

## Abteilung Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. 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

#### **Neue Stammzelldefekte in Philadelphia-Chromosom negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen**

Die Philadelphia-Chromosom negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (Ph- CMPE) sind klonale Stammzellerkrankungen, die sich durch die autonome Proliferation mindestens einer der blutbildenden Zellreihen des Knochenmarkes auszeichnen. Sie umfassen neben der Polyzythämia vera (P.vera), der essentiellen Thrombozythämie (ET) und der chronischen idiopathischen Myelofibrose (CIMF) als häufigste Entitäten auch seltenere Subtypen (chronische Eosinophilen-Leukämie/hypereosinophiles Syndrom, chronische Neutrophilen-Leukämie). Neben dem differentiellen hämatopathologischen Phänotyp ist auch die Prognose, die durch die mögliche Transformation in eine akute Leukämie oder durch Ausbildung einer Myelofibrose bestimmt wird, in den einzelnen Subtypen unterschiedlich. So zeigt die ET im Vergleich mit der P.vera und der CIMF nur sehr selten die Ausbildung einer Knochenmarkfibrose, die Transformation in eine akute Leukämie ist in der P.vera und CIMF ebenfalls höher als in der ET. Auch wegen der unterschiedlichen Prognose ist eine genaue Abgrenzung der Entitäten nötig, die

aber im Gegensatz zum Vollbild der Erkrankung bei frühen Formen der Ph- CMPE Überlappungen im Phänotyp zeigen können und eine definitive Diagnose teilweise erst im Verlauf ermöglichen.

Im Gegensatz zur chronischen myeloischen Leukämie (CML), die mit dem Philadelphia-Chromosom und dem bcr-abl-Fusionsgen einen diagnostischen Marker und ein therapeutisches Target aufweist, konnte bis in die jüngste Vergangenheit bei den Ph- CMPE kein wesentlicher Fortschritt in der Aufdeckung von Pathomechanismen gemacht werden, die die autonome Proliferation kausal erklären könnten. Obgleich die Entdeckung der Überexpression vom PRV-1 – Gen oder eine verringerte Expression des Thrombopoietin-Rezeptors (Mpl) zunächst exklusiv in der P. vera entdeckt wurden und Hoffnungen auf diagnostisch und pathogenetisch relevante molekulare Marker weckten, zeigten weitergehende Studien diese Aberrationen auch in der ET und CIMF. In der Pathogenese der Myelofibrose dieser Erkrankungen konnten auch im Rahmen eigener Untersuchungen abweichende Expressionsparameter Fibrose assoziierter Wachstumsfaktoren und Rezeptoren identifiziert werden, die aber nicht für einen Subtyp spezifisch waren und Hinweise auf den Beginn einer progressiven Knochenmarkfibrose lieferten. Auch die Identifizierung relevanter Marker, die eine beginnende Transformation in den Ph- CMPE anzeigen könnten, ist zur Zeit noch Gegenstand von Untersuchungen.

a)

	n = 423	JAK2 mutant	JAK2 wild-type	Rate mutant
P. vera	96	91	7	93 %
Manifeste CMF	72	61	11	87 %
Zelluläre CMF	87	74	13	82 %
ET	67	59	8	88 %
CMPE im	99	73	27	72 %

b)

	n = 246	JAK2 mutant	JAK2 wild-type	Rate mutant
Primäre AML + ALL	20	0	20	0 %
Ph- CML	113	+	109	0 %
Reaktive Erythrozytosen	40	0	40	0 %
Normale Hämatopoese	36	0	36	0 %

c)

	Heterozygotie (%)	Homozygotie (%)
ET	10	8
Zelluläre CMF	20	17
Manifeste CMF	65	37
P. vera	93	42

Tab. 1

Die im Frühjahr 2005 publizierte Entdeckung einer somatischen Punktmutation in der cytoplasmatischen Tyrosin-Kinase Janus Kinase 2 (JAK2) in über 90% der Patienten mit P. vera und in 50 – 60 % der Patienten mit ET und CIMF war dann ein wesentlicher Durchbruch in der Aufdeckung eines wichtigen Pathomechanismus in diesen Erkrankungen. Die in der sogenannten Pseudo-Kinase-Domäne JH2 identifizierte Punktmutation (G1549T) mit der Aminosäuresubstitution V617F behindert offensichtlich durch den Einbau der voluminösen Aminosäure Phenylalanin die Interaktion dieser

