simons, Max-Planck Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

#### Drittmittelförderung Funding

Deutsche Krebshilfe, „Immuntherapie maligner Erkrankungen durch allogene Stammzelltransplantation“, 2001-2007

Deutsche Jose Carreras Leukämienstiftung, „Rolle von ABCA3 in der normalen und maligne transformierten Hämatopoese“, 2004-2006

Industrieförderung durch Novartis, „Side population (SP) cells bei der CML“, 2004-2006

Deutsche Krebshilfe, Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramm, 2003-2006

Deutsche Krebshilfe, „Subzelluläre Sequestration von TKI bei der CML“, ab 2009

DFG „Rolle von Exosomen und sekret. Lysosomen in der Therapieresistenz von Lymphomen und Leukämien“ ab 2009

Deutsche Krebshilfe, „Immuntherapie maligner Erkrankungen durch allogene Stammzelltransplantation“, 2004-2006

Deutsche Jose Carreras Leukämienstiftung, „NK-Zell-Repertoires: Immunosurveillance von hämatologischen Neoplasien und Rekonstitution nach allogener Blutstammzelltransplantation“, 2008-2010

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hasenkamp J, Borgerding A, Uhrberg M, Falk C, Chapuy B, Wulf G, Jung W, Trümper L, Glass B (2008) Self-tolerance of human natural killer cells lacking self-HLA-specific inhibitory receptors. *Scand J Immunol.* 67(3):218-29.

Chapuy B, Koch R, Radunski U, Corsham S, Cheong N, Inagaki N, Ban N, Wenzel D, Reinhardt D, Zapf A, Schweyer S, Kosari F, Klapper W, Truemper L, Wulf GG. (2008) Intracellular ABC transporter A3 confers multidrug resistance in leukemia cells by lysosomal drug sequestration. *Leukemia* 2008; 00, 1-11.

Hasenkamp J, Borgerding A, Uhrberg M, Falk C, Chapuy B, Wulf G, Jung W, Trümper L, Glass B. Self-tolerance of human natural killer cells lacking self-HLA-specific inhibitory receptors. *Scand J Immunol.* 2008 Mar;67(3):218-29.

Hasenkamp J, Borgerding A, Wulf G, Uhrberg M, Jung W, Dingeldein S, Truemper L, Glass B. *Scand J Immunol.* 2006 Oct;64(4):444-9.

## 4.

### Klinische Studien in der Onkologie

Die Behandlung onkologischer Patienten erfolgt aus Gründen der Qualitätssicherung im Rahmen sogenannter klinischer Studien: als Therapieoptimierungsstudie oder Zulassungsstudie der Phase III bei der Optimierung und Erprobung neuartiger, aber schon überprüfter Therapieverfahren oder als Studien der Phasen I oder II bei neuen Therapieverfahren. Die Durchführung dieser Studien folgt der Deklaration von Helsinki und richtet sich nach den Regeln der guten klinischen Praxis. Zur Durchführung solcher Studien ist an der Abteilung eine klinische Studieneinheit eingerichtet worden, die seit 2004 gemeinsam mit dem von der Universitätsmedizin Göttingen unter maßgeblicher Beteiligung der Abteilung Hämatologie und Onkologie gegründeten Institut für klinische Studie IFS gGmbH betrieben wird. Das IFS ist als SMO (site management organization) wie auch als CRO für die Organisation, Logistik, Finanzierung und – bei IITs - auch für die Sponsorenrolle zuständig. Die Professionalisierung der Studienaktivitäten unter den Regularien der neuen EU Richtlinien ermöglicht eine kompetitive, zeitnahe und effiziente Durchführung klinischer Studien. Derzeit sind 49 klinische Studien aktiviert. Neben der Teilnahme an nationalen und internationalen Studien aller Phasen werden eigene Studien mit und ohne Unterstützung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hier auf Studien bei malignen Lymphomen. Die Leitung nationaler Studien zur Hochdosis- oder Immuntherapie aggressiver Lymphome wird im Rahmen der Deut-

