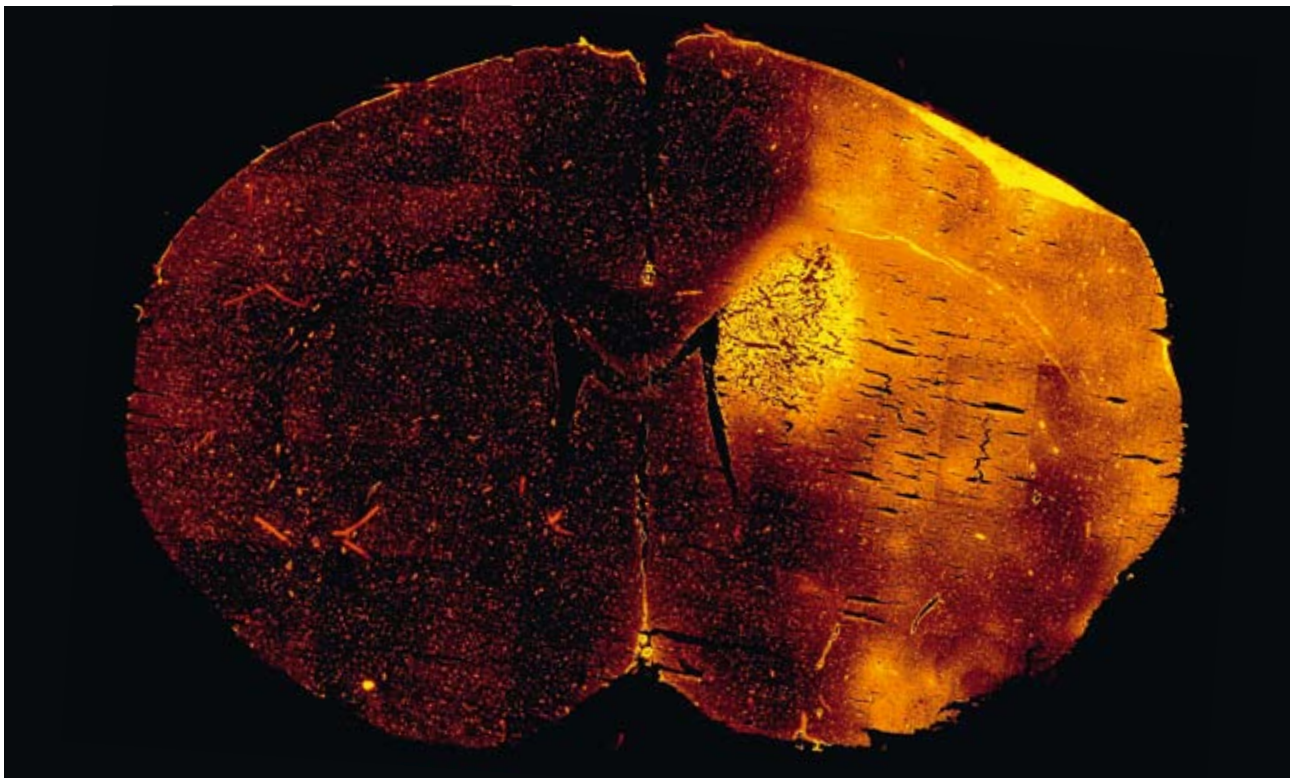


Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin - Abteilung Pädiatrie I
mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Centre for Child and Adolescent Health - Department of Pediatrics I
with Focus on Haematology and Oncology



Erhöhter Durchtritt von RB200-markiertem gamma-Globulin in ein Gliom tragendes Rattenhirn 15 min nach Öffnung der Blut-Hirn-Schranke mittels Hexyldiglycerin (rechte Hemisphäre)
Increased passage of RB200-coupled gamma-globulin into a glioma bearing rat brain 15 min after opening the blood-brain-barrier with hexyldiglycerol (right hemisphere)

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Molekularbiologische Grundlagen der Onkologie
- ▷ Neuroonkologie
- ▷ Pädiatrische Hämatologie

- ▷ Oncologic biomolecular basic research
 - ▷ Neurooncology
 - ▷ Pediatric haematology
-



Abteilungsleiter Head of Department

Prof. Dr. med. Max Lakomek

Kontaktinformationen Contact

Abteilung Pädiatrie I
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6200, Fax +49-551 / 39-6231
 lakomek@med.uni-goettingen.de
 www.paediatrie1.med.uni-goettingen.de/

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Lakomek, Max	Prof. Dr. med.	lakomek@med.uni-goettingen.de	39-6201
Erdlenbruch, Bernhard (bis 06/2006)	PD Dr. med.	erdlenbr@med.uni-goettingen.de	-
Kugler, Wilfried (bis 09/2008)	PD Dr. rer. nat.	wkugler@med.uni-goettingen.de	-
Söling, Ariane (seit 04/2007)	PD Dr. med.	asoeling@med.uni-goettingen.de	39-6285
Wilting, Jörg (bis 03/2007)	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	Joerg.Wilting@med.uni-goettingen.de	-

