

## Abteilung Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans Heinrich Kreipe

### Forschungsprofil

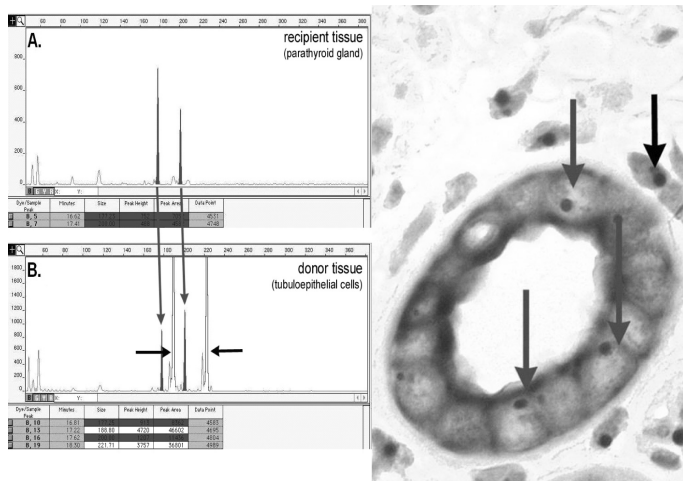
Die 3 Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH lassen sich einem Bereich Methodenentwicklung und zwei durch Organsysteme und ihre Erkrankungen definierten Bereichen zuordnen. Der Bereich Methodenentwicklung vereint die spezifische Kompetenz der Pathologie hinsichtlich Gewebezugang, Gewebeasservierung und mikroskopischer Analyse mit neuen Verfahren der biomedizinischen Forschung. Hierzu gehören die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von „Tissue-Arrays“. Kooperationen mit anderen Abteilungen der MHH und in Forschungsverbänden basieren vor allem auf diesen innovativen methodischen Ansätzen der Gewebeanalyse (z.B. Forschergruppen Leberzellkarzinom, Lungentransplantation, Protokollbiopsie-Programm der Nephrologie). Die beiden weiteren Bereiche sind durch Organsysteme und ihre Erkrankungen vorgegeben, in denen das Institut eine besondere diagnostische Kompetenz mit Untersuchungen zur Pathogeneseforschung und der klinischen Pathologie verknüpft. Hierzu gehören das Knochenmark (Konsiliarpathologie, Referenzinstitution für die Deutsche CML Studie und andere Therapiestudien) und die Mamma (Konsiliarpathologie, Referent zum Mammakarzinom in der Internationalen Akademie für Pathologie, Referenzpathologie im Mammographie-Screening Programm).

### Forschungsprojekte

#### **Organchimärismus nach Transplantation als Modell zur Untersuchung der Bedeutung adulter Stammzellen**

Zu den lange Zeit unbezweifelten Annahmen gehört, dass die Reparatur und der Ersatz von geschädigtem oder untergegangenem Gewebe allein einen lokalen Vorgang und eine Leistung ortsansässiger Vorläuferzellen darstellt. Diese traditionelle Sicht ist in den letzten Jahren durch eine große Reihe publizierter Untersuchungen erschüttert worden, in denen gezeigt wurde, dass hämatopoetische Stammzellen, mesenchymale Stammzellen und zirkulierende Fibroblasten in parenchymatöses Gewebe unterschiedlicher Differenzierung, wie Gehirn, Leber, Haut, Knochen, Lunge und Herzmuskel einwandern und zu ausgereiften Parenchymzellen transdifferenzieren können. Diese Befunde wurden ganz überwiegend im Tiermodell, speziell Nagern, erzielt. Zum Teil, insbesondere in der Leber und der Muskulatur, konnten als aus dem Knochenmark stammende Vorläuferzellen Monozyten identifiziert werden, die mit

