

## Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. med. Lorenz Trümper**

W2-Professur | W2-Professorship

**Prof. Dr. med. Bertram Glaß**

## Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

<b>Schwach, Gerhild</b>	Prof. Dr. rer.nat.	gschwach@gwdg.de	39-6991
<b>Binder, Claudia</b>	Prof. Dr. med.	cbinder@med.uni-goettingen.de	39-8535
<b>Alves, Frauke</b>	PD Dr. med.	falves@gwdg.de	39-6399
<b>Glaß, Bertram</b>	Prof. Dr. med.	b.glass@med.uni-goettingen.de	39-6669
<b>Haase, Detlef</b>	PD Dr. med.	haemonk@gwdg.de	39-8535
<b>Griesinger, Frank</b>	Prof. Dr. med.	fgriesi@gwdg.de	39-6303
<b>Kube, Dieter</b>	PD Dr. rer. nat.	dkube@gwdg.de	39-5307
<b>Schroers, Roland</b> (Nachwuchsgruppenleiter)	PD Dr. med.	R.Schroers@medizin.uni-goettingen.de	39-8535
<b>Wulf, Gerald</b>	JProf. PD Dr. med.	gwulf@med.uni-goettingen.de	39-8535
<b>Trümper, Lorenz</b>	Prof. Dr. med.	ltruempe@gwdg.de	39-8534

## Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

<b>Bäsecke, Jörg</b>	Dr. med.	jbaesec@gwdg.de	39-8535
<b>Vehmeyer, Katalina</b>	Dr. med.	haemonk@gwdg.de	39-8535
<b>Jung, Wolfram</b>	Dr. med.	wolfram.jung@med.uni-goettingen.de	39-8535
<b>Henke, Ralf</b>	Dr. med.	r.henke@med.uni-goettingen.de	-

### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Tumorinvasion und Metastasierung
- ▶ Biologie hämatologischer Neoplasien
- ▶ Zelluläre Therapie und Stammzellen
- ▶ Klinische Studien in der Onkologie

### Research Foci

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

## Einleitung

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 Systemes, bei den epithelialen Tumoren insbesondere bei Bronchialkarzinomen, Pankreas- und Mammakarzinomen als Modellsystemen. Für diese grundlagenbezogenen Untersuchungen werden in Kooperation mit den anderen Abteilungen des Bereiches Humanmedizin wie auch der Universität und der Max-Planck-Institute innovative Verfahren der Transkriptom- und Proteomanalyse eingesetzt. Zur präklinischen Evaluierung neuer Therapiekonzepte für solide Tumoren wurden neue bildgebende Verfahren etabliert. Zur Übertragung der Ergebnisse in die klinische Anwendung ist eine aktive klinische Studieneinheit in Kooperation mit dem von der Universitätsmedizin und der Abteilung gegründeten IfS gGmbH (Institut für klinische Studien) geschaffen worden, die Studien der Phasen I-III nach den Kriterien der Guten Klinischen Praxis GCP durchführt bzw. die Teilnahme an internationalen Studien begleitet.

## Preface

The scientific focus of the Department of Haematology and Oncology lies in 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, and 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 (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 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.

In der AG Alves wurden orthotope SCID-Mausmodelle für das Pankreas-Adenokarzinom, das Mammakarzinommodell und das nicht kleinzellige Lungenkarzinom etabliert. Sie ermöglichen die in vivo-Analyse der Eigenschaften humaner Tumorzellen bzgl. Proliferation, Adhäsion und Invasion sowie der Beeinflussung dieser Mechanismen durch präklinische Therapeutika wie z.B. eine selektive Tumortherapie im Rahmen der Antibody-Directed-Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT) sowie MMP-Inhibitoren. Die AG Binder beschäftigt sich mit Interaktionen zwischen neoplastischen und benignen Stromazellen, speziell Makrophagen (Mø), und ihrer Bedeutung für die Tumorprogression. In einem humanen Kokultur-Modell konnte sie zeigen, dass die Kokultivierung von Mø mit schwach invasiven Mamma-Karzinom-Zelllinien deren Invasivität deutlich steigert. Dies beruht auf einer TNF $\alpha$ -abhängigen Induktion von Matrix-Metalloproteasen in Mø. Wesentlich für diesen Effekt ist Wnt 5a, ein Mitglied der in die Regulation von Proliferation und Differenzierung involvierten Wnt-Genfamilie. Die Tatsache, dass die Expression von Wnt 5a auch in Mø in primären Mamma-Karzinomen und an der Invasionsfront von Lymphknoten-Metastasen nachgewiesen werden konnte, spricht für die biologische Bedeutung dieser Befunde, die 2006 in PNAS publiziert wurden. Die AG Henke untersucht den Effekt des Pleiotrophins, eines sezernierten Wachtumsfaktors, 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, neoangiogenetische und andere Effekte vermittelt.