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Becker, Jürgen (bis 07/2007)	Dr. rer. nat.	juergen.becker@med.uni-goettingen.de	-
Kietz, Silke	Dr. med.	silke.kietz@med.uni-goettingen.de	39-6221
Kollmar, Nina, geb. Jendreyko (seit 04/2006)	Dr. med.	nina.jendreyko@med.uni-goettingen.de	39-13655
Pavlakovic, Helena	Dr. med.	helena.pavlakovic@med.uni-goettingen.de	-
Schweigerer, Lothar (bis 09/2006)	Prof. Dr. med.	lothar.schweigerer@med.uni-goettingen.de	-
Vockerodt, Martina (teilzeitbeschäftigt)	Dr. rer. nat.	mvocker@gwdg.de	-

EINLEITUNG

In der Abteilung Pädiatrie I werden Grundlagen für neue Therapieoptionen zur Behandlung von kindlichen Tumoren untersucht. Die Aufklärung molekularbiologischer Grundlagen in der Onkologie ist ein Forschungsschwerpunkt der Abteilung. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems stellen die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter dar und die Prognose ist weiterhin schlecht. Die Neuroonkologie ist ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschung. Grundlagenwissenschaftler und klinisch tätige Pädiater arbeiten dabei zusammen mit dem Ziel, die Molekularmechanismen maligner Erkrankungen des Kindesalters zu entschlüsseln und die gewonnenen Erkenntnisse umzusetzen.

Störungen der Hämatopoese (insbesondere Anämien und Immundefekte) und der Gefäße (insbesondere Hämangiome und Gefäßmalformationen) repräsentieren einen weiteren Schwerpunkt der Abteilung. Der Bereich der Diagnostik angeborener hämatologischer Erkrankungen, wie z. B. der Anämien bei Enzym- und Membrandefekten der Erythrozyten erhält Anfragen und Überweisungen aus ganz Deutschland. An dem klinisch-hämatologisch orientierten EU-Projekt (Public Health) für angeborene und erworbene seltene Anämien ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anaemias) war die Abteilung von 2003 – 2008 beteiligt.

PREFACE

In the Department of Paediatrics I the basics of novel therapeutic options for the treatment of cancer in childhood are investigated. The oncologic biomolecular basic research is one of the research foci. Primary tumours of the central nervous system are the largest group of solid malignancies in childhood and adolescence and prognosis is still poor. For that reason the neurooncology is another research focus of our department. Basic researchers take advantage of molecular mechanisms for their experimental treatments of brain tumors.

Defects in haematopoiesis (anaemias, immune mediated diseases and leukaemia) and of vessels (especially haemangioma, vascular malformations and tumor vascularisation) represent another focus of the department. The field of diagnostics of congenital haemic diseases, e.g. anaemia with enzyme- and membrane defects of erythrocytes exhibits, receives enquiries and referrals from all over Germany. The department was involved in the clinically-haemic orientated EU-project (Public Health) for congenital and rare acquired anaemias ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anaemias) from 2003-2008.

1. Molekularbiologische Grundlagen der Onkologie

Integrine

Angiogenese (Neubildung von Gefäßen) und Integrine spielen eine zentrale Rolle bei Tumorwachstum und Metastasierung. Wissen-

schaftliches Ziel eines Projektes ist es, bifunktionelle, tetravalente Intradiabodies für den phänotypischen Knockout der Integrine $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, und $\alpha5\beta1$ herzustellen. Dazu selektieren wir mittels Phage-Display spezifische und hochaffine Antikörper gegen die Integrine $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, und $\alpha5\beta1$, um dann mittels single-chain Antikörper Fragmenten (scFv) bispezifische und tetravalente Intradiabodies zu klonieren. Intradiabodies können gezielt die Funktion eines Proteins ausschalten. Mit Hilfe dieser Intradiabody-Konstrukte, die im endoplasmatischen Retikulum (ER) zurückgehalten werden, soll die Funktion der Integrine $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, und $\alpha5\beta1$ einzeln, simultan und in verschiedenen Kombinationen gehemmt werden. Dadurch sollen Einblicke in die Funktion sowie Erkenntnisse über die physiologische und pathologische Relevanz dieser Integrine in der Angiogenese gewonnen werden. Intradiabodies sind herkömmlichen scFv Intrabodies bezüglich Halbwertszeit, Dauer des funktionellen Knockouts, sowie der Möglichkeit des „double targeting“ überlegen. Außerdem erlauben sie in einem fortwährenden Prozess die regulatorischen Mechanismen der Zelle zu beobachten und zu analysieren, ohne die artifizielle Situation eines klassischen Knockouts, da das natürliche Gleichgewicht der Zelle nicht gestört wird. So sollten wissenschaftliche Aussagen bezüglich Funktion, Relevanz und Interaktion der Integrine $\alpha\beta5$, $\alpha\beta3$, und $\alpha5\beta1$ (Integrin crosstalk) möglich sein, und die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Integrin Knockout Mäusen und den Ergebnissen die mit Integrinhemmenden Antikörpern erzielt wurden, geklärt werden können. Diskrepanz ist, dass Antikörper gegen $\alpha\beta3$ und $\alpha\beta5$ die Angiogenese blockieren, während hingegen Knockout Mäuse ($\beta3$ -, $\beta3/\beta5$ -) eine verstärkte Angiogenese und Tumorwachstum zeigten. Um die Funktion/Interaktion der Integrine während der Angiogenese in vivo beurteilen zu können, werden die generierten und charakterisierten Intradiabodies an verschiedenen Tumormodellen auch umfassend in vivo evaluiert werden.