organspezifischen Zellen eher fusionierten als transdifferenzierten, was aber angesichts der funktionellen Kapazität des Fusionsprodukts ebenfalls einen attraktiven Reparaturmechanismus darstellt. Während im Versuchstiermodell eine große Reihe von Untersuchungen vorliegt, gibt es nur wenige, die am Menschen durchgeführt wurden. Die Studien im Humansystem haben den Chimärismus, also das Nebeneinander von zwei genetischen Individualitäten in einem Gewebe oder Körper untersucht, um Aufschluss über die Kapazität und das Vermögen adulter Stammzellen zu erlangen. In nahezu allen diesen Studien wurde nur eine Technik angewandt, um den Chimärismus zu dokumentieren und zu messen, die in einer In-situ-Hybridisierung mit Geschlechtschromosomen-spezifischen Gensequenzen besteht. Mittlerweile wissen wir, dass diese Methode stör- und artefaktanfällig ist und insbesondere zu falschen Einschätzungen der Chimärismusfrequenz führt. Am Institut für Pathologie der MHH wurde ein alternatives Verfahren entwickelt, das weltweit erstmals für die Analyse adulter Stammzellen eingesetzt wurde. Es besteht in einer immunhistochemischen Markie-



**Abb. 1:** In Tubuli transplantierte Nieren finden sich epitheliale Zellen, die aus dem Organempfänger stammen und aus zirkulierenden Vorläuferzellen mit dem Potential zur Transdifferenzierung hervorgegangen sind. Auf der rechten Bildseite sind in einer kombinierten immunhistochemischen Darstellung und In-situ Hybridisierung Leukozyten (blau) und Epithelien (braun) aus dem männlichen Organempfänger, die in das Gewebe des weiblichen Spenders eingewandert sind, markiert (rote Pfeile markieren Y-Chromosom positive Epithelien, der schwarze einen Y-Chromosom positiven Leukozyten). Nach Laser-Mikrodissektion und „Fingerprinting“ mit hochpolymorphen Gensequenzen bestätigt sich die chimäre Abkunft der Epithelien: sowohl das Genom des Spenders (schwarz) als auch des Empfängers (rot) ist nachweisbar (linke Bildseite).

rung von Zellen im Gewebsverband, einer Laser gestützten Mikrodissektion der markierten Zellen aus dem Gewebsverband und einer anschließenden „Fingerprint-Analyse“ mit hoch polymorphen Genabschnitten zur Identifizierung der genetischen Individualität der aus dem Gewebsverband isolierten Einzelzellen oder Gruppen von Zellen. Mit dieser Methode ließ sich erstmalig unabhängig von einer kreuzgeschlechtlichen Übertragungssituation in allen transplantierten Organen oder Organen von Knochenmarkstransplantat-Empfängern ein

Chimärismus untersuchen und somit Aufschluss über die Funktion und das Regenerationsvermögen adulter Stammzellen gewinnen.

Bisher konnten in diesem Projekt die folgenden Befunde erhoben werden:

1. Adulte Vorläuferzellen wandern regelmäßig in transplantierte parenchymatöse Organe ein. Sowohl in transplantierten Lebern als auch Nieren und Lungen fanden sich epitheliale Parenchymzellen mit Empfängerherkunft. Die Häufigkeit, mit der eingewanderte Empfängerzellen epithelialer Differenzierung in den übertragenen Organen angetroffen werden konnten, war individuell, insbesondere aber von Organsystem zu Organsystem sehr unterschiedlich. Besonders hohe Frequenzen zeigten sich im Gallengangssystem und der Lunge, was neben der Mikrodisektionsmethode auch durch eine In-situ-Hybridisierung mit geschlechtsspezifischen Gensequenzen demonstriert werden konnte (Abb. 1).

2. Die Organregeneration durch zirkulierende adulte Stamm- oder Vorläuferzellen findet sich bei schwerer Organschädigung.