Um Tumorwachstum und –ausbreitung wie auch den Einfluß von target drugs auf diese Prozesse in tumortragenden Tiermodellen schnell, repetitiv und nicht-invasiv darzustellen, verwenden wir in Zusammenarbeit mit GE Healthcare neue hochauflösende bildgebende Verfahren: die Volumen-Computertomographie (VCT), die die präzise Darstellung von anatomischen Strukturen in vivo innerhalb kürzester Untersuchungszeiten und zu beliebig vielen Zeitpunkten erlaubt und die optische Bildgebung, das eXplore Optix™ System, das fluoreszenz-markierte Substanzen oder Antikörper im Tier im Zeitverlauf nachweist. Diese Systeme werden integraler Bestandteil der small animal imaging facility der Fakultät.

## 1. Tumour Invasion and Metastasis

This research focus concerns 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 respective, 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.

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, and to study the influence of pre-clinical therapeutic compounds, such as MMP-inhibitors or an Antibody-Directed-Enzyme Prodrug Therapy on these mechanisms.

The team of Prof. C. Binder investigates interactions between tumour and stromal cells, especially macrophages, and their role in tumour progression. In a human co-culture model, that the team has demonstrated that co-culture of macrophages with weakly invasive breast cancer cells enhances invasiveness. This was due to TNF- $\alpha$ -dependent upregulation of matrix metalloproteases in the macrophages. Wnt 5a, a member of the Wnt gene family, involved in the regulation of proliferation and differentiation, is critical for this effect. The fact that expression of Wnt 5a was detectable also in macrophages in primary breast cancers as well as at the invasive front of lymph node metastases, underlines the biological significance of these findings that were published in PNAS in 2006.

The team of Dr. R. Henke investigates the effect of Pleiotrophins, a secreted growth-hormone, on stroma cells with focus on tumour cell invasion. It has been illustrated (A. Wellstein, Georgetown University, Washington DC, USA), that Pleiotrophin does cause antiapoptotic, neoangiogenic and other effects – mediated by a specific receptor: anaplastic lymphoma kinase.

Novel functional imaging tools utilizing these animal models and targeted therapies are evaluated in close cooperation with GE healthcare within the functional imaging facility of the faculty.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Frauke Alves

Prof. Dr. med. Claudia Binder

Dr. med. R. Henke

#### Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Dr. H. Augustin, DKFZ Heidelberg

Prof. Dr. S. Rosewicz, Dr. A. Scholz, Abteilung Gastroenterologie, Med. Klinik, Charité Berlin

Prof. Dr. M. Steinhoff, Abteilung Dermatologie, Universität Münster

Dr. J. Hoffmann, Schering Ag, Berlin

Dr. H.-W. Krell, Roche Pharma GmbH, Penzberg

G.E. Healthcare, Niskayuna, NY, USA

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, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. W. Engel, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. S. Kimmina, Zentrale Tierexperimentelle Einrichtungen, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. R. Dressel, Abteilung Immunogenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. L. Füzesi, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Radzun, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. K. Schäfer, Abteilung Kardiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Neumann, Abteilung Dermatologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

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

Prof. Dr. Doris Wedlich, Zoologisches Institut, Universität Karlsruhe

Prof. Dr. Michael Kühl, Abteilung Biochemie, Universität Ulm

Prof. Dr. Anton Wellstein, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA

Prof. Fran Balkwill, Imperial Cancer Research Foundation, London, UK

Prof. Dr. A. Einspanier, Abteilung Veterinärmedizin, Universität Leipzig

#### Drittmittelförderung | Funding

Leidenberger-Müller-Stiftung (C. Binder), „Einfluss des Hormons Relaxin auf tumorumgebendes Stroma und Tumorzell-Dissemination“, 2002–2003

Deutsche Krebshilfe, Funktionelle Analyse von DDR1 und DDR2 bei der Tumorumgebung und Metastasierung 10/97-10/99, Verlängert .bis 3/2003

DFG; SFB 416, Chemische und biologische Synthese und Transformation von Naturstoffen und Naturstoff-Analoga, Design und Synthese von Derivaten des Antibiotikums CC-1065 für eine selektive Krebstherapie, Projekt A2, gemeinsam mit Prof. L.F. Tietze, Org. Chemie, Göttingen 1/2003-12/2005

MPG-Tandemprojekt: Funktionelle Bedeutung des Ether-a-go-go Kaliumkanals in der Tumorigenese und Tumorumgebung (gemeinsam mit Prof. W. Stühmer) 2005–2008

Deutsche Krebshilfe (R. Henke), ALK/PTN und MMP vermittelte Invasivität und Einfluss von Antikörpern, 07/2005–06/2007

#### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2002, Funktionelle Bedeutung des Discoidin Domain Rezeptors DDR1b, und seiner Tyrosinkinase-defizienten Isoform, DDR1d, bei Tumorentstehung und Tumorumgebung von Mammakarzinomen, 2001-2003.

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Molekulare Mechanismen von Tumorumgebung und Metastasierung und deren therapeutische Beeinflussung, F. Alves, 10/2004–9/2005.

Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Bedeutung des Hormons Relaxin für die Metastasierung von Mamma-Karzinomen“, C. Binder, 10/04–03/05.

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, Die Rolle des Wnt-Signalweges für die Invasivität von Mamma-Karzinomen“, Dr. T. Pukrop, 2003–2005.