schen Studiengruppe Hochmaligne Lymphome DSHNHL (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe), deren Leitungsgremium B. Glaß, L. Trümper, G.Wulf angehören, wahrgenommen. Diese Studiengruppe ist derzeit eine der weltweit aktivsten Lymphomstudiengruppen. Seit August 2007 ist die Abteilung Hämatologie und Onkologie Studienzentrum der multizentrischen internationalen ACT-2 Studie zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen älterer Patienten, die durch das BMBF gefördert wird. Im Rahmen der EBMT (European Bone Marrow Transplantation Network) werden Stammzelltransplantationsstudien mit autologen und allogenen Stammzellen bei malignen Lymphomen entworfen und durchgeführt. 2008 wurde unter der Leitung von Prof. Trümper das Göttinger Comprehensive Cancer Center (G-CCC) gegründet, mit dem Ziel die interdisziplinäre translationale und klinische Forschung zu fördern, die Ausbildung von Forschern und Ärzten zu verbessern und die Betreuung und Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen im Großraum Göttingen/Kassel zu optimieren. Einem großen Anteil an Patient soll somit die Möglichkeit gegeben werden an Studien mit innovativen Therapiekonzepten teilnehmen zu können.

#### 4. Clinical Trials in Oncology

The treatment of patients with cancer is usually performed within the framework of clinical trials – for scientific reasons as well as for reasons of quality control. The conduction of these trials is regulated by the rules of GCP – good clinical practice – and the Declaration of Helsinki. The Department of Haematology and Oncology has established an active clinical trial unit which conducts, designs and participates in numerous trials of phases I-III. A special focus is placed on trials in malignant lymphoma, bronchial carcinoma and myelodysplastic syndromes (MDS). In lymphoma, B.Glaß, L.Trümper and G.Wulf are members of the Steering Committee of the German High Grade NHL Trial Group, one of the most active trial groups in this disease worldwide. In close cooperation with the EBMT, Prof. G. Wulf and Prof. Glaß coordinates trials in autologous and allogeneic stem cell transplants in lymphoma. Since August 2007 the trial office of the international multicentre ACT-2 Trial for elderly patients with peripheral T-cell Lymphomas is located in our Department. In 2008 the Comprehensive Cancer Center Göttingen, headed by L.Trümper, was founded to foster translational and clinical science, to optimize the education of scientists and clinicians, to improve the treatment of patients with malignant diseases and to offer innovative clinical trials to as many patients as possible. The IFS, a local SMO/CRO organization established in 2004, promotes the efficient organization of clinical trials in accordance with the EU and national guidelines.

In MDS Prof. Haase is co-chairman of the German MDS-registry which coordinates several clinical trials in low- and high-risk MDS.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Prof. Dr. med. Claudia Binder

Prof. Dr. med. Gerald.Wulf

Prof. Dr. med. Detlef Haase

OÄ Dr. med. Karin Hohloch (IKO)

OÄ Dr. med. Sylke Schüttrumpf

OA Dr. med. Wolfram Jung

Dr. med. Florian Zettl

#### Kooperationen Cooperations

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non Hodgkin Lymphome DSHNHL, Göttingen, Hamburg, Homburg

MMML Verbund Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen der Deutschen Krebshilfe BMBF Kompetenznetz Maligne Lymphome,

AML-Studiengruppe, Ulm

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, DSMM, Würzburg

GLSG Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome

DCLLSG Deutsche Studiengruppe chronische lymphatische Leukämie

DACH Deutsch-österreichisch-schweizer MDS-Studiengruppe

BMBFKompetenznetz Leukämien

Deutsches MDS Register

BMBFKompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“

European leukemia Net (ELN)

EBMT-G (European Bone Marrow Transplantation Group)

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Stammzelltransplantation

AIO Arbeitsgruppe Lungenkarzinom u.a. multizentrische Studiengruppen

#### Drittmittelförderung Funding

BMBF, Kompetenznetze in der Medizin (s. oben)

Industrieförderung für eigene Studien durch AMGEN Germany, AstraZeneca, Bayer Schering, Hoffman La Roche, , Novartis, Orthobiotech u.a.