Die zunächst gehegte Hypothese, dass eine Transdifferenzierung adulter Stammzellen zu einer immunologischen Toleranz und damit einem privilegierten Überleben hoch chimärer Transplantate führe, bewahrheitete sich nicht. Im Gegenteil, sowohl in der Leber als auch in der Lunge war die Beobachtung zu machen, dass der Chimärismus umso ausgeprägter war, je stärker das Organ durch die Abstoßungsreaktion oder andere Folgeerscheinungen der Transplantation in Mitleidenschaft gezogen worden war. Auch bei der Niere ergab sich keine Korrelation zum Transplantatüberleben. Knochenmarktransplantierte Patienten mit einer schweren intestinalen GvHD zeigten auch einen höheren Grad des Chimärismus. Wir schließen aus diesen Befunden, dass die Rekrutierung zirkulierender Vorläuferzellen zur Reparatur geschädigter Organe einen Auffang- oder Reservemechanismus darstellt, der insbesondere bei Erschöpfung lokaler Regenerationsvorgänge zum Tragen kommt. Offensichtlich ist er nicht in der Lage, einen schweren Organschaden zu kompensieren oder abzuwenden.

3. Die Proliferationskapazität eingewanderter Vorläuferzellen erscheint gering und Hinweise auf eine Stammzelleigenschaft finden sich nicht

Die In-situ-Hybridisierung chimärer Gewebe nach Transplantation zeigt den überraschenden Befund, dass nicht Metastasen-artige Herde bzw. „cluster“ von Zellen mit Empfänger-genom auftauchen, sondern dass diese hier diffus, allenfalls in kleinen Gruppen eingestreut sind (Abb. 1). Dieser Befund wirft die Frage nach der Proliferationskapazität und nach der in vielen tierexperimentellen Publikationen postulierten Stammzelleigenschaft immigrierender Vorläuferzellen auf. Um diese Frage zu untersuchen, haben wir uns mit der Herkunft maligner Tumoren, die stets aus einer Stammzelle oder stammzellnahen Vorläufer hervorgehen, in transplantierten Organen befasst. Zwei Leberzellcarcinome und vier Nierentumoren ließen dabei eine ausschließliche Abkunft aus Spenderzellen erkennen. Lediglich bei metanephroiden Adenomen der Niere konnten einzelne Empfängerzellen nachgewiesen werden, was darauf

hinweist, dass Vorläuferzellen des Empfängers auch in Tumore einwandern und zumindest deren Phänotyp annehmen können. Diese Befunde deuten darauf hin, dass das Proliferationspotential immigrierender Vorläuferzellen eher gering ist.

#### 4. Mesenchymale Zellen können aus zirkulierenden Vorläuferzellen hervorgehen

Nachdem somit ein Chimärismus und seine Bedeutung auf der Ebene der Parenchymzelle demonstriert werden konnte, wandten wir uns der Frage zu, ob neben Epithelien auch mesenchymale Zellen von außerhalb in ein Organ rekrutiert werden können, nicht zuletzt da beide Zellformen über eine epithelial-mesenchymale Transition in einander übergehen können. Hierzu wurden als Modell Defektheilungen bzw. Entzündungsvorgänge, bei denen es zu einer Fibroblastenproliferation kommt, herangezogen. Eine typische Komplikation der Lungentransplantation stellt der zu einer Obstruktionssymptomatik führende fibrotische Verschluss von kleinen Bronchien dar, der als Bronchiolithis obliterans bezeichnet wird. Interessanterweise zeigte sich, dass die Matrix produzierenden Zellen, speziell die Myofibroblasten, die an dem Bronchusverschluss beteiligt sind, aus dem Knochenmark der Organempfänger stammen. Auch bei einer Bronchiolithis obliterans, die sich bei Empfängern von Knochenmarkstransplantaten entwickelte, fand sich dieses Phänomen. Die sog. Quilty-Läsion bei Herztransplantierten, die aus einer Proliferation von lockerem Bindegewebe und Gefäßen besteht, erwies sich ebenfalls als chimär, wobei offensichtlich die Lymph- und Blutgefäße, die in diese Läsion im transplantierten Herzen einsprossen, aus dem Organempfänger stammen. Mit diesen Befunden ergeben sich völlig neue Sichtweisen zur Pathogenese und therapeutischen Beeinflussbarkeit von fibrosierenden Organschädigungen, z.B. im Rahmen einer Lungenfibrose oder Leberzirrhose, wo die überschießende lokale Matrixproduktion zu einem irreversiblen Funktionsverlust des geschädigten Organes führt. Attraktion, Immigration, Aktivierung und Proliferation von myofibroblastären Vorläuferzellen werden durch noch unbekannte Mechanismen bewerkstelligt, deren nähere Kenntnis eine gezielte therapeutische Intervention ermöglichen könnte. In weiterführenden Projekten soll daher die Immigration mesenchymaler Vorläuferzellen gezielt untersucht werden.