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, ALK/PTN und MMP vermittelte Invasivität und Einfluss von Antikörpern, R. Henke, 01/2006–12/2006.

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Leister I., Manegold S., Schuler P., Alves F., Becker H., Füzesi L., Markus P.M. (2003) "Effect of laparotomy and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on tumor growth of human colon carcinoma and expression pattern of tumor-associated proteins in the SCID mouse." INT J COLORECTAL DIS 18: 508-513.

Marten K., Alves F., Feuerstein T., Funke M., Engelke C., Tietze L.F., Nebendahl K., Trümper L., Jakob C., Grabbe E. (2003) "Multislice spiral computed tomography of an orthotopic severe combined immunodeficient mouse model for lung adenocarcinoma." J EXP ANIM SCI 42: 181-191.

Von Marschall Z., Scholz A., Stacker S.A., Achen M.G., Jackson D.G., Alves F., Schirmer M., Haberey M., Thierauch K.H., Wiedenmann B., Rosewicz S. (2005) "Vascular endothelial growth factor-D induces lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in models of ductal pancreatic cancer." INT J ONCOL 27: 669-679.

Hagemann Th, Binder C, Binder L, Pukrop T, Trümper L, Grimshaw MJ: Expression of endothelins and their receptors promotes an invasive phenotype of breast tumor cells but is insufficient to induce invasion in benign cells. DNA AND CELL BIOLOGY (2005), 11: 766-776.

Hagemann Th, Wilson J, Kulbe H, Charles K, Pukrop T, Klemm F, Leinster A, Binder C, Balkwill FR: Co-culture of macrophages with tumor cells causes TNF $\alpha$ -dependent activation of c-Jun and NF- $\kappa$ B in the malignant cells. J IMMUNOL (2005), 175: 1197-1205.

Hagemann Th, Robinson SC, Schulz M, Trümper L, Balkwill FR, Binder C: Enhanced invasiveness of breast cancer cell lines upon co-cultivation with macrophages is due to TNF- $\alpha$ -dependent upregulation of matrix metalloproteases. CARCINOGENESIS (2004), 25: 1543–1549.

C. Binder, A. Simon, L. Binder, Th. Hagemann, M. Schulz, G. Emons, L. Trümper, A. Einspanier. Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *BREAST CANCER RES TREAT* (2004), 87: 157-166.

Grimshaw MJ, Hagemann Th, Ayhan A, Gillett CE, Binder C, Balkwill FR. A role for endothelin-2 and its receptors in breast tumor cell invasion. *CANCER RES* 64: 2461-2468 (2004).

## 2. Biologie hämatologische 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 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 MMML ist im Juni 2006 im *New England Journal of Medicine* publiziert worden. In der zweiten Förderperiode ist der Aufbau einer nationalen Tumor- und Nukleinsäurebank vorgesehen, die in Göttingen angesiedelt sein wird.

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 Deregulation von Signalwegen beim Burkitt und Hodgkin Lymphom untersucht. Im Rahmen des DFG-Graduiertenkolleges „Onkologische Pharmakogenomik“ -1034 wird der klinisch-prognostische Wert polymorpher Elemente bei Zytokinen und entsprechender Rezeptoren, sowie von Elementen des Jak/STAT Signalweges bei malignen Erkrankungen untersucht und deren funktioneller Hintergrund im Zusammenwirken mit den Arbeiten zur Signaltransduktion 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 therapieinduzierter 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 coordinates 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.

Within the lymphoma group, we are analysing 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 cytokine, cytokine receptor genes and elements of the Jak/STAT signalling cascade in malignancies, also in the context of their functional relevance bringing together the knowledge obtained in the 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 1043 (Pharmacogenomics in Oncology) has been initiated.

**Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders**

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

Dr. med. Wolfram Jung

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

PD Dr. med. Detlef Haase

Dr. med. Jörg Bäsecke

Prof. Dr. Lorenz Trümper

**Kooperationen | Cooperations**

Prof. G. Gallagher, PhD, University of Medicine and Dentistry of 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, GSF München

Dr. J.-C. Renauld, Ludwig Institute for Cancer Research, Brussels, Belgium

Dr. C. Münz, Rockefeller Univ. New-York USA

R. Hassan, National Institute of Cancer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

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

Prof. S. Wesselborg, Institut für Mikrobiologie, Eberhard Karls-Universität Tübingen

Prof. Dr. R. Parwaresch +, Institut für Hämatopathologie, Christian Albrechts Universität Kiel

Dr. B. Skinnider, British Columbia Cancer Research Center BCCA, Vancouver, B.C., USA

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, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Leszek Wojnowski, Abteilung Pharmakologie, Mainz

PD Dr. rer. nat. Thomas Schulz, Abteilung Arbeits- und Sozialmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Stefan Bohlander, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen (aktuelle Adresse: Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU, Großhadern, München)

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

PD Dr. med. Martin Dreyling, Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU, Großhadern, München

Dr. med. Susanne Schnittger, Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU, Großhadern, München

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. M. Dworzak, St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

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

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

Prof. Dr. R. Panzer-Grümayer, St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

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

**Drittmittelförderung | Funding**

Deutsche Krebshilfe, 70-2405-Kn2, „Molekulargenetische Diagnostik bei malignen Lymphomen“, 1998-2003