Lymphome

Ein weiteres zentrales Thema sind molekulare Untersuchungen die zur Aufklärung der Mechanismen der B-Zell-Transformation beitragen sollen. B-Zell-Lymphome entstehen in der Regel aus Keimzentrum B-Zellen. Die bisherigen Erkenntnisse über die Entstehung dieser Lymphome leiten sich zum größten Teil von Forschungsarbeiten ab, bei denen mit Tumorzelllinien oder Mausmodellen gearbeitet wurde.

Wir haben eine Technik entwickelt, die es uns ermöglicht, potentielle Onkogene in gesunden Keimzentrum B-Zellen zu exprimieren und Genexpressionsprofile zu erstellen und damit transkriptionelle Veränderungen zu erfassen, die sehr kurzfristig nach Einbringen des entsprechenden Gens erfolgen.

Das Epstein-Barr-Virus wird häufig in den Tumorzellen verschiedener B-Zell-Lymphome nachgewiesen und als wichtiger Faktor bei der Entstehung dieser Tumoren angesehen. Wir konnten zeigen, dass die Expression des latenten Epstein-Barr-Virus Onkoproteins LMP1 in gesunden Zellen zu einer signifikanten Veränderung im Genexpressionsprofil führt, welches dem Profil des klassischen Hodgkin Lymphoms (cHL) ähnelt. Die Expression von LMP1 ist unter anderem mit einer verringerten Ausprägung von B-zellspezifischen

Genen assoziiert und mit einer vermehrten Expression von Genen, die durch den NF- κ B Signalweg positiv beeinflusst werden. Dieser Signalweg ist beim cHL konstitutiv aktiv; der Verlust der B-Zell-Identität ist ein klassisches Merkmal der Hodgkin Reed Sternberg Zellen. Wir gehen daher davon aus, dass das EBV Protein LMP1 eine entscheidende Rolle bei der Initiierung des cHL hat. Derzeit untersuchen wir die Wirkung weiterer EBV Proteine sowie einiger Zielgene, die durch EBV Proteine reguliert werden. Diese Arbeiten führen wir in Kooperation mit dem *Institute for Cancer Studies* der Universität Birmingham durch.

In einem weiteren Projekt untersuchen wir in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung Hämatologie & Onkologie die Wirkung des MYC Onkogens in Keimzentrum-B-Zellen. Die deregulierte MYC Expression ist ein Charakteristikum verschiedener Non Hodgkin Lymphome (NHL), wie zum Beispiel dem Burkitt Lymphom (BL) und dem diffus großzelligen B-Zell- Lymphom (DLBCL). Wir wollen die Frage beantworten, welchen Einfluss eine vermehrte MYC Expression auf B-Zellen des Keimzentrums hat und ob diese Expression ausreicht, um einen Tumorphänotyp zu erzeugen.

1. Oncologic biomolecular basic research

Integrins

Angiogenesis and integrins play a central role in tumour growth and metastasis. Research goal of one project is the generation of bifunctional, tetravalent intradiabodies against the integrins avb3, a5b1 and avb5 to achieve a phenotypic knockout. Specific, high-affinity Fab antibodies against avb3, a5b1 and avb5 are selected via phage-display. From those scFv is generated to construct bispecific and tetravalent intradiabodies. Intradiabodies can knockout selectively the function of a protein. Intradiabodies are expressed in the endoplasmatic reticulum (ER) to ablate the functions of the integrins avb3, a5b1 and avb5 separately, simultaneously and in different combinations. This should help to verify the role and determine the physiological and pathological relevance of those integrins during tumour angiogenesis. Intradiabodies are more effective than scFv intrabodies regarding half-life, duration of the functional knockout and the possible double-targeting. In addition they allow to constantly analyse the regulatory mechanism of the cell, without disturbing the natural equilibrium of the cell because they do not create an artificial situation as in classical knockout mice. Therefore scientific conclusions regarding the function, the relevance and the interaction between the integrins avb3, a5b1 and avb5 (integrin crosstalk) should be possible. Antibodies against avb3 and avb5 are clinically used to block angiogenesis, whereas it was demonstrated recently that b3-, b3/b5- knockout mice show enhanced angiogenesis and tumour growth. The generated intradiabodies should help to clear this scientific bias. To evaluate the function and interaction of the integrins during angiogenesis in vivo mouse studies will also be performed.

Lymphomas

Another focus of our research is to analyse the molecular mechanisms of B cell transformation. The majority of B cell lymphomas are derived from germinal centre B cells. Most of the findings about the development of B cell lymphomas come from studies in tumour cell lines or mouse models. We have developed a technique that enables us to express potential oncogenes in untransformed germinal centre B cells and to establish gene expression profiles to monitor transcriptional changes shortly after the expression of the gene of interest.