■ Projektleiter: Prof. Dr. H. Kreipe, PD Dr. U. Lehmann, PD Dr. M. Mengel, Dr. V. Bröcker, Dr. D. Jonigk; Förderung: DFG, Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### **Quantifizierende Analyse megakaryozytärer Genexpression bei Chronischen Myeloproliferativen Erkrankungen mit prospektiver Myelofibrose;**

■ Projektleiter: O. Bock, H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Dr. Mildred Scheel Stiftung

**Pathogenetische Bedeutung der Gewebe-Transglutaminase in der Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie;**

■ Projektleiter: M. Mengel, H. Gwinner, O. Bock; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, ME 2097/3-1)

**Pathomechanismen der chronischen Transplantatnephropathie. Ergebnisse aus Protokollbiopsien nach Nierentransplantation.**

■ Projektleiter: M. Mengel, D. Jonigk, V. Bröcker, H. Kreipe, Th. Becker, M. Neipp, W. Gwinner, A. Schwarz, H. Haller: Kooperation zwischen Pathologie, Transplantationschirurgie und Nephrologie; Förderung: Industrie (Roche, Novartis, Astellas)

**Kardialer Mikrochimärismus nach Herz- und Knochenmarkstransplantation**

■ Projektleiter: U. Lehmann, M. Mengel; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung

**Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie**

■ Projektleiter: R. von Wasielewski, M. Mengel; Förderung: Industrie (Zytomed GmbH)

**Aberrante DNA-Methylierungsmuster in Knochenmarkszellen präblastärer Myeloproliferationen**

■ Projektleiter: U. Lehmann, H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe (10-1842-Le I)

**Aberrierende DNA-Methylierung im HCC**

■ Projektleiter: P. Flemming, U. Lehmann; Förderung: DFG im Rahmen der klin. Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ (KFO-119 / TP2)

**Regulation des Wachstums- und Metastasierungspotentials von Neuroblastomzellen durch Expression und Modifikation des neuralen Zelladhäsionsmoleküls (NCAM)**

■ Projektleiter: M. Mühlenhoff (Kordinatorin, Abteilung Zelluläre Chemie, MHH), S. Glüer (Abteilung Kinderchirurgie, MHH), H. Hildebrandt (Institut für Zoologie, Universität Hohenheim), U. Lehmann (Institut für Pathologie, MHH); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Methylierungsprofile verschiedener Subtypen des Mammakarzinoms**

■ Projektleiter: U. Lehmann

**Globale Gen- und Proteinexpressionsanalysen zur Differentialdiagnostik morphologischer Subtypen epithelialer Lebertumoren**

■ Projektleiter: L. Wilkens, H. Kreipe, S. Schlegelberger; Klinische Forschergruppe „Molekulare Grundlagen und konsekutive Therapieansätze beim hepatozellulären Karzinom“ der DFG (KFO119/1), Teilprojekt 3

**Identifizierung von chromosomalen Imbalancen, insbesondere Amplifikationen, in HCC mittels Matrix CGH**

■ Projektleiter: L. Wilkens, S. Schlegelberger; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Az 106100)

**Referenzpathologische Begutachtung von Knochenmarkbiopsien im Rahmen der Europäischen MDS-004-Studie**

■ Projektleiter: G. Büsche; Förderung: Celgene Corporation, U.S.A.)