Deutsche Krebshilfe: Mechanismen maligner Lymphome (MMML), Verbundkoordinator 2003-09/2006

Wilhelm-Sander-Stiftung, „Führt die Infektion menschlicher B Lymphozyten mit dem Epstein-Barr Virus zu einer Induktion von Interleukin-10 in Abhängigkeit von definierten DNA-Sequenzvariationen innerhalb des Interleukin-10 Genlokus?“, 11/2001-10/2003

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

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

Hector-Stiftung, Sekundärleukämien nach Mammakarzinomen 2001-2005

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

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

Hectorstiftung, Nachweis molekular- und zytogenetischer Alterationen nach myeloablativer Chemotherapie bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zur diagnostischen Früherkennung therapie-assoziiierter hämatologischer Neoplasien (Kooperation mit der DSNHL), bis 12/05

BMBF Griesinger-Haase, Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2000-2005

BMBF Griesinger, Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie, 1999-2004

BMBF Haase, Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien, 2000-2005

Hector Stiftung Haase-Schulz, Sekundärleukämien nach Mammakarzinom, 2001-2004

Carreras Stiftung, Bäsecke, AML-1-ETO in der Leukämogenese, 2000-2003

**Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding**

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Die Bedeutung defekter DNA-Reparatursysteme für die Entstehung komplexer Chromosomenanomalien bei Myelodysplastischen Syndromen und Akuten Myeloischen Leukämien, Dr. Steidl.

**Ausgewählte Publikationen | Selected Publications**

Bäsecke J, Schwieger M, Griesinger F, Schiedlmeier B, Wulf G, Trümper L, Stocking C. (2005) AML1/ETO promotes the maintenance of early hematopoietic progenitors in NOD/SCID mice but does not abrogate their lineage specific differentiation. LEUK LYMPHOMA 46: 265-272.

Griesinger F, Hennig H, Hillmer F, Podleschny M, Steffens R, Pies A, Wormann B, Haase D, Bohlander SK.(2005) A BCR-JAK2 fusion gene as the result of a t(9;22)(p24;q11.2) translocation in a patient with a clinically typical chronic myeloid leukemia. GENES CHROMOSOMES CANCER, 44: 329-33.

Holtick U, Vockerodt M, Pinkert D, Schoof N, Stürzenhufecker B, Kussebi N, Lauber K, Wesselborg S, Löffler D, Horn F, Trümper L, Kube D, (2005) STAT3 is essential for Hodgkin lymphoma cell proliferation and is a target of tyrothostin AG17 which confers sensitization for apoptosis LEUKEMIA, 19: 936-44.

Steidl U, Schroeder T, Steidl C, Kobbe G, Graef T, Bork S, Pechtel S, Kliszewski S, Kuendgen A, Rohr U.P, Fenk R, Schroeder M, Haase D, Haas R, and Kronenwett, R. (2005). Distinct gene expression pattern of malignant hematopoietic stem and progenitor cells in Polycythemia Vera. ANN. N.Y. ACAD.SCI.1044: 1-15.

Steidl C, Steffens R, Gassmann W, Hildebrandt B, Hilgers R, Germing U, Trümper L, and Haase D. (2005) Adequate cytogenetic examination in myelodysplastic syndromes: analysis of 529 patients. LEUK RES, 29: 987-93.

Paludan C, Schmid D, Landthaler M, Vockerodt M, Kube D, Tuschl T, Munz C (2005) Endogenous MHC Class II Processing of a Viral Nuclear Antigen After Autophagy. SCIENCE, 307: 593-597.

Vockerodt M, D Pinkert, S Smola-Hess, A Michels, RM Ransohoff, H Tesch and D Kube (2005) The Epstein Barr Virus oncoprotein Latent Membrane Protein 1 induces expression of the chemokine IP-10: importance of mRNA half-life regulation INT J CANCER; 114: 598–605.

Kube D., M. Mörmann, J. Tomiuk, H. Rieth, T.D. Hua, P. G. Krensner, M. Vockerodt (2003) Simultaneous analysis of interleukin-10 gene microsatellites and single nucleotide polymorphisms in parallel with tumour necrosis factor and interferon-gamma short tandem repeats by fluorescence based polymerase chain reaction. GENES & IMMUNITY, 4: 459-468.

Stürzenhufecker B., T. Schlott, T. Quentin, D. Kube, W. Jung, L. Trümper (2003) High expression of spliced HDM2 in Hodgkin lymphoma cells does not interfere with p14ARF and p53 binding. Leukemia & Lymphoma, 44/9: 1587-96.

Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, Veerman AJ, Huismans DR, Munske L, Podleschny M, Hahlen K, Pieters R, Zimmermann M, Reinhardt D, Harbott J, Creutzig U, Kaspers GJ, Griesinger F (2003): FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia (AML): prognostic significance and relation to cellular drug resistance. BLOOD, 102: 2387-2394.