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008 ;9(2):105-16.

Trümper L, Zwick C, Ziepert M, Hohloch K, Schmits R, Mohren M, Liersch R, Bentz M, Graeven U, Wruck U, Hoffmann M, Metzner B, Hasenclever D, Loeffler M, Pfreundschuh M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens. *Ann Oncol.* 2008;19(3):538-44.

Pfreundschuh M, Zwick C, Zeynalova S, Dührsen U, Pflüger KH, Vrieling T, Mesters R, Mergenthaler HG, Einsele H, Bentz M, Lengfelder E, Trümper L, Rube C, Schmitz N, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2008;19(3):545-52.

Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Ludwig WD, Dörken B, Freund M, Huber C, Ganser A, Trümper L, Forstpointner R, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas--results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2007 ;18(1):136-42.

Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trümper L, Reiser M, Wandt H, Lengfelder E, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer.* 2006 ;107(5):1014-22

## Anhang Appendix

### Habilitationen

Bäsecke J, Leukämogenetische Relevanz AML-assoziiertes gebetischer Aberrationen. Habilitation Göttingen 2008.

### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

#### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Dr. med. Simon Modlich (2006) Thema: „Untersuchung zur Expression des ABC-Transporters ABCA3 in leukämischen Blasten der akuten myeloischen Leukämie“

Dr. med. Peer Scharnberg (2008) Thema: „Reverse-Transkription-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis von Parathormon-ähnlichem Protein (PTHrP) sowie Immunzytologie von Zytokeratin 18 (CK 18) zur Detektion disseminierter Tumorzellen im peripheren Blut und Knochenmark von Patientinnen mit Mammakarzinom“

Berger L, Dr. med., Untersuchungen zur Häufigkeit einer Translokation (9;22)(p24;q11) bei Patienten mit AML, ALL und CML. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Bleckmann A, Dr. med., Struktur-Aktivitäts-Relationen kleiner Moleküle am Beispiel von Epithilon und mGluR5-Modulatoren. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Corsham S, Dr. med., Expression des ABC-Transporters ABCA3 in Zellen der physiologischen Hämatopoese und in maligne transformierten lymphatischen Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Cremer E, Dr. med., DNS-Reparatur und Stimulierbarkeit durch G-CSF: Untersuchungen zweier potenzieller Pathomechanismen bei myelodysplastischen Syndromen und akuter myeloischer Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Günther S, Dr. med., Identifikation Discoidin-Domänen-Rezeptor-1-abhängig regulierter Gene in SCID-Maustumoren. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Jung H, Dr. med., Wirkung einer Amifostin-Langzeittherapie auf Hämatopoese und Krankheitsverlauf bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) (eine klinische Phase-III-Studie). Dissertation Universität Göttingen 2008.

Matern J, Dr. med., Vergleich der Wirkung zweier Infusionschemata von Desmopressin auf die Normalisierung des in-vitro-Blutungsvolumens von mit Acetylsalicylsäure vorbehandelten Probanden. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Scharnberg P, Dr. med., Reverse-Transkription-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis von Parathormon-ähnlichem Protein (PTHrP) sowie Immunzytologie von Zytokeratin 18 (CK 18) zur Detektion disseminierter Tumorzellen im peripheren Blut und Knochenmark von Patientinnen mit. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Lütkeimer U, Dr. med., Untersuchung zur Inzidenz von D835-Punktmutationen des FLT3-Rezeptors bei akuten myeloischen Leukämien des Kindes- und Erwachsenenalters und Vergleich von konventioneller PCR und EcoRV-Verdau mit Schmelzkurvenbestimmung durch Real Time Light-Cycler™ PCR. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Munke L, Dr. med., Inzidenz und klinische Relevanz der FLT3-Internal Tandem Duplication (ITD) bei Kindern mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML). Dissertation Universität Göttingen 2007.