**Globale Genexpressionsanalyse von Chondrosarkomen**

■ Projektleiter: L. Bastian, F. Länger, H. Hoheisel

**Originalpublikationen**

**Akdere F, Bock O, Lehmann U, Serin-söz E, Haverich A, Kreipe H, Mengel M:** Quantitative mRNA expression analysis of co-stimulatory molecules in sequential biopsies from heart allografts. *Transpl Int* 2005; 18(10): 1197-202.

Arkenau HT, Mussig O, **Buhr T**, Jend HH, Porschen R: Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) as paraneoplastic syndrome in metastasized signet ring cell carcinomas: case reports and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2005; 43(8): 719-22.

Beutel G, Meyer J, Ma L, Yin S, Eder M, von Neuhoff N, **Wilkens L**, Wie J, Hertenstein B, Heil G, Schlegelberger B, Ganser A, Li Z, Baum C: Expression of the p75 neurotrophin receptor in acute leukemia. *British Journal of Hematology* 2005; 131(1): 67-70.

**Bock O, Loch G, Büsche G, von Wasielewski R, Schlué J, Kreipe H:** Aberrant expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor-

alpha is associated with advanced bone marrow fibrosis in idiopathic myelofibrosis. *Haematologica* 2005; 90(1): 133-4 [Letter mit Originaldaten].

**Bock O, Loch G, Schade U, Büsche G, von Wasielewski R, Wiese B, Kreipe H:** Osteosclerosis in advanced chronic idiopathic myelofibrosis is associated with endothelial overexpression of Osteoprotegerin. *Br J Haematol* 2005; 130(1): 76-82.

**Bock O, Loch G, Schade U, von Wasielewski R, Schlué J, Kreipe H:** Aberrant expression of transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1) per se does not discriminate fibrotic from non-fibrotic chronic myeloproliferative disorders. *J Pathol* 2005; 205(5): 548-57.

**Brakensiek K, Länger F, Kreipe H, Lehmann U:** Absence of p21 (CIP 1), p27 (KIP 1) and p57 (KIP 2) methylation in MDS and AML. *Leuk Res* 2005; 29(11): 1357-60.

- Brakensiek K, Länger F, Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U:** Hypermethylation of the suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 209-17.
- Doege C, Koch M, Heratizadeh A, Sotonyi P, **Mengel M**, Nashan B: Chronic allograft nephropathy in athymic nude rats after adoptive transfer of primed T lymphocytes. *Transpl Int* 2005; 18(8): 981-91.
- Fruehauf S, Buss EC, Topaly J, **Kreipe HH**, Ho AD: Myeloablative conditioning in myelofibrosis using i.v. treosulfan and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with high doses of CD34+ cells results in hematologic responses - follow-up of three patients. *Haematologica* 2005; 90(2): ECR08.
- Gadzicki D, v Neuhoff N, Steinemann D, Just M, **Büsche G, Kreipe H, Wilkens L**, Schlegelberger B: BCR-ABL gene amplification and overexpression in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 159(2): 164-7.
- Germeshausen M, Schulze H, Kratz C, **Wilkens L**, Repp R, Shannon K, Welte K, Ballmaier M: An acquired G-CSF receptor mutation results in increased proliferation of CMML cells from a patient with severe congenital neutropenia. *Leukemia* 2005; 19(4): 611-7.
- Giagounidis AA, Haase S, Germing U, Schlegelberger B, **Wilkens L, Büsche G, Kreipe HH**, Wysk J, Grips KH, Grabenhorst U, Rothmann F, Lubbert M, Ganser A, Aivado M, Heinsch M, Aul C: Treatment of myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) including bands q31-q33 with a combination of all-trans-retinoic acid and tocopherol-alpha: a phase II study. *Ann Hematol* 2005; 84(6): 389-94.
- Gwinner W, Suppa S, **Mengel M**, Hoy L, **Kreipe HH**, Haller H, Schwarz A: Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5(8): 1934-41.
- Henke-Gendo C, **Mengel M**, Hoepfer MM, Alkharsah K, Schulz TF: Absence of Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(12): 1581-5.
- Hesse E, Musholt PB, Potter E, Petrich T, Wehmeier M, **von Wasielewski R**, Lichtinghagen R, Musholt TJ: Oncofoetal fibronectin - a tumour-specific marker in detecting minimal residual disease in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 93(5): 565-70.
- Horstmann M, Merseburger AS, Heyde EV, Serth J, Wegener G, **Mengel M**, Feil G, Hennenlotter J, Nagele U, Anastasiadis A, Bokemeyer C, Stenzl A, Kuczyk M: Correlation of bFGF expression in renal cell cancer with clinical and histopathological features by tissue microarray analysis and measurement of serum levels. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131(11): 715-22.
- Koch M, Joosten SA, **Mengel M**, van Kooten C, Paul LC, Nashan B: Adoptive Transfer of Primed CD4+ T-Lymphocytes Induces Pattern of Chronic Allograft Nephropathy in a Nude Rat Model. *Transplantation* 2005; 79(7): 753-61.

Kreft A, **Büsche G**, Ghalibafian M, **Buhr T**, Fischer T, Kirkpatrick CJ: The incidence of myelofibrosis in essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and chronic idiopathic myelofibrosis: a retrospective evaluation of sequential bone marrow biopsies. *Acta Haematol* 2005; 113(2): 137-43.

Kremenevskaja N, **von Wasielewski R**, Rao AS, Schofl C, Andersson T, Brabant G: Wnt-5a has tumor suppressor activity in thyroid carcinoma. *Oncogene* 2005; 24(13): 2144-54.

**Länger F, Dingemann J, Kreipe H, Lehmann U**: Up-regulation of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2005; 29(3): 325-9.

Lechel A, Satyanarayana A, Ju Z, Plentz RR, Schaetzlein S, Rudolph C, **Wilkens L**, Wiemann SU, Saretzki G, Malek NP, Manns MP, Buer J, Rudolph KL: The cellular level of telomere dysfunction determines induction of senescence or apoptosis in vivo. *EMBO Rep* 2005; 6(3): 275-81.

**Lehmann U, Berg-Ribbe I**, Wingen LU, **Brakensiek K**, Becker T, Klempnauer J, Schlegelberger B, **Kreipe H, Flemming P**: Distinct methylation patterns of benign and malignant liver tumors revealed by quantitative methylation profiling. *Clin Can Res* 2005; 11(10): 3654-60.

Lesinski-Schiedat A, Memmanouil I, Sauer-Gonen M, **Flemming P**, Freihorst I, Kempf HG, Lenarz T: [Malignant transformation of a juvenile papilloma in a 11 year old boy] *Laryngorhinotologie* 2005; 84(8): 602-7.

**Mengel M**, Bogers J, Bosmans J-L, Seron D, Moreso F, Carrera M, Gwinner W, Schwarz A, De Broe M, **Kreipe H**, Haller H for the ESPRIT group: Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: Results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 2005; 5(5): 1050-6.

**Mengel M, Hebel K, Kreipe H, von Wasielewski R**: Standardized on-slide control for quality assurance in the immunohistochemical assessment of therapeutic target molecules in breast cancer. *Breast J* 2005; 11(1): 34-40.

Muehlberger T, Moresi JM, Schwarze H, Hristopoulos G, **Laenger F**, Wong L. The effect of topical tretinoin on tissue strength and skin components in a murine incisional wound model. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(4): 583-8.

Musholt TJ, Hanack J, Brehm C, **Wasielewski R**, Musholt PB: Searching for non-RET molecular alterations in medullary thyroid carcinoma: expression analysis by mRNA differential display. *World J Surg* 2005; 29(4): 472-82.

Pethig K, Genschel J, Peters T, Wilhelmi M, **Flemming P**, Lochs H, Haverich A, Schmidt HH: LMNA mutations in cardiac transplant recipients. *Cardiology* 2005; 103(2): 57-62.

Plentz RR, Schlegelberger B, **Flemming P**, Gebel P, **Kreipe H**, Manns MP, Rudolph KL, **Wilkens L**: Telomere shortening correlates with increasing aneuploidy of chromosome 8 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(3): 522-6.



Preda-Pais A, **Stan AC**, Casares S, Bona CA, Brumeanu T-D: Efficacy of clonal deletion versus anergy of self-reactive CD4 T-cells for the prevention and reversal of autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2005; 25(1): 21-32.

Priebe-Richter C, Ivanyi P, Buer J, **Länger F**, Lotz J, Hertenstein B, Ganser A, Franzke A: Inflammatory pseudotumor of the lung following invasive aspergillosis in a patient with chronic graft-vs.-host disease. *Eur J Haematol* 2005; 75(1): 68-72.

Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, **Mengel M**, Haller H: Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5(8): 1992-6.

Schwarz A, **Mengel M**, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, **Kreipe H**, Haller H: Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: A protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005; 67(1): 341-8.

Schwarz A, **Mengel M**, Haller H, Niedermeyer J: Polyoma virus nephropathy in native kidneys after lung transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(10): 2582-5.

Seidel N, Volkmann X, **Langer F, Flemming P**, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H: The extent of liver steatosis in chronic hepatitis C virus infection is mirrored by caspase activity in serum. *Hepatology* 2005; 42(1): 113-20.

**Serinsöz E, Bock O**, Gwinner W, Schwarz A, Haller H, **Kreipe H, Mengel M**: Local Complement C3 Expression is up-regulated in Humoral and Cellular Rejection of Renal Allografts. *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1490-4.

**Serinsöz E, Bock O**, Kirsch O, Haller H, **Lehmann U, Kreipe H, Mengel M**: Compartment-specific quantitative gene expression analysis after laser microdissection from archival renal allograft biopsies. *Clin Nephrol* 2005; 63(3): 193-201.

Sharma A, Cantz T, Richter R, Eckert K, Henschler R, **Wilkens L**, Jochheim-Richter A, Aresniew L, Ott M: Human cord blood stem cells generate human cytokeratin 18-negative hepatocyte-like cells in injured mouse liver. *Am J Pathol* 2005; 167(2): 555-64.

Strobel P, Marino M, Feuchtenberger M, Rouziere AS, Tony HP, Wulbrand U, Forster R, Zettl A, Lee Harris N, **Kreipe H**, Laeng RH, Muller-Hermelink HK, Marx A: Micronodular thymoma: an epithelial tumour with abnormal chemokine expression setting the stage for lymphoma development. *J Pathol* 2005; 207(1): 72-82.

**Tessema M, Langer F, Bock O**, Seltsam A, **Metzig K, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U**: Down-regulation of the IGF-2/H19 locus during normal and malignant hematopoiesis is independent of the imprinting pattern. *Int J Oncol* 2005; 26(2): 499-507.

**Traub F, Feist H, Kreipe HH, Pich A**: SELDI-MS-based expression profiling of ductal invasive and lobular invasive human breast carcinomas. *Pathol Res Pract* 2005; 201(12): 763-70.

Verhulst A, Asselman M, De Naeyer S, Vervaeke BA, **Mengel M**, Gwinner W, D'Haese PC, Verkoelen CF, De Broe ME: Preconditioning of the distal tubular epithelium of the human kidney precedes nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1643-7

Wedemeyer J, Gratz KF, **Soudah B**, Rosenthal H, Straßburg C, Terkamp C, Bahr MJ, Manns MP, Gebel MJ, Bleck JS: Splenose - eine wichtige Differenzialdiagnose unklarer abdomineller Raumforderungen bei splenektomierten Patienten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1225-9.

**Wilkens L**, Gerr H, Gadzicki D, **Kreipe H**, Schlegelberger B: Standardized fluorescence in situ hybridisation in cytological and histological specimens. *Virchows Arch* 2005; 447(3): 586-92.

Wittke S, Haubitz M, Walden M, Rohde F, Schwarz A, **Mengel M**, Mischak H, Haller H, Gwinner W: Detection of acute tubulointerstitial rejection by proteomic analysis of urinary samples in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(10): 2479-88.

#### Letter

**Mengel M, Jonigk D, Kreipe H**: Epithelial cell renewal after renal transplantation. *J Clin Invest* 2005; 18 [letter]

**Mengel M, Lehmann U, Kreipe H**: Chimerism after solid organ transplantation. *Am J Transplantation* 2005; 5(12): 3021 [letter]

#### Review

Fend F, **Bock O**, Kremer M, Specht K, Quintanilla-Martinez L: Ancillary Techniques in Bone Marrow Pathology: Molecular Diagnostics on Bone Marrow Trepshine Biopsies. *Virchows Arch* 2005; 447(6): 909-19.

#### Buchbeiträge

**Lehmann U, Kreipe H**: Laser-assisted microdissection. In: *Breast Cancer Research*

Protocols. Eds.: S. A. Brookes & A. Harris. Humana Press, Totowa 2005; pp. 65-75.

#### Abstracts

2005 wurden insgesamt 33 Abstracts veröffentlicht.

#### Promotionen

Buurman, Hilke: Vergleich des Amplifikationsmusters wachstumsregulierender Gene in intraductalen und invasiven Mammacarcinomkomponenten.

Dingemann, Jens: Quantitative Analyse der mRNA Expression der DNA-Methyltransferasen DNMT-1, -3A und -3B in Knochenmark-Biopsien von MDS-Patienten.

Jänisch, Stefanie: Expression von P-Glykoprotein in astrozytären und oligodendroglialen Tumorzellen humaner maligner Gliome.

Jonigk, Danny David: Epithelialer Mikrochimerismus nach Nierentransplantation.

Rauhut, Yvonne: Quantitative Gen-Expressionsanalyse in paraffinasservierten Knochenmarkszellen unter Einsatz der Laser-Mikrodissektion - Nachweis der Leichtkettenrestriktion in B-Zell-Neoplasien.

Traub, Frank (MD/PhD): Profiling of Breast Cancer.

Vrielmann, Rena: Immunhistochemischer Nachweis onkogener Virusproteine in Tumoren nach Nierentransplantation.

#### Patente

F. Traub, A. Pich, H. Kreipe: Use of PTA peptides for stratification of individuals having cancer. Patent PCT/EP2005/013244; EP\_04029171.8

L. Wilkens: Haltevorrichtung und Verfahren zum Pipettieren von Proben. Patent 10220488.8-44

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Gutachtertätigkeit: O. Bock, European Journal of Cancer, Haematologica, Journal of Pathology, Leukemia & Lymphoma, Leukemia Research; G. Büsche, Blood; T. Buhr, Annals of Hematology, Haematologica.

H. H. Kreipe, DFG, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, Blood, American Journal of Pathology, International Journal of Cancer, Virchows Archive, Pathology Research and Practice, Cancer Letters, European Journal of Cancer, Journal of Haematology, Journal of Cancer Research, Clinical Oncology, Journal of Pathology.

U. Lehmann, International Journal of Cancer, BioTechniques (3x), Cancer Letters, Nucleic Acids Research (3x), Genes, Chromosomes, and Cancer (2x), Annals of Hematology, European Journal of Cancer, Journal of Histochemistry & Cytochemistry, Biochemical Genetics, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.

M. Mengel, American Journal of Transplantation, Asian Journal of Andrology, Clinical Nephrology, Nephrology Dialysis and Transplantation.

L. Wilkens, Cellular Oncology, International Journal of Cancer, European Journal of Surgical Oncology, Modern Pathology.