### 3. Zelluläre Therapie und Stammzellen

Die Arbeitsgruppen dieses Themenbereiches widmen sich Projekten auf dem Feld der Immuntherapie maligner Erkrankungen speziell der Lympho/Hämatopoese, Fragestellungen zur Anwendung von adulten und embryonalen Stammzellen, sowie der Biologie maligne transformierter Vorläuferzellen.

Die Projekte zur Immuntherapie haben die Rolle und Verwendungsmöglichkeiten natürlicher Killerzellen im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation zum Inhalt. Es werden Arbeiten in Tiermodellen (Maus), in vitro Assays mit humanen Zellen und begleitende Untersuchungen zu klinischen Stammzelltransplantationen durchgeführt.

Weitere Projekte befassen sich mit der Vakzinierung gegen Tumorzellen nach allogener Stammzelltransplantation im Tiermodell und mit der T-Helferzell-Antwort nach Vakzinierung in humanen in vitro Modellen (Max-Eder-Nachwuchsgruppe Krebshilfe, Schroers). Das Projekt zur Identifikation T-Helferzell-Antigenen befasst sich mit der Serinproteinase 3 die bei myeloischen Leukämien überexprimiert wird. Es soll in der Formulierung klinischer Phase I/II Studien münden. Die wesentlichen immunologischen Arbeitstechniken werden von der Arbeitsgruppe beherrscht und weiterentwickelt. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Anwendung von nicht-radioaktiven Techniken zur Erfassung zellulärer Immunantwort (ELISPOT, Durchflusszytometrie, Proliferationsassays) sowie der Analyse von T-Helferzellantworten (Methoden der „reversen Immunologie“).

Weiterhin werden die Möglichkeiten zur genetischen Manipulation humaner NK-Zellen mittels adenoviralen Gentransfers evaluiert („designer NK-cells“, Schroers, Wulf). Nachdem zunächst eine effiziente Transduzierbarkeit mit Fiber-modifizierten Adenoviren gezeigt worden war, werden derzeit Konstrukte getestet, die für die Regulation der NK-Zellaktivität durch regulatorische T-Zellen relevant sein können.

Auf dem Gebiet der humoralen Immuntherapie werden Konzepte getestet, die zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse von T-Zell-Lymphomen beitragen sollen. Es 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. Ziel ist es, diese Antikörper in die Therapie von T-Zell-Lymphomen einzubringen.

In der Stammzellforschung werden zwei Schwerpunkte bearbeitet, nämlich der Erkenntnisgewinn bzgl. des Progenitorzellkompartiments in Tumoren/Leukämien, und das Differenzierungspotential von Stammzellen somatischer Gewebe sowie der Keimbahn (Wulf). Nach Beschreibung von Tumorstammzellen in der side population maligner Erkrankungen erfolgen derzeit Arbeiten zur Biologie des Transportproteins ABCA3 und der Prolyliso-merase Pin1 in diesen Zellen. Zum Differenzierungspotential adulter Stammzellen erfolgen Arbeiten zu mesenchymalen Stammzellen, insbesondere aus der humanen Plazenta, mit dem Ziel des Einsatzes in der Ge-

weberegeneration, sowie zur in vitro Synthese von zellulären Blutbestandteilen aus Zellen der Keimbahn (embryonale und spermatogoniale Stammzellen).

### 3. Cellular Therapy and Stem Cells

Immunotherapy of lympho/hematopoietic 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. Experiments in murine transplantation and tumour models comprise part of this work. Assays with human NK cells and tumour target, as well as analysis of immunoreactivity after clinical transplantation, translate results into clinical practice. Essential immunological techniques are established and will be further optimised by the group. A special focus is the development of non-radioactive methods for the assessment of cellular immune activity (ELISPOT, flow cytometry, proliferation assay) and the analysis of Th responses, including the definition of relevant epitopes (“reverse immunology”).

Furthermore, we explore the prospects for genetic manipulation of human NK-cells by adenoviral gene transfer („designer NK-cells“). Having shown an efficient transduction rate of NK cells by fibre-modified adenoviral vectors, we are currently testing constructs which might be relevant for the functional regulation of NK cells by regulatory T cells.

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 armatorium against T cell lymphoma.

In the area of stem cell research, we are focussing on two issues, namely, the extension of our knowledge on the progenitor cell compartment in lymphomas and leukemias, as well as the differentiation potential of somatic stem cells including the germ line (Wulf). 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, and the prolyliso-merase Pin1 in malignant progenitor cells.

As to the differentiation potential of adult stem cells, we are engaged in projects on mesenchymal stem cells, especially from human placenta, targeting 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**

Prof. Dr. med. Bertram Glaß  
 Jun.-Prof. Dr. med. Gerald Wulf  
 PD Dr. med. Roland Schroers

**Kooperationen | Cooperations**

PD 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, Bereich Humanmedizin, 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  
 PD Dr. K. Nayernia, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen  
 Dr. K. Guan, Abteilung Kardiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen  
 Dr. Y. Hagos, Abteilung Vegetative Physiologie und Pathophysiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

**Drittmittelförderung | Funding**

Deutsche Krebshilfe, „Immuntherapie maligner Erkrankungen durch allogene Stammzelltransplantation“, 2001-2003  
 Industrieförderung durch Hoffmann La Roche, „Interaktion von Strahlung und dem anti-CD20 monoklonalen Antikörper Rituximab bei malignen B-NHL“, 2003  
 Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung, „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 Bonn, Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramm, 2003-2006

**Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding**

Nachwuchsförderung, „Subzelluläre Lokalisation von ABCA3“, Dr. Björn Chapuy, 2005-2006

**Ausgewählte Publikationen | Selected Publications**

Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, Goodell MA, Brenner MK (2005) A distinct „side population“ of cells in human tumor cells: implications for tumor biology and therapy. *CELL CYCLE* 4: 203-5.  
 Wulf GG, Sadowski B, von Bonin F, Glass B, Truemper L. (2005) Bone marrow side population (SP) cells are donor derived after allogeneic stem cell transplantation in humans. *BONE MARROW TRANSPLANT* 36(2): 179-80.  
 Hoecht-Zeisberg E, H.Kahnert, K.Guan, G.Wulf, B.Hemmerlein, T.Schlott, G.Tenderich, U.Raute-Kreinsen, Hasenfuss G (2004) Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *EUR HEART J* 25: 749-758.  
 Glass B, M.Nickelsen, P.Dreger, A.Claviez, J.Hasenkamp, G.Wulf, L.Trümper, N.Schmitz (2004). Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: The need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. *BONE MARROW TRANSPLANTATION* 34: 391-397.  
 Hirschmann-Jax C, A. E. Foster, G. G. Wulf, J. G. Nuchtern, T. W. Jax, U. Gobel, M. A. Goodell, M. K. Brenner (2004) A distinct „side population“ of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *PROC NATL ACAD SCI U S A*. 101: 14228-14233.  
 Norwood K, R.Y.Wang, C.Hirschmann-Jax, M.Andreeff, M.K.Brenner, M.A.Goodell, G.G.Wulf (2004) A in vivo propagated human acute myeloid leukemia expressing ABCA3. *LEUK RES* 28, 295-299.  
 Schroers R, Y.Hildebrandt, J.Hasenkamp, B.Glass, A.Lieber, G.Wulf, M.Piesche (2004) Gene transfer into human T lymphocytes and natural killer cells by Ad5/F35 chimeric adenoviral vectors. *EXP HEMATOL*. 32:536-546.  
 G.G.Wulf, S.Modlich, N.Inagaki, D.Reinhardt, R.Schroers, F.Griesinger, L.Trümper (2004). ABC transporter ABCA3 is expressed in acute myeloid leukemia blast cells and participates in vesicular transport. *Haematologica* 89: 1394-1395.

Wulf GG, V.Viereck, B.Hemmerlein, D.Haase, K.Vehmeyer, T.Pukrop, B.Glass, G.Emons, L.Truemper (2004) Mesengenic progenitor cells derived from human placenta. *TISS ENG* 10: 1136-47.

Brenner MK, G.G. Wulf, D.R.Rill, K.-L. Luo, Z.Me, I.Kuehnle, M.P.Brown, M.Pule, H.E.Heslop, R.A.Krance (2003) Complement-fixing CD45 monoclonal antibodies to facilitate stem cell transplantation in mouse and man. *ANN N Y ACAD SCI* 996, 80-88.

Wulf GG, K.-L. Luo, M. A. Goodell, M. K. Brenner. (2003) Anti-CD45-mediated cytoreduction to facilitate allogeneic stem cell transplantation. *BLOOD* 101, 2434-2439.

**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 neuer, 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 Fakultät 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 58 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 und Bronchialkarzinomen. Die Leitung nationaler Studien zur Hochdosis- oder Immuntherapie aggressiver Lymphome wird im Rahmen der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Lymphome DSHNHL (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe), deren Leitungsgremium B. Glaß und L. Trümper angehören, wahrgenommen. Diese Studiengruppe ist derzeit eine der weltweit aktivsten Lymphomstudiengruppen. Im Rahmen der EBMT werden Stammzelltransplantationsstudien mit autologen und allogenen Stammzellen bei malignen Lymphomen entworfen und durchgeführt. Für Patienten mit Bronchialkarzinom werden für alle Stadien eigene und internationale Studien angeboten. F. Griesinger ist Mitglied der gewählten Leitgruppe der AIO Arbeitsgruppe Lunge und ist Leiter der klinischen Prüfung mehrerer nationaler und internationaler Studien. Für Patienten mit Lungenkarzinom steht im Rahmen des Tumorzentrums eine interdisziplinäre Sprechstunde ILKA zur Verfügung, die patientenbezogen die optimale Therapieform evaluiert. Diese und andere Tumor Site Groups, die von der Abteilung Hämatologie und Onkologie mitbetreut werden, bilden den Kern eines künftigen Tumorleistungszentrums (Comprehensive Cancer Center), das die alte Tumorzentrumsstruktur ablösen

wird. Die Logistik zur Betreuung und Leitung dieser Studien wird zukünftig die Übertragung wissenschaftlicher Ergebnisse z.B. aus den Forschungsschwerpunkten in die klinische Anwendung ermöglichen.