Gogowski G, Dr. med., Studien zur Etablierung eines Zellkulturmodells für die niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kintrup T, Dr. med., Die Bedeutung des Oberflächenmoleküls CD38 bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kroll A, Dr. med., Minimale Resterkrankung bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen: quantitativer Nachweis klonspezifischer DNA-Sequenzen mittels Real-Time-PCR. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Raab K, Dr. med., Genetische Instabilität peripherer Lymphozyten bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Saue S, Dr. med., Identifikation von Spleißvarianten des Discoidin-Domänen-Rezeptors 1. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schulze M, Dr. med., Toxizität und Effektivität von Plattax bei unterschiedlichen Tumoren. Dissertation Universität Göttingen 2006.

### Biologische Dissertationen Doctorate Theses (Dr. rer. nat.)

Dipl. biol. Dr. Jeannine Missbach-Güntner (2007), Thema: „Neue Funktionen von Discoidin-Domänen-Rezeptoren in der Tumourprogression und in der Organentwicklung bei Mäusen“

Dipl. biol. Dr. Marta Zientkowska (2007), Thema: „Evaluierung des ADEPT-Konzeptes zur Behandlung von Tumoren mittels bildgebender Verfahren“

Dipl. Biochem. Dr. Diana Pinkert (2007) Thema: „Funktionelle Analysen deregulierter Signalwege transformierter B Lymphozyten - das Epstein-Barr Virus Onkogen LMP1.“

Dipl. biol. Dr. Nils Schoof (2008)Thema: Onkogenomische Aspekte Zytokin-assoziiertes Signaltransduktion

Kube D, Schoof N, Dr. rer. nat., Onkogenomische Aspekte Zytokin-assoziiertes Signaltransduktion. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Piesche M, Dr. rer. nat., Identifikation und immunologische Charakterisierung von MHC-Klasse-II-Peptidepitopen in humanen Leukämie- und Lymphom-assoziierten Antigenen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

### Diplom-, Master- und Bachelorarbeiten

#### Diploma, Master M.sc. and Bachelor B.sc.

Dipl.Biol. Melanie Albrecht (2007), Thema: „Analyse der putativen Funktion des ABC Transporters A3 für die Imatinib Resistenz in CML Zellen“

M. sc. Alexandra Schrader (2008) Thema: "Identification of oncogenic pathway signatures in malignant Lymphoma"

B.sc. Jennifer Theiss (2007)Thema:Einfluss von SOCS- (Suppressor of Cytokine Signalling) Proteinen auf das Zytokinansprechen von Lymphomzellen

B.sc. Lena Schmid (2008)Thema:Charakterisierung der Expression von Elementen des Wnt-Signalwegs in Lymphomen

Herz C, Dipl.-Biol., Kooperation des intrazellulären ABC-Transporters A3 Kooperationen des intrazellulären ABC-Transporters A3 mit plasmamembranären Transportern in der Entwicklung eines Multidrogenresistenzphänotyps (MDR) eines Multidrogenresistenzphänotyps (MDR). Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Panse M, Dipl.-Biol., Analyse der putativen Funktion des ABC Transporters A3 für die Imatinib-Resistenz in CML-Zellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Mathejczyk J (2008) In vivo monitoring of angiogenesis in tumour models by flat-panel volume computed tomography and near-infrared optical imaging. Universität Göttingen, MSc.

### Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

Prof. J. Brockmöller u. Prof. D. Kube (GRK1034) Int. Workshop Pharmakogenomik und Onkologie 2006

Prof. F. Alves und Dr. J. Wessels, IGLD Tagung 2006 in Göttingen, Teil Imaging, 30.03. - 01.04.2006 in Göttingen

Prof. F. Alves und Dr. J. Wessels, IGLD Tagung 2007 in Göttingen, Teil Imaging, 15.03. - 17.03.2007, Ulm

Prof. L. Trümper (MMML/DSHNHL) Lymphoma-2007 Göttingen

Prof. F. Alves und Dr. J. Wessels, 3<sup>rd</sup> Göttingen Meeting on Molecular & Optical Imaging, 23. - 24.05.2008, Bad Sooden Allendorf