Domäne mit der katalytischen Domäne JH1 des Enzyms. Da die JH2-Domäne ihre autoinhibitorische Kontrolle über die Kinaseaktivität nicht mehr ausüben kann, folgt die konstitutive Aktivität von JAK2 mit Phosphorylierung von Downstream-Effektoren wie z.B. STAT5, die wiederum das Signal zur Proliferation der betroffenen Zellen senden. Da JAK2 als rezeptor-assoziierte Kinase mit einer Reihe von Wachstumsfaktor- und Cytokin-Rezeptoren (z.B. Epo-R, Mpl, GM-CSF) interagiert, ist der Effekt der konstitutiven Aktivität für die Hämatopoese und Ausbildung der klonalen Proliferation von wesentlicher Bedeutung. Allerdings zeigten Klonalitätsanalysen via XCIP oder mit Surrogatmarkern wie der del(20q), dass nicht in allen Zellen der klonalen Population die JAK2 (V617F) detektierbar war. Somit ist davon auszugehen, dass diese Mutation nicht die initiale Aberration („first hit“) in Ph- CMPE darstellt, sondern sich auf dem Boden einer bestehenden chromosomalen Instabilität und defekter Reparaturmechanismen als molekularer Folgedefekt präsentiert. Dieser ist aber, durch die Daten der in vitro- und in vivo- Experimente überzeugend dargestellt, relevant für die Proliferation der hämatopoetischen Zellen ohne adäquaten Wachstumsstimulus.

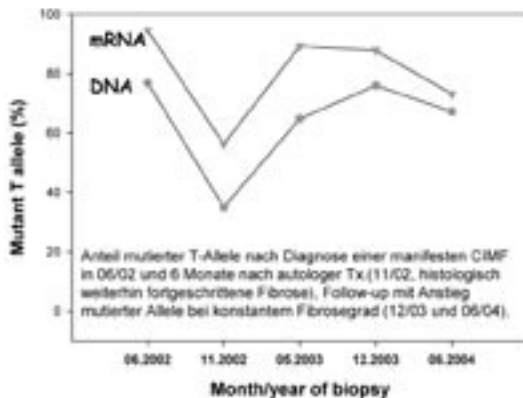


Abb. 1

Für die molekularpathologische Diagnostik ist der Nachweis der JAK2 (V617F) – Mutation von entscheidender Bedeutung. Insbesondere die Abgrenzung der sekundären (reaktiven) Myeloproliferationen von den Ph- CMPE ist von diagnostischem Wert. So zeigen ausgeprägte reaktive Polyglobulien nicht nur klinisch, sondern auch histologisch durchaus Merkmale einer P.vera. Der Nachweis von JAK2 (V617F) in einer solchen suspekten Myeloproliferation ist dabei beweisend für ihre neoplastische Natur. Wenn bei hämatopathologisch sicherer Ph- CMPE, wie in ET und CIMF, die JAK2-Mutation in bis zu 50 % der Fälle nicht geführt werden kann, schließt der negative Nachweis die Erkrankung nicht aus. Bei positivem Nachweis ist die Aussagekraft definitiv (eigenes repräsentatives Kollektiv und Mutationshäufigkeit in Tab. 1 a + 1 b).

Der bei Diagnosestellung geführte Nachweis der JAK2-Mutation erlaubt in Analogie zum molekularen Monitoring von bcr-abl in der CML grundsätzlich auch die Quantifizierung des Anteils der Häufigkeit der mutierten Allele bei/nach therapeutischer Intervention (z.B. pegIFN- 2a bei der P. vera, Knochenmarktransplantation bei der CIMF) und damit den Therapieerfolg. Der von uns initial angewendete und publizierte Nachweis der JAK2 (V617F) – Mutation mittels einer qualitativen

Restriktionsanalyse in Zellen des Knochenmarktrepanats oder peripheren Blutzellen wurde ausgedehnt auf eine quantitative Analyse mittels eines Pyrosequencing-Assays, der mittlerweile neben der allel-spezifischen PCR als das state-of-the-art Instrument zum Nachweis und Monitoring bei JAK2 angesehen wird. So lassen sich die Anteile der JAK2-mutierten Allele sowohl auf DNA als auch auf mRNA-Ebene im Verlauf einer Ph- CMPE untersuchen (Tab. 1 c, Abb. 1).