## 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 conduct 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 trials unit which conducts, designs and participates in numerous trials of phases I-III. A special focus is placed on trials in malignant lymphoma and bronchial carcinoma. In lymphoma, the Department is member 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. B. Glaß coordinates trials in autologous and allogeneic stem cell transplants in lymphoma. Similarly, trials are offered for patients with lung carcinoma, where an active site group clinic has been established within the Tumour Centre Göttingen. Prof. F. Griesinger is member of the elected steering committee of the AIO Working Group Lung Cancer and coordinates as principal investigator in several clinical trials. A local SMO/CRO organization has been established in 2004 to promote the efficient organization of clinical trials in accordance with the EU and national guidelines.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Prof. Dr. med. Bertram Glaß  
Prof. Dr. med. Frank Griesinger  
Prof. Dr. med. Claudia Binder  
OÄ Dr. Karin Hohloch (IKO)  
Jun.Prof. PD Dr. G.Wulf  
PD Dr. med. Detlef Haase  
OA Dr. med. Wolfram Jung

### 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  
Myelodysplasie Studiengruppe Göttingen  
BMBF Kompetenznetz Leukämien  
EU Netzwerk Leukemia Net  
BMBF Kompetenznetz Pädiatrische Leukämien  
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)  
Deutsche Krebshilfe, DSHNHL-Studiengruppe, 1995-2005  
Deutsche Krebshilfe, Tr-3, „Prognostische Faktoren bei aggressiven Lymphomen“, 2003-2004  
Industrieförderung für *eigene* Studien durch AMGEN Germany, Hoffman La Roche, Medac Schering Oncology, Sanofi, Aventis Pharma, Chugai u.a.

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gregory SA, Trumper L (2005). Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? ANN ONCOL, 16:1413-1424.  
Schroers R, Griesinger F, Trumper L, Haase D, Kulle B, Klein-Hitpass L et al. (2005) TI - Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic, LEUKAEMIA, 19(5): 750-8.  
Trumper LH. (2005) To irradiate or not to irradiate--that is the question. NATURE CLIN PRACTICE ONCOLOGY, 1: 16.  
Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schluter G, Schmidt A, Rosenberger A et al. (2005) NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. CIRCULATION 112:3754-3762.  
Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, Chapuy B, Truemper L, Glass B (2005) Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 36(3): 271-273.  
Fischer M, Behr T, Grunwald F, Knapp WH, Trumper L, von Schilling C. (2004) [Guideline for radioimmunotherapy of rituximab relapsed or refractory CD20(+) follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma] Leitlinie für die Radioimmuntherapie des rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms. NUKLEARMEDIZIN, 43:171-176.  
Glass B, Nickelsen M, Dreger P, Claviez A, Hasenkamp J, Wulf G et al. (2004) Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. BONE MARROW TRANSPLANT, 34:391-397.  
Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C et al. (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. BLOOD, 104:626-633.  
Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C et al. (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. BLOOD, 104:634-641.  
Wunderlich A, Kloess M, Reiser M, Rudolph C, Truemper L, Bittner S et al. (2003) Practicality and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and CHOP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). ANN ONCOL; 14:881-893.

## Anhang | Appendix

### Habilitationen

Schroers R, Identifikation und immunologische Charakterisierung von MHC-Klasse-II-abhängigen T-Helferzellepitopen in tumorassoziierten Antigenen. Habilitation Universität Göttingen 2005.  
Wulf G, Klinische Aspekte aus der Biologie normaler und maligne transformierter Vorläuferzellen. Habilitation Universität Göttingen 2004.  
Haase D, Untersuchungen zur Biologie von Myelodysplastischen Syndromen und Sekundären Akuten Myeloischen Leukämien Bedeutung für Pathogenese und Erkrankungsverlauf -. Habilitation Universität Göttingen 2003.

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

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

Braulke F, Dr. med., Ergebnisse der paläopathologischen Untersuchungen an den Postcranien der frühneolithischen Erwachsenenenskelete aus Wanderleben, Kreis Gotha. Dissertation Universität Göttingen 2005.  
Kaul S, Dr. med., Inzidenz von MLL-Exon-8-Deletionen bei T-ALL. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Modlich S, Dr. med., Untersuchung zur Expression des ABC-Transporters ABCA3 in leukämischen Blasten der akuten myeloischen Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