Prof. F. Alves, Prof. M. Bendeck (Kanada), PD Dr. F. Kiefer, Collagen receptors in development and disease, 19. - 20.04. 2008, Kloster Seeon

Prof. Dr. D. Haase, Prof. U. Germing "1<sup>st</sup> ELN Workshop Genetics of MDS", 13. - 14. 9. 2005, Universität Düsseldorf

Prof. Dr. D. Haase, 2nd ELN Workshop „Genetics of MDS“ 6.- 7. 9. 2006, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. D. Haase, Prof. Dr. C. Fonatsch „3<sup>rd</sup> ELN Workshop "Genetics of MDS", Universität Wien, 26. - 27. 9. 2007

Prof. Dr. D. Haase, 21. Tumorzytogenetische Arbeitstagung, 22. - 24. Mai 2008, Landhotel Am Rothenberg,

Uslar-Volprieausen

### Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Dr. med. T. Pukrop Vincenz-Czerny Preis, DGHO 2006

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

#### L. Trümper

Gewähltes Mitglied Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Leiter der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Onkologie der DGHO und AIO, Vorstandsmitglied, Bezirksärztekammer Südniedersachsen, Mitglied Engerer Vorstand Kompetenznetz Maligne Lymphome

Vorstandsmitglied Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Lymphome DSHNHL, Active Corresponding member of AACR, ASCO, ASH, DGHO, DAG-KBT

#### F. Alves

Deutsche Gesellschaft f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie/ Onkologie e.V., Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Gentherapie, Interdisziplinäre Gruppe für Labor und Durchflusszytometrie

Interdisziplinäres Netzwerk Molekulare Bildgebung, Netzwerk Imaging Göttingen

#### F. Griesinger

Corresponding Member American Society of Clinical Oncology und der American Society of Hematology

Mitglied der Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Innere Medizin (AIO), International Association for the Study of Lung Cancer, Mitglied der Leitgruppe Lungenkarzinom der AIO

#### D. Haase

Mitglied des Expertengremiums für Zytogenetik im Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, European Hematology Association (EHA), Myelodysplastic Syndromes Foundation, International Cytogenetics Working Group“ der MDS Foundation, IPSS Working group of the MDS Foundation

#### D. Kube

Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Molekularbiologie und Biochemie, Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Gesellschaft für Virologie und der Signal Transduction Society, European Association Cancer Research

### Universitäre Gremien University Boards

#### F. Alves

Mitglied der Tierschutzkommission der Med. Fakultät der Universität Göttingen

Mitglied der Forschungskommission der Med. Fakultät der Universität Göttingen

Teilnahme am Mentorinnen Programm der Med. Fakultät der Universität Göttingen, Frauenförderung

Mitglied Berufungskommissionen

#### C. Binder

Mitglied Berufungskommissionen

Mitglied Ombudsgremium der Medizinischen Fakultät

Deputy Direktor des Göttingen Comprehensive Cancer Center

#### D. Kube

Mitglied Berufungskommissionen

Studien- und Prüfungskommission PhD-Studiengang Molekulare Medizin

#### T. Pukrop

Mitglied Studienkommission der Medizinischen Fakultät

Mitglied Ausschuss klinischer Lehre der Medizinischen Fakultät

Mitglied der Forschungskommission der Georg August Universität

#### L. Trümper

Gew. Mitglied des Senats, 2003-2005, 2005-2007

Mitglied Habilitationskommission

Mitglied Studienkommission

Sprecher, Ausschuss Klinische Lehre

Sprecher, Gerätekommission der Medizinischen Fakultät

Sprecher, Zentrum Innere Medizin

Vertreter des Vorstandssprechers und Prodekan, Medizinische Fakultät

Mitglied und Sprecher von Berufungskommissionen sowie Sprecher der Kommission für Entwicklungs- und Finanzplanung

### Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

#### L. Trümper

Gutachter DFG, Leukemia Research Fund, Wilhelm-Sander-Stiftung, Deutsche Krebshilfe u.a.