The Epstein Barr virus is frequently found in tumour cells of several B cell lymphomas and is seen as a major factor for the development of these tumours. We have demonstrated that expression of the latent Epstein Barr virus oncoprotein LMP1 leads to significant gene expression changes in untransformed cells that resemble the gene expression profile of classical Hodgkin lymphoma (cHL). LMP1 expression is associated with a reduced expression of B cell specific genes and an enhanced expression of genes that are positively regulated by the NF- κ B signalling pathway. The activity of this pathway is constitutive in cHL; the loss of B cell identity is a hallmark of Hodgkin Reed Sternberg cells. Thus, we conclude that the EBV protein LMP1 plays a significant role in the initiation of cHL. Currently we are investigating the effects of other EBV proteins and effects of EBV cellular target genes. These studies are performed in collaboration with the *Institute for Cancer Studies* at the University of Birmingham .

In collaboration with the Department of Haematology and Oncology we are currently investigating the effects of the MYC oncogene in germinal centre B cells. Deregulated MYC expression is a hallmark of Non Hodgkin lymphomas (NHL), including Burkitt lymphoma (BL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). We seek to answer the question of what effects an enhanced MYC expression in germinal centre B cells has and whether this expression is sufficient to induce a tumour phenotype.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Jürgen Becker

Dr. Nina Kollmar

Dr. Martina Vockerodt

Kooperationen Cooperations

Prof. Carlos Barbas III, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

Prof. D. Kube, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Universität Göttingen

Prof. P. Murray, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, UK

Drittmittelförderung Funding

Deutsche Krebshilfe, MML2, Differentielle Genexpression in „Silencing Assays“ und funktionelle Analyse der so genannten „MYC-Lawine“ in primären humanen Keimzentrums B Lymphozyten 2006 -2009

DFG, Sachbeihilfe, 2007-2010

Nationales Genomforschungsnetz 2 - Genomnetz Krebs: Neuroblastom - Mechanismen der Differenzierung und Evaluierung neuer Substanzen, 2004-2006 (PD Dr. Witt, Prof. Schweigerer)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Becker J, Erdlenbruch B, Noskova I, Schramm A, Aumailley M, Schorderer DF, Schweigerer L (2006) Keratopithelin suppresses the progression of experimental human neuroblastomas. *Cancer Res.* 66(10): 5314-21.

Dutton A, Woodman CB, Chukwuma MB, Last JI, Wei W, Vockerodt M, Baumforth KR, Flavell JR,

Rowe M, Taylor AM, Young LS, Murray PG (2007) Bmi-1 is induced by the Epstein-Barr virus oncogene LMP1 and regulates the expression of viral target genes in Hodgkin lymphoma cells. *Blood* 109(6): 2597-603.N.

Jendreyko, M. Popkov, C. Rader and C. F. Barbas III (2005) Phenotypic knockout of VEGF-R2 and Tie-2 with an intradiabody reduces tumor growth and angiogenesis in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102: 8293-8298.

N. Jendreyko, M. Popkov, R. R. Beerli, J. Chung, D. B. McGavern, C. Rader and C. F. Barbas III (2003) Intradiabodies: Bispecific, tetravalent antibodies for the simultaneous functional knockout of two cell surface receptors. *J. Biol. Chem.* 278: 47812-47819.

Jendreyko N, Rader C, Barbas III CF, Gaedicke G (2006) Simultaneous, phenotypic knockout of VEGF-R2 and Tie-2 with an intradiabody enhances antiangiogenic effects in vivo. *Klin Padiatr.* 218(3): 143-51.

Mikhail Popkov, Nina Jendreyko, Dorian B. McGavern, Christoph Rader, and Carlos F. Barbas III (2005) targeting tumor angiogenesis with adenovirus-delivered anti-Tie-2 intrabody. *Cancer Res* 65: 972-981.

Schain F, Tryselius Y, Sjöberg J, Porwit A, Backman L, Malec M, Xu D, Vockerodt M, Baumforth KR, Wei W, Murray PG, Björkholm M, Claesson HE (2008) Evidence for a pathophysiological role of cysteinyl leukotrienes in classical Hodgkin lymphoma. *International Journal of Cancer*; 123(10): 2285-93.

Vockerodt M. Epstein Barr virus latent membrane protein 1. *Encyclopedia of Cancer* 2008; 2nd edition

Vockerodt M, Morgan S, Kuo M, Wei W, Chukwuma M, Arrand J, Kube D, Gordon J, Young L, Woodman C, Murray P (2008) The Epstein-Barr virus oncoprotein, latent membrane protein-1, reprograms germinal centre B cells towards a Hodgkin's Reed-Sternberg-like phenotype. *Journal of Pathology* 216: 83-92.

2. Neuroonkologie

Die Gruppe maligner Hirntumoren repräsentiert die häufigste Entität solider Malignome des Kindesalters. Die Prognose ist weiterhin schlecht, da chirurgische Maßnahmen aufgrund vitaler Gefährdung nicht radikal sein können und die Penetration von Chemotherapeutika in das zentrale Nervensystem aufgrund der Blut-Hirn-Schranke unzureichend ist. Oft entwickelt sich zudem eine Therapieresistenz. Zur Verbesserung der Therapie von Hirntumoren, z.B. Gliomen, verfolgen wir mehrere Strategien:

- ▷ Mittels intraarterieller Applikation kurzkettiger Alkylglycerine gelang uns in experimentellen Tiersystemen die Öffnung der Blut-Hirnschranke und damit die intrazerebrale Penetration pharmakologisch wirksamer Substanzen. Auch potentiell zur Gliomtherapie nutzbare Antikörper können mit Hilfe der Alkylglycerine die Blut-Hirnschranke überwinden. Gute Steuerbarkeit und geringe Nebenwirkungsraten lassen auf die zukünftige klinische Nutzung dieses Ansatzes hoffen. Durch Kopplung fluoreszierender Farbstoffe verfolgen wir den Verbleib der Globuline *in vivo* mittels *molecular imaging*.
- ▷ Wir konnten Erucylphosphocholin als neues tumorsupprimierendes Molekül identifizieren, welches die Bluthirnschranke überwindet, gegen konventionelle Chemotherapeutika resistente Tumorzelllinien effektiv supprimiert und kaum Nebenwirkungen besitzt. Wir identifizieren gegenwärtig den Wirkmechanismus und untersuchen insbesondere die durch Erucylphosphocholin modulierten Signaltransduktionswege und Apoptosemechanismen.
- ▷ Glioblastomzellen sezernieren viele Zytokine, darunter *Transforming-growth-factor beta* (TGF-β). Dieser ist unter Anderem für die

unzureichende Immunantwort auf den Tumor mitverantwortlich. Auch auf in den Tumor einwandernde Makrophagen nimmt TGF-β Einfluß. In unseren *in vivo*-Versuchen mit immunkompetenten Mäusen wachsen subkutan implantierte murine Gliomzellen unter Behandlung mit einem TGF-β inhibierenden Antikörper nicht an. Im Gegensatz dazu führt die Antikörperbehandlung subkutan implantierter Gliome in immundefizienten Mäusen, im Vergleich zu Kontrollen, zu größeren Tumoren.

- ▷ Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Semaphorin-3F (s3f), das zu den Klasse-3-Semaphorinen zählt, die Tumorgefäßentwicklung hemmt. Ferner gibt es erste Hinweise, dass Neuropiline, die Rezeptoren der Klasse-3 Semaphorine, bei der Entwicklung und der Progression maligner Hirntumoren eine Rolle spielen. Wesentliches Ziel unseres Forschungsvorhabens ist es daher, die antiangiogenen und antitumorösen Wirkungen von Klasse-3-Semaphorinen bei Hirntumorzelllinien in Mausmodellen *in vivo* zu untersuchen. Dazu werden Semaphorin überexprimierende Gliomzelllinien verwendet, die durch lentivirale Transfektion hergestellt wurden.
- ▷ Die für die DNA-Replikation essentiellen „minichromosome maintenance“ Proteine MCM2-7 spielen eine zentrale Rolle bei der Zellteilung. Ihre Überexpression in zahlreichen Tumoren ist mit einer schlechten Prognose gekoppelt. MCM-Proteine stellen daher universelle Zielstrukturen für eine therapeutische Intervention bei Krebserkrankungen dar. Wir arbeiten an Strategien, die Expression dieser Proteine in malignen Gliomzellen gezielt zu unterdrücken, um dadurch das ungezügeltere Wachstum dieser Zellen zu verhindern.
- ▷ In einem weiteren Projekt untersuchen wir die Wirksamkeit neu konstruierter onkolytischer Herpesviren gegenüber bösartigen Hirntumoren. Dazu wird unter Anderem das moderne Bildgebungsverfahren des *in vivo* Biolumineszenz-Imaging eingesetzt.

2. Neurooncology

Brain tumours constitute the largest group of solid malignancies in childhood. Prognosis is still poor as surgical approaches cannot be radical due to vital threat and penetration of chemotherapeutic drugs is insufficient due to the blood-brain barrier. Additionally, the tumours often develop a therapy resistance. To improve clinical outcome in tumours of the central nervous system, e.g. gliomas, we have developed several strategies:

- ▷ Via intra-arterial administration of short chain alkyl glycerols, we succeeded in opening the blood-brain barrier in animal models, permitting the intracerebral penetration of pharmacologically active drugs. The alkylglycerol-mediated increase in drug delivery to the CNS could be modulated effectively and no adverse side effects were observed, suggesting the future clinical applicability of this approach. Fluorescence –coupled globulins are used to visualize their fate *in vivo* with molecular imaging.

- ▷ We identified erucylphosphocholine as a novel anti-neoplastic drug, which crosses the blood-brain barrier, is effective against tumour cell lines resistant to conventional cytostatic drugs and has few side effects. We are currently investigating its molecular mechanisms of action with a focus on signal transduction pathways and apoptotic mechanisms.
- ▷ Glioblastoma cell lines produce the cytokine *transforming-growth-factor beta* (TGF- β) which is, among others, responsible for the immune surveillance of the tumour. In our experiments using immune competent mice, subcutaneous implanted gliomas did not grow under treatment with a TGF- β inhibiting antibody. In contrast to this the antibody-treatment of subcutaneous gliomas in immune deficient mice led to increased size of the tumours compared to controls.
- ▷ Recently, it has been shown that semaphorin-3F (s3f), a class 3 semaphorin, inhibits tumour vascular development. There are also some hints that neuropilins, the receptors of class-3 semaphorins play a role in development and progression of malignant brain tumours. The aim of our research is therefore, to investigate the anti-angiogenic and anti-tumour effects of class-3 semaphorins in human glioma cell lines in vitro as well as in nude mice in vivo. For that, semaphorin overexpressing cells produced through lentiviral transfection are used.
- ▷ Minichromosome maintenance proteins MCM 2-7 play a pivotal role in regulating DNA replication. They are only weakly expressed in terminally differentiated normal tissues, while upregulation of these proteins in several cancers, including glioma, has been shown to be associated with a poor prognosis. We are interested in evaluating the effects of MCM3 gene suppression by RNA interference (RNAi) in malignant glioma. Effects are analyzed in cell culture with different human glioma cell lines as well as in vivo in mice using the highly sensitive bioluminescence imaging technique.
- ▷ We also examined newly constructed oncolytic herpes simplex viruses as a tool for oncolytic therapy of brain tumours and for non-invasive imaging of viral replication and oncolysis.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. Bernhard Erdlenbruch

Dr. Silke Kietz

PD Dr. Wilfried Kugler

Prof. Dr. Max Lakomek

PD Dr. Ariane Söling

Kooperationen Cooperations

PD Dr. Frauke Alves, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Bruce Branchini, University of Connecticut, U.S.A.

Dr. Maria Deli, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Ungarn

Christian Dullin, Diagnostische Radiologie, Universität Göttingen

Prof. Hansjörg Eibl, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Gert Fricker, Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Heidelberg

Prof. Moshe Gavish, Dr. Leo Veenman, Technion, Haifa, Israel

Prof. Martin Messerle, Institut für Virologie, MH Hannover

Prof. Gera Neufeld, Technion, Haifa, Israel

PD Dr. Walter Schulz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Helge Taubert, Zahnklinik, Martin-Luther-Universität Halle

Prof. Hartwig Wolburg, Institut für Pathologie, Universität Tübingen

Drittmittelförderung Funding

Genzyme Corporation, Forschungsförderung zum Projekt "BBB opening with alkylglycerols to increase drug delivery to the CNS", 2005-2008

Nieders. Vorab der VolkswagenStiftung, "The role of the ANT2 isoform of the adenine nucleotide transporter for the apoptotic effects of antitumorigenic agents: An siRNA knockdown study", 2005-2008

Kröner-Fresenius-Stiftung, 2006-2008

Deutsche Krebshilfe, 2006-2010

Nieders. Vorab der VolkswagenStiftung, "Examination of the effects of Class-3 Semaphorins on the development and progression of brain tumors", 2008-2010

DFG, Reisebeihilfe zum deutsch/ungarischen Projekt (Arbeitsgruppe Maria Deli) "Niosomes and short-chain alkylglycerols, novel opportunities for targeted drug delivery to the brain", 2007-2009

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Erdlenbruch B, Kugler W, Schinkhof C, Neurath H, Eibl H, Lakomek M (2005) Blood-brain barrier opening with alkylglycerols: Biodistribution of 1-O-pentylglycerol after intravenous and intracarotid administration in rats. *J Drug Target.* 13(3): 143-50.

Glaß M, Söling A, Messerle M (2008) Tumor-specific activity of cellular regulatory elements is down-regulated upon insertion into the Herpes simplex virus genome. *J Neurovirol* 14:522-535.

Kugler W, Veenman L, Shandalov Y, Leschiner S, Spanier I, Lakomek M, Gavish M (2008) Ligands of the mitochondrial 18 kDa translocator protein attenuate apoptosis of human glioblastoma cells exposed to erucylphosphocholine. *Cell Oncol.* 30(5): 435-50.

Lemeshko VV, Kugler W (2007) Synergistic inhibition of mitochondrial respiration by anticancer agent erucylphosphocholine and cyclosporin A. *J Biol Chem.* 282(52): 37303-7.

Rainov NG, Söling A, Heidecke V (2006) Novel therapies for malignant gliomas: a local affair? *Neurosurg Focus.* 20(4): E9.

Söling A, Plugge EM, Schmitz M, Weigle B, Jacob R, Illert J, Holzhausen HJ, Rainov NG (2007) Autoantibodies to the inhibitor of apoptosis protein survivin in patients with brain tumors. *Int J Oncol* 30: 123-128.

Strik HM, Hülpert P, Erdlenbruch B, Meier J, Kowalewski A, Hemmerlein B, Gold R, Bähr M (2006) Models of monocytic invasion into glioma cell aggregates. *Anticancer Res.* 26(2A): 865-71.

Warth A, Mittelbronn M, Hülpert P, Erdlenbruch B, Wolburg H (2007) Expression of the water channel protein aquaporin-9 in malignant brain tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 15(2): 193-8.

3. Pädiatrische Hämatologie

Hämatopoetisches System

Die Abteilung betreut eines der bundesweit größten Klientel an Patienten mit genetisch-determinierten Störungen der Hämatopoese, darunter Patienten mit β -Thalassämie und Erythrozytenmembran- und enzymdefekten (als Folge von Genmutationen von Ankyrin, Spektrin, Glucose-6-Phosphat-Isomerase, Pyruvat-Kinase, Triosephosphat-Isomerase und Diaphorase). Die Pathogenese der Krankheiten ist unklar und therapeutische Ansätze sind symptomatisch und oft wenig effektiv. Ziel unserer Arbeiten ist erstens ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und zweitens die Entwicklung innovativer, an den molekularen Ursachen orientierter Therapiekonzepte. Die Arbeiten werden in Kooperation mit innerdeutschen Partnern und im europaweiten Verbund durchgeführt.

Vaskuläres System

Die Mechanismen der normalen Blut- und Lymphgefäßentwicklung sind kaum definiert. Hämangioblasten differenzieren sich in An-

gioblasten, in unreife Gefäßnetze und schließlich in funktionelle Blutgefäße. Diese Prozesse sind Ergebnis eines präzisen Zusammenspiels gefäßspezifischer Mediatoren und ihrer Rezeptoren, darunter Mitglieder des Ephrin-Signaltransduktionssystems. Sie instruieren die Differenzierung unreifer Endothelien in Venolen oder Arteriolen. Wird das System tierexperimentell gestört (z.B. durch Ausschalten des Liganden Ephrin-B2 oder des entsprechenden Rezeptors Eph-B4), so resultieren Blutgefäßmalformationen mit Aufhebung der venös-arteriellen Grenzen und Spezifizierung. Ob Störungen des Ephrin-Signaltransduktionssystems an Gefäßmalformationen des Kindesalters beteiligt sind, ist bislang unklar. Wir konnten erstmals das Expressionsmuster von Ephrin-B2/Eph-B4 im venösen und arteriellen System des Menschen zeigen. Lymphgefäße entwickeln sich erst später aus unreifen venösen Gefäßen oder eigenen Vorläuferzellen. Der Homeobox-Transkriptionsfaktor Prox-1 ist daran essentiell beteiligt. Entsprechend findet man ihn selektiv in Lymphgefäßen exprimiert. Auch die molekulare Pathogenese von Lymphgefäßmalformationen ist wenig untersucht. Möglicherweise spielen Alterationen von Prox-1 eine wichtige Rolle, denn das Ausschalten („Knockout“) von Prox-1 ist im homozygoten Tier letal, im heterozygoten Tier mit fehlender Lymphgefäßentwicklung und intestinaler Lymphansammlung assoziiert. In Präparaten humaner Lymphgefäßmalformationen möchten wir die Prox-1 cDNA sequenzieren und nach möglichen Mutationen durchsuchen.

3. Pediatric haematology

Haematopoietic system

Within Germany our department attends one of the largest groups of clients with genetically determined diseases, including β -thalassemia and defects of erythrocyte membranes and enzymes (consequent to mutations of the ankyrin, spektrin, glucose-6-phosphate isomerase, pyruvate kinase, triosephosphate isomerase und diaphorase genes). The pathogenesis of these diseases remains unclear and therapeutic approaches are symptomatic and often ineffective. Main aim of our research work is firstly to better understand their pathophysiology, and secondly to develop novel therapeutic concepts targeting the molecular disease causes. Our work is carried out in collaboration with partners within Germany or other European countries.

Vascular system

The mechanisms of normal blood and lymph vessel development are ill-defined. Haemangioblasts differentiate into angioblasts, immature vascular networks and eventually into functional blood vessels. These processes are the result of a precise interplay of vessel-specific mediators and their receptors, including members of the ephrin signal transduction system. They instruct the differentiation of immature endothelium into venoles and arterioles. Experimental disruption of the system in animals (for example, by “knock-out” of the ligand ephrin-B2 or the respective receptor, Eph-B4) results in blood vessel malformations, with a loss of the venous-arterial

boundaries and specification. Whether alterations of the ephrin signal transduction system are responsible for vascular malformations in childhood remains unclear. We have recently found the expression pattern of ephrin-B2 / Eph-B4 in the human arteriovenous system. Lymph vessels develop somewhat later from immature venous vessels or separate precursor cells. The homeobox gene Prox-1 is thereby involved in an essential manner. As a consequence, it is selectively expressed in lymph vessels. The molecular pathogenesis of lymphatic malformations is seldom investigated. Alterations of Prox-1 may be causally involved as homozygous or heterozygous Prox-1 “knock-out” animals die in utero or lack lymphatic development and suffer from intestinal lymph accumulation. In human preparations of lymphatic vessel malformations, we try to sequence and screen Prox-1 for possible mutations.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Nina Kollmar

Prof. Max Lakomek

Dr. Helena Pavlakovic

Prof. Lothar Schweigerer

Prof. Jörg Wilting

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Kari Alitalo, Molecular Cancer Biology Laboratory, Biomedicum of the University of Helsinki, Finland

Dr. Lothar Germeroth, IBA-Technologies, Göttingen

Dr. Jens Harborth, Arbeitsgruppe kombinatorische Biochemie, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen

Dr. Jörg Hoheisel, Arbeitsgruppe für funktionelle Genomanalyse, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Prof. Dr. Rüdiger Klein, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried

Dr. Hilary Muirhead, University of Bristol, UK

Prof. Dr. Stanislav I. Tomarev, Laboratory of Molecular and Development Biology, National Eye Institute, National Institute of Health, Bethesda, USA

Prof. Dr. Joan Luis Vives-Corrons, Hospital Clinic i provincial de Barcelona, Spanien

Prof. Dr. Alberto Zanella, IRCCS Ospedale Maggiore, Mailand, Italien

Drittmittelförderung Funding

ENERCA II (European Network for Rare Congenital Anaemias), Project #2004110, 2005-2008

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Ebenebe CU, Diehl S, Bartnick K, Dörge H, Becker J, Schweigerer L, Wilting J (2007) Three reactive compartments in venous malformations. *Thromb Haemost.* 97(5): 763-73.

Wilting J, Buttler K, Rössler J, Norgall S, Schweigerer L, Weich HA, Papoutsi M (2007) Embryonic development and malformation of lymphatic vessels. *Novartis Found Symp.* 283: 220-7; discussion 227-9, 238-41.

Norgall S, Papoutsi M, Rössler J, Schweigerer L, Wilting J, Weich HA (2007) Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas. *BMC Cancer.* 7: 105.

Wilting J, Buttler K, Rössler J, Norgall S, Schweigerer L, Weich HA, Papoutsi M (2007) Embryonic development and malformation of lymphatic vessels. *Novartis Found Symp.* 283: 220-7; discussion 227-9, 238-41.

Wilting J, Buttler K, Schulte I, Papoutsi M, Schweigerer L, Männer J (2007) The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart. *Dev Biol.* 305(2): 451-9.

Buttler K, Kreyling A, von Kaisenberg CS, Schweigerer L, Gale N, Papoutsi M, Wilting J (2006) Mesenchymal cells with leukocyte and lymphendothelial characteristics in murine embryos. *Dev Dyn.* 235(6): 1554-62.

Wilting J, Becker J (2006) Two endothelial cell lines derived from the somite. *Anat Embryol* 211 Suppl 1: 57-63.

Anhang Appendix

Habilitationen

Kugler W, PD Dr. rer. nat., Untersuchungen zum molekularen Wirkmechanismus von Erucylphosphocholin als Prototyp einer neuen Klasse potentieller Antitumormittel bei malignen Hirntumoren. Habilitation Universität Göttingen 2006.

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

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

Ertle F, Dr. med., Valproinsäure sensibilisiert Neuroblastomzellen für eine zytotoxische T-Zell-Lyse. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Rönz F, Dr. med., Untersuchungen zur Wirksamkeit von 1-O-Pentylglycerin sowie 2-O-Hexyldiglycerin zusammen mit Cisplatin oder Carboplatin am C6- bzw. RG2-Gliom-Modell der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Kölling A, Dr. med., Mikrokolorimetrische Bestimmung der Wärmeabgabe des Blutes bei Frühgeborenenanämie und homozygoter β -Thalassämie. Dissertation Universität Göttingen 2009.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Dr. rer. nat. Sonja Volland; Die Bedeutung von Stanniocalcin 2 im Neuroblastom, Universität Göttingen, 2008

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

24./25.02.2006, Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuroonkologie“, Göttingen (PD Dr. B. Erdlenbruch/Dr. W. Kugler/Prof. M.Lakomek)

25./26.01.2007, FALK Research Workshop: Morphogenesis and Cancerogenesis of the Liver. Göttingen, (Prof. J. Wilting)

09./10.03.2007, Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuroonkologie“, Oldenburg (PD Dr. B. Erdlenbruch/Dr. W. Kugler/Prof. M.Lakomek)

08./09.03.2008, Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Experimentelle Neuroonkologie“, Bonn (PD Dr. B. Erdlenbruch/Dr. W. Kugler/Prof. M.Lakomek)

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

2006: 1. Posterpreis auf der 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Genterapie, Düsseldorf, 12.-14.7.2006, für „Müther N, Caysa H, Sodeik B, Söling A, Messerle M (2006) Evaluation of the therapeutic effect of oncolytic Herpes simplex viruses by bioluminescence imaging“. (A. Söling)

2007: GlaxoSmithKline foundation, travel grant to attend the Keystone Symposium in Banff (Canada) (M. Vockerodt)

2007: Karl Musshoff price for best abstract at the 7th international symposium on Hodgkin lymphoma "The EBV-Encoded Latent Membrane Protein-1 Imposes On Normal Human Germinal Center B Cells, A Hodgkin/Reed-Sternberg-Like Gene Expression Signature" (M. Vockerodt)

Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant

Prof. M. Lakomek/ PD Dr. W. Kugler:

Haematologica /The Hematology Journal

International Journal of Cancer

Biochemical Pharmacology

Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents

European Journal of Pediatrics

Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, Mailand

PD Dr. A. Söling:

Gutachtertätigkeit für Australisches Förderprogramm (ein Gutachten)

Reviewer für diverse Zeitschriften, ca. 5 Artikel von 2006-2008

Prof. J. Wilting:

Cell and Tissue Research

The American Journal of Pathology

Development

Proceedings of the National Academy of Sciences, USA

Wellcome Trust, UK

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. Carlos Barbas III, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

Prof. Dr. Bruce Branchini, University of Connecticut, U.S.A

Dr. Maria Deli, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Ungarn

Prof. Dr. Moshe Gavish, Dr. Leo Veenman, Technion, Haifa, Israel

Prof. P. Murray, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, UK

Prof. Dr. Gera Neufeld, Technion, Haifa, Israel

EU-Projekte European Research Projects

ENERCA II (European Network for Rare Congenital Anaemias), Project #2004110, 2005-2008

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Studienleitung außerhalb Göttingens External Study Supervision

Teilnahme an allen kinderonkologischen Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) als Studienzentrum

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Genzyme Corporation, Boston, USA

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialised Research Equipment

Real-time PCR Gerät (Taqman)

In vivo Imaging Gerät „Optix™“ (in Kooperation mit anderen Abteilungen)