Die genannten Detektionsmethoden bieten neben der diagnostischen Potenz auch die Möglichkeit, definierte Zelltypen der Ph- CMPE auf ihren JAK2-Status zu untersuchen. Nach den Daten der Protagonistenstudien konnten auch wir die somatische Natur der JAK2 (V617F) – Mutation ausnahmslos reproduzieren. Auch in Familien, in denen Verwandte 1° Grades sowohl am gleichen Subtyp einer

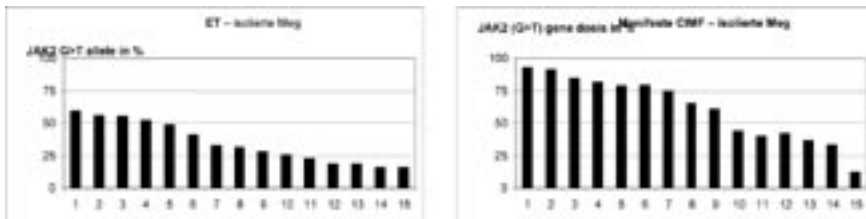


Abb. 2

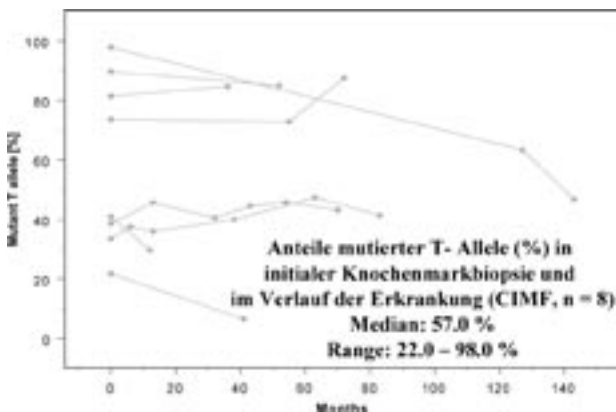


Abb. 3

Ph- CMPE erkrankten und zusätzlich die JAK2-Mutation zeigten, konnte durch Zelltyp spezifische Analyse der Wildtyp von JAK2 in isolierten epithelialen Zellen des Gastrointestinaltraktes nachgewiesen werden. Welche Mechanismen in Familien mit JAK2 (V617F) mutierten Ph- CMPE eine Rolle spielen, bleibt Gegenstand aktueller Untersuchungen. Es zeigte sich allerdings die Tendenz, dass in den JAK2-mutierten Familien unterschiedliche Zellreihen von der Mutation betroffen sein können. So offenbarten sortierte Blutzellen bei Mutter und Tochter mit P.vera eine unterschiedliche Alteration von Zellen der Granulopoese in der Mutter (JAK2 – V617F) und den Granulozyten der Tochter (JAK2–Wildtyp). Diese Daten korrespondieren mit den von uns und anderen Arbeitsgruppen erhobenen Ergebnissen, dass die JAK2 (V617F) - Mutation sowohl in einem Individuum als auch in den differenten Ph- CMPE offensichtlich auf unterschiedlichem Niveau von Vorläuferzellen erworbenen werden kann. So wurde in den ersten Studien zur Natur der JAK2-Mutation eine Beteiligung der lymphoiden Reihe praktisch

ausgeschlossen, diese aber durch zelllinienspezifische Untersuchungen des peripheren Blutes und Knochenmarkes widerlegt. So können z.B. auch B- und T-Lymphozyten die Mutation tragen. Ob Stromazellen des Knochenmarks (Osteoblasten, Endothelien) auch die JAK2-Mutation tragen, wird gegenwärtig in der Arbeitsgruppe untersucht.

Die Allelhäufigkeit und der Zelltyp, der die JAK2-Mutation trägt, ist in den Subtypen der Ph- CMPE offensichtlich unterschiedlich. In einer von uns publizierten Arbeit zum Anteil mutierter Allele in laser-mikrodissezierten Megakaryozyten in Ph- CMPE konnten wir zeigen, dass in der ET die Megakaryozyten die prädominante Zellpopulation im Vergleich zu anderen Reihen darstellen, und dass sich dabei die Allelhäufigkeit gegenüber der P.vera und der fortgeschrittenen CIMF unterscheidet. Der Anteil homozygot mutierter Megakaryozyten in fortgeschrittener CIMF ist dabei deutlich höher als in der ET. Wir gehen in Zusammenschau mit anderen Studien davon aus, dass die geringere „gene dosage“ der JAK2-Mutation in der ET insgesamt auch durch den geringeren Anteil betroffener Zellreihen in dieser Entität zu erklären ist (Abb. 2).

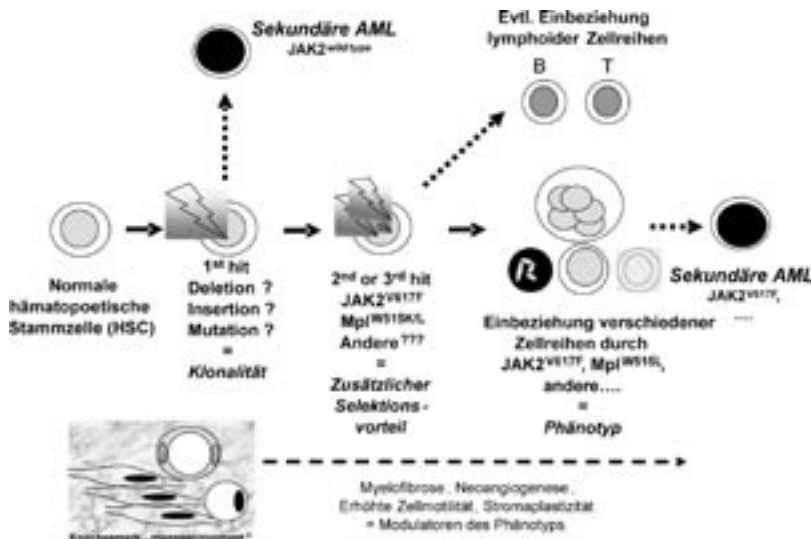


Abb. 4

Für die Pathogenese der Myelofibrose scheint die JAK2-Mutation keine kausale Rolle zu spielen. In eigenen Untersuchungen und Publikationen, die sich auf die Analyse von Verlaufsbiopsien von Ph- CMPE mit prospektiver Myelofibrose konzentrierten, zeigte sich bei aberranter Expression von Komponenten der extrazellulären Matrix und assoziierter proteolytischer Enzyme keine Korrelation zum JAK2-Status. Im Langzeitverlauf von Patienten mit CIMF, die in einem Zeitraum von 10 Jahren und länger eine zunehmende Knochenmarkfibrose entwickelten, konnte bei Vorliegen der JAK2-Mutation bei interindividuell unterschiedlicher „gene dosage“ zu Beginn der Erkrankung nicht zwingend eine Dynamik in der Allelfrequenz demonstriert werden (Abb. 3). Ein ansteigende Häufigkeit mutierter Allele (Übergang von Heterozygotie zu Homozygotie), die durch den Mechanismus der mitotischen Rekombination erklärt wird, ist hinsichtlich des Potenzials zur Ausbildung einer Myelofibrose per se nicht relevant.

Für die Transformation in eine akute Leukämie ist die JAK2 (V617F) – Mutation in Ph- CMPE ein möglicher Marker zur Identifizierung der Ebene involvierter Vorläuferzellen. Nach anfänglichen Hoffnungen, mit der JAK2 (V617F) – Mutation einen relevanten, die Transformation induzierenden Faktor gefunden zu haben, demonstrierten mehrere unabhängige Studien, dass ein nicht unerheblicher Anteil der sekundären akuten Leukämien, die sich aus JAK2-mutierten Ph- CMPE entwickelten, eine Blastenpopulation ohne Nachweis der JAK2-Mutation (= Wildtyp) zeigten. Wie bereits angedeutet, offenbarten Klonalitätsanalysen, dass der Anteil JAK2-mutierter Zellen in der klonalen Population kleiner war als die Gesamtpopulation. Die klonale Evolution in Ph- CMPE ist demnach in vielfältiger Weise möglich. So bedingt der Anteil mutierter Zellen die autonome chronische Myeloproliferation und dieser Klon kann in der sekundären Leukämie über die Mutation als involviert respektive ursächlich detektierbar sein. Ein bislang nicht näher definierter Mechanismus respektive Defekt in der prä-JAK2 (V617F) Vorläuferzelle wird aber ebenfalls unabhängig die Transformation induzieren können. Welcher initiale Defekt (Deletion, Insertion, Mutation) überhaupt erst für die klonale Stammzellerkrankung verantwortlich ist, bleibt nicht nur in Ph- CMPE ungeklärt. In JAK2-mutierten Fällen existieren dabei wenigstens 2 Klone, die nebeneinander den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Welche weiteren Aberrationen für den differentiellen Phänotyp in Ph- CMPE mit ein und derselben Mutation verantwortlich sind, wird die Aufdeckung weiterer Defekte zeigen (Modell in Abb. 4).

Die erst kürzlich entdeckte Punktmutation in der transmembranösen Domäne von Mpl (W515L), die zur konstitutiven Aktivierung des Thrombopoietin-Rezeptors und in Analogie zur JAK2-Mutation die autonome Proliferation der betroffenen Zellen bewirkt, ist ein weiterer Hinweis für die Vielfältigkeit der molekularen Defekte. Obgleich bislang in unserem Kollektiv keine Koinzidenz von JAK2 (V617F) und Mpl (W515L) - Mutationen nachgewiesen werden konnte, zeigten einige Fälle des Kollektivs mit Philadelphia-Chromosom positiver CML eine JAK2 (V617F)-Mutation, die schon bei initialer Diagnose nachweisbar war (siehe auch Tab. 1 b). In einer Kasuistik konnten wir demonstrieren, dass eine mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor Imatinib behandelte CML unter Therapie eine beginnende Myelofibrose zeigte und eine JAK2 (V617F) – Mutation zunehmend von mitral X % auf 25 % detektierbar war. Da die Gründe für die abnorm proliferierenden Megakaryozyten und z.T. als Cluster liegenden Zellen in den Ph- CMPE und insbesondere in der CIMF ungeklärt sind, untersuchen wir zur Zeit Aberrationen in den Apoptosen dieser Zellen. Ebenfalls auf zelltyp-spezifischer Ebene quantifizieren wir differenzierungs-assoziierte microRNAs, von denen wir die physiologischen Level bereits kennen. Wir gehen hier von richtungsweisenden Aberrationen in dem Spektrum beteiligter microRNAs mit Hinweisen auf mögliche relevante Targets und neue Pathomechanismen aus.

■ Projektverantwortliche: Oliver Bock, Hans Kreipe; Förderung: DFG, Deutsche Krebshilfe

## Weitere Forschungsprojekte

### Identifizierung Apoptose-relevanter Gene in Megakaryozyten der chronischen idiopathischen Myelofibrose

■ Projektleiter: O. Bock, H.H. Kreipe, Förderung: DFG

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

■ Projektleiter: M. Mengel, O. Bock, Hans Gwinner; Förderung: DFG

**Quantifizierende Analyse megakaryozytärer Genexpression bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen mit prospektiver Myelofibrose**

■ Projektleiter: O. Bock, H. H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe.

**Versorgungsoptimierung für Frauen mit einer erblichen Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der präventiven Maßnahmen**

■ Projektleiter: H.H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe (107054), Verbundprojekt mit den Universitäten Berlin, Düsseldorf, Dresden, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln/Bonn, Leipzig, München, Münster, Ulm und Würzburg

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

■ Projektleiter: U. Lehmann, H.H. Kreipe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**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“ (KF0-119 / TP2)

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

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

**Kardialer in situ-Mikrochimärismus nach Herz- oder Knochenmarktransplantation**

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

**Methylierungsprofile verschiedener Subtypen des Mammakarzinoms**

■ Projektleiter: U. Lehmann

**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: Roche, Novartis, Astellas

**Pathogenetische Rolle der Gewebe-Transglutaminase in der Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie**

■ Projektleiter: M. Mengel und O. Bock in Kooperation mit W. Gwinner, Abteilung Nephrologie; Förderung: DFG (ME 2097/3-1)

**Kardialer Mikrochimärismus nach Herz- und Knochenmarkstransplantation**

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

**Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie**

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

**Redifferenzierung von Schilddrüsenkarzinomen – Monitoring und tierexperimentelle Ansätze**

■ Projektleiter: R. von Wasielewski; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**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 (KF0119/1), 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**

Al-Masri AN, **Flemming P**, Rodeck B, Melter M, Leonhardt J, Petersen C: Expression of the interferon-induced Mx proteins in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006; 41(6): 1139-43.

Athanassiadi K, Grothusen C, **Mengel M**, Haverich A: Primary leiomyosarcoma of the pulmonary artery: Is aggressive treatment justified for a long survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(2): 435-6.

**Bock O**, **Hussein K**, Neusch M, **Schlué J**, Wiese B, **Kreipe H**: Transcription factor Fli-1 expression by bone marrow cells in chronic myeloproliferative disorders is independent of an underlying JAK2 (V617F) mutation. *Eur J Haematol* 2006; 77(6): 463-70.

**Bock O**, **Büsche G**, **Koop C**, **Schröter S**, **Buhr T**, **Kreipe H**: Detection of the Single Hotspot Mutation in the JH2 Pseudokinase Domain of Janus Kinase 2 in Bone Marrow Trepchine Biopsies Derived from Chronic Myeloproliferative Disorders. *J Mol Diagn* 2006; 8(2): 170-7.

**Bock O**, Neuse J, **Hussein K**, **Brakensiek K**, **Büsche G**, **Buhr T**, Wiese B, **Kreipe H**: Aberrant collagenase expression in chronic idiopathic myelofibrosis (cIMF) is related to the stage of disease but not to the JAK2 mutation status. *Am J Pathol* 2006; 169(2): 471-481.

Bornemann J, Hagner D, Brandenburg R, Hauger C, **Wilkens L**, Lenarz T, Heermann R: In vitro measurement conditions for optical coherence tomography (OCT). *Acta Otolaryngol* 2006; 126(10): 1084-90.

**Bröcker V**, **Länger F**, Fellous TG, **Mengel M**, Brittan M, **Bredt M**, **Milde S**, Welte T, Eder M, Haverich A, Alison MR, **Kreipe H**,

**Lehmann U**: Fibroblasts of Recipient Origin Contribute to Bronchiolitis Obliterans in Human Lung Transplants. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173(11): 1276-82.

**Büsche G**, **Georgii A**, **Kreipe HH**: Diagnosis and quantification of bone marrow fibrosis are significantly biased by the pre-staining processing of bone marrow biopsies. *Histopathology* 2006; 48(2): 133-48.

**Deppenmeier S**, **Bock O**, **Mengel M**, Niemann H, Kues W, Lemme E, Wirth D, Wonigeit K, **Kreipe H**: Health status of transgenic pigs expressing the human complement regulatory protein CD59. *Xenotransplantation* 2006; 13(4): 345-56.

Divchev D, Podewski EK, **Mengel M**, Meyer GP, Drexler H, Schaefer A. Inflammatory, abscess-forming foreign body reaction mimics a thrombus formation on an atrial septal defect closure device: A commented case report. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Jun 5 .

Doe JY, Funk M, **Mengel M**, Doehring E, Ehrlich JH: Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for 'tropical nephrotic syndrome': *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3): 672-6.

Durisin M, **Mengel M**, Beilken A, Donnerstag F, Lenarz T, Stover T: [Embryonal rhabdomyosarcoma of the orbita.] *Laryngorhinootologie* 2006; 85(2): 124-7.

**Flemming P**, **Lehmann U**, Steinemann D, **Kreipe H**, **Wilkens L**: [Hepatocellular adenoma: malignancy potential and differentiation from hepatocellular carcinoma.] *Pathologie* 2006; 27(4): 238-43.

Garbe AI, Vermeer B, Gamrekelashvili J, **von Wasielewski R**, Greten FR, Westendorf AM,

Buer J, Schmid RM, Manns MP, Korangy F, Greten TF: Genetically induced pancreatic adenocarcinoma is highly immunogenic and causes spontaneous tumor-specific immune responses. *Cancer Res* 2006; 66(1):508-16.

**Hussein K, Brakensiek K**, Ballmaier M, Bormann M, Göhring G, **Buhr T, Bock O, Kreipe H**: B-CLL developing in a patient with PV is not affected by V617F mutation of the Janus kinase 2. *Eur J Haematol* 2006; 77(6): 539-41.

Ikuerowo SO, Kuczyk MA, **Mengel M**, van der Heyde E, Shittu OB, Vaske B, Jonas U, Machtens S, Serth J: Alteration of subcellular and cellular expression patterns of cyclin B1 in renal cell carcinoma is significantly related to clinical progression and survival of patients. *Int J Cancer* 2006; 119(4): 867-74.

Jörns A, Rath KJ, **Bock O**, Lenzen S. Beta cell death in hyperglycaemic *Psammomys obesus* is not cytokine-mediated. *Diabetologia* 2006; 49(11): 2704-12.

Kersting C, Packeisen J, Leidinger B, Brandt B, **von Wasielewski R**, Winkelmann W, van Diest PJ, Gosheger G, Buerger H: Pitfalls in immunohistochemical assessment of EGFR expression in soft tissue sarcomas. *J Clin Pathol* 2006; 59(6): 585-90.

Khaladj N, Peterss S, Oetjen P, **von Wasielewski R**, Hauschild G, Karck M, Haverich A, Hagl C: Hypothermic circulatory arrest with moderate, deep or profound hypothermic selective antegrade cerebral perfusion: which temperature provides best brain protection? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(3): 492-8.

**Kreipe H**: [New and old challenges in breast pathology.] *Pathologe* 2006; 27(5): 317-8.

Kumpers P, Herrmann A, Lotz J, **Mengel M**, Schwarz A: A blue kidney-chronic renal failure as a consequence of siderosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria? *Clin Nephrol* 2006; 66(3): 210-3.

**Länger F, von Wasielewski R, Kreipe HH**: [The importance of immunohistochemistry for the diagnosis of cholangiocarcinomas.] *Pathologe* 2006; 27(4): 244-250.

Lehnhardt A, **Mengel M**, Pape L, Ehrich JH, Offner G, Strehlau J: Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 847-51.

Leonhardt J, Stanulla M, **von Wasielewski R**, Skokowa J, Kubler J, Ure BM, Petersen C: Gene expression profile of the infective murine model for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(1): 84-9.

Merkel S, Mogilevskaja N, **Mengel M**, Haller H, Schwarz A: Side effects of sirolimus. *Transplant Proc* 2006; 38(3): 714-5.

**Milde S, Gaedcke J, v Wasielewski R, Bruchardt H**, Wingen L, Gadzicki D, Arps H, **Kreipe HH**: [Diagnosis and immunophenotype of medullary breast cancer.] *Pathologe* 2006; 27(5): 358-62.

Musholt TJ, Brehm C, Hanack J, **von Wasielewski R**, Musholt PB: Identification of Differentially Expressed Genes in Papillary Thyroid Carcinomas with and without Rearrangements of the Tyrosine Kinase Receptors RET and/or NTRK1. *J Surg Res* 2006; 131(1): 15-25.

Pautz D, Herrmann T, **Buhr T**: [Zystisches Lymphangiom der Niere.] *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: 816-823.

Peters I, Tossidou I, Achenbach J, Woroniecki R, **Mengel M**, Park JK, Paschy M, de Groot K, Haller H, Schiffer M: IGF-Binding Protein-3 Modulates TGF-beta/BMP-Signaling in Glomerular Podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(6): 1644-56.

Poling J, Oezkur M, Kogge K, **Mengel M**, Niemann H, Winkler M, Haverich A, Wiebe K: Hyperacute rejection in ex vivo-perfused porcine lungs transgenic for human complement regulatory proteins. *Transpl Int* 2006; 19(3): 225-232.

Rifai K, **Flemming P**, Manns MP, Trautwein C: [Severe drug hepatitis caused by Chelidonium.] *Internist* 2006; 47(7): 749-751.

**Schade U, Bock O, Vornhusen S, Jäger A, Büsche G, Lehmann U, Kreipe H**: Bone marrow infiltration pattern in chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) is related to IgVH mutation status and expression of ZAP-70. *Hum Pathol* 2006; 37(9): 1153-61.

Skokowa J, Cario G, Uenal M, Schambach A, Germeshausen M, Battmer K, Zeidler