#### C. Binder

Gutachter DFG

#### G. Wulf

Deutsche Krebshilfe u.a.

#### D. Haase

Gutachter Leukemia Research Fund, Wilhelm-Sander-Stiftung, Deutsche Krebshilfe

### Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Das Transportprotein ABCA3:

Subzelluläre Lokalisation und Analyse der funktionellen Bedeutung für die Apoptose“ (Björn Chapuy)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Hemmung der SHP-1 zur Unterstützung der anti-Tumor-Aktivität von NK-Zellen“ (Andrea Borgerding)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Untersuchung der funktionellen Relevanz von MLL5 bei Patienten mit MDS und Monosomie 7/Deletion 7q“ (Julie Schanz)

Startförderung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Rolle des Tumorzell-eigenen und des Stromalen Endothelinsystems für die cerebrale Metastasierung solider Tumoren“ (Tobias Pukrop)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Chemotherapieresistenz bei Bronchialkarzinom: Funktionelle Bedeutung der Expression des intrazellulären ABCA3 Transporters in Kooperation mit weiteren ABC-Transportern, insbesondere bei MRP1“ (Tobias Overbeck)

Rückkehrförderung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Funktionelle Charakterisierung des CD40-Signalweges in diffus grosszelligen B-Zell-Lymphomen unter Einsatz von „Nested Effects“ Modellen“ (Christian Robbel)

### Herausgebertätigkeit Editorial Work

#### L. Trümper

Editorial Board Annals of Hematology, Onkologie; Herausgeber Medizinische Klinik

#### J. Bäsecke

Mitglied des Editorial Boards von Leukemia (Nature Publishing Group)

#### D. Kube

Mitglied des Editorial Boards von Genes and Immunity (Nature Publishing Group)

### Multizentrische Studien Multicenter Studies

Derzeit sind insgesamt 49 klinische Studien, zumeist nationale Multizenterstudien im Universitätsmedizin Göttingen registriert und in der Abteilung aktiviert, in Kooperation mit dem IfS aktiv, teils mit Sponsorship nach AMG

Mitglieder der Abteilung sind PI (national und international) in Studien der Phasen II und III

### Stipendiaten/Stipendiantinnen Scholarship Holders

PD Dr. Roland Schroers, Max-Eder Nachwuchsgruppe der Deutschen Krebshilfe, 2003-2006

Dr. Torsten Hagemann, DFG Ausbildungsstipendium (ICRF London), 2003-2006

Dr. Christian Steidl, DFG Ausbildungsstipendium (BCCA Vancouver), 2006-2008

Dipl. Biol. Nils Schoof GRK1034 2005-2008

M.sc. Alexandra Schrader GRK1034 2008

M.sc. Alexandra Schrader UICC-fellow 2008

Dr. Björn Chapuy Ausbildungsstipendium Dana Farber Inst Harvard Med Center Boston

### Firmenkooperationen Industrial Cooperations

AMGEN GmbH, München

Roche Pharma/Forschung GmbH, Penzberg und Grenzach

Aventis Strassbourg, France

Essex Pharma, München

Genzyme Pharma

Bayer-Schering AG, Berlin

G.E. Healthcare, Niskayuna, NY, USA

ART Advance Research Technologies, Montreal, Canada

The Medicines Company GmbH, vormals Curacyte, Leipzig

Squarix, Marl

VisEn Medical, Niederlande

Celgene GmbH, München

Novartis GmbH, Nürnberg

### Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

#### Specialised Research Equipment

Leitung der Wiss Serviceeinheit Cell Selection

(Triple Laser ARIA II, dual laser FACSvantage SE, FACScan, FACS-Calibur mit HTS-loader, MACS, Nukleofektor, Palm Microdissection)

DNA sequencer, cell culture and molecular biology equipment

ELI-Spot Reader

Volume Computer Tomographie und eXplore optix (HBFG Antrag) in Kooperation mit Abt. Diag. Radiologie (Geräte sind dort aufgestellt).