von Laffert W, Dr. med., Analyse durchflußzytometrischer Diagnosen der akuten lymphatischen Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Wille T, Dr. med., Das Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung - Untersuchung der Reliabilität mittels einer Itemanalyse. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Borgerding A, Dr. med., Toleranzinduktion durch hämatopoetischen Chimärismus nach Knochenmarktransplantation im allogenen MHC-differenten Modell der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Böttger C, Dr. med., Pharmakokinetik von Oxaliplatin unter einer vierstündigen Infusion. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Lange J, Dr. med., Untersuchung zur Abspaltung der extrazellulären Domäne des Discoidin-Domain-Rezeptors 1. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Leugering J, Dr. med., Multizentrische Phase - I/II - Studie mit wöchentlicher Verabreichung von Docetaxel und Carboplatin im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Hasenkamp J, Dr. med., Schutz vor zielzellinduzierter Apoptose allogener natürlicher Killerzellen und ihre zytotoxische Aktivität in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mönkemeier K, Dr. med., Anwendung von Granulozyten-Kolonien stimulierendem Faktor (G-CSF) zur Durchführung dosisintensivierter Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom und inoperablem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schaefer C, Dr. med., Einfluß einer Chemotherapie mit Fludarabin auf immunkompetente Zellen bei Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schanz J, Dr. med., Charakterisierung und prognostische Bedeutung zytogenetischer Befunde bei Myelodysplastischen Syndromen und sekundärer akuter Leukämie nach Myelodysplasie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schauer S, Dr. med., Pharmakokinetik von oral verabreichtem Idarubicin und seinem Hauptmetaboliten Idarubicinol. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schmidt A, Dr. med., Evaluation klinischer Faktoren hinsichtlich der Prädiktion des Therapieergebnisses bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit Sepsis/SIRS unter intensivmedizinischer Behandlung. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Vehmeier K, Dr. med., Kinetik der toxischen Schädigung kryokonservierter Blutzammzellen durch DMSO. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Voß H, Dr. med. dent., Inzidenz einer Punktmutation in der ETS-Domäne im ETV6-Gen bei pädiatrischen Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wendenburg B, Dr. med., Chromosomenanalyse der hämatopoetischen Stammzellen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wolpers S, Dr. med. dent., Untersuchungen zur Inzidenz einer Punktmutation in der ETS-Domäne des ETV6-Gens bei akuten myeloischen Leukämien des Erwachsenenalters. Dissertation Universität Göttingen 2003.

#### Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Schoof N, Dipl.-Biol., Analyse der Wirkung des Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitors AG17 in Hodgkin-Lymphomzelllinien. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.

Feuerborn A, Dipl.-Biol., Generierung von p21-“knock-down“-Klonen in Hodgkin Lymphom Zelllinien mit Hilfe der siRNA-Technologie und anschließende Analyse. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.

#### Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

Oktober 2005, Organisation des Symposium der IGLD in Göttingen, “Molecular & Optical Imaging” (F. Alves)

Juni 2005, Jahrestagung der DLH (Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe), L.Trümper

Januar 2003, Studiengruppentreffen der DSHNHL, L.Trümper

#### Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. med. R. Henke, 1. Preisträger der Freundlich-Stiftung, 2005

#### 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

##### C. Binder

Mitglied der Arbeitsgruppe Infektionen (AGIHO) in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie

##### F. Alves

Deutsche Gesellschaft f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie/ Onkologie e.V.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Genterapie

Interdisziplinäre Gruppe für Labor und Durchflußzytometrie

##### 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

##### D. Kube

Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft, Gesellschaft für Molekularbiologie und Biochemie, Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Gesellschaft für Virologie und der Signal Transduction Society

#### 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

##### T. Pukrop

Mitglied Studienkommission der Medizinischen Fakultät

##### 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

Ständiger Vertreter des Vorstandssprechers und Prodekan, Medizinische Fakultät

Mitglied und Sprecher, Berufungs- und Strukturkommissionen

**Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant****L. Trümper**

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

**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) seit 2004

**D. Kube**

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

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen****International Scientific Cooperations**

Tak W. Mak, Ontario Cancer Institute, Toronto, Canada

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

M. Gishizky, Sugen Inc., San Francisco, USA

Fran Balkwell, ICRF London, UK

Hadassah Degani, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

X.P. Lu and G.M. Wulf, Harvard Medical Institutes, Boston, USA

N. Inagaki, Akita University, Hondo, Japan

H. Shuman, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

M.A. Goodell, Baylor College of Medicine, Houston, USA

M.K. Brenner, Baylor College of Medicine, Houston, USA

AndreaVellardi, Università di Perugia, Italien

John Field, Roy Lung Cancer Center, Liverpool, UK

Elliot Kieff, Harvard Medical School, Boston, USA

Grant Gallagher, School of Medicine, U. New Jersey, USA

Jean Christophe Renaud, LICR, Bruxelles/Brussels, Belgium

T.W.J. Huizinga, Leiden, The Netherlands

A. Wellstein, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA

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

**Multizentrische Studien | Multicenter Studies**

Derzeit sind 46 klinische Studien, zumeist nationale Multizenterstudien mit Leitung ausserhalb Göttingens, im Bereich Humanmedizin registriert und in der Abteilung aktiviert

sowie 12 klinische Studien in Kooperation mit dem IFS aktiv, teils mit Sponsorship nach AMG im IFS gGmbH

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

**Stipendiaten/Stipendiatinnen | 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

**Firmenkooperationen | Industrial Cooperations**

AMGEN GmbH, München

Roche Pharma/Forschung GmbH, Penzberg und Grenzach

GE Imaging, Buc, France

Aventis Strassbourg, France

Essex Pharma, München

Schering AG, Berlin

Roche Pharma GmbH, Penzberg

G.E. Healthcare, Niskayuna, NY, USA

ART Advance Research Technologies

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte****Specialised Research Equipment**

Leitung der Wiss Serviceeinheit Cell Selection

(Dual Laser FACSvantage SE sorter, FACScan, FACS-Calibur mit HTS-loader, MACS, Nukleofektor, Palm Microdissectoin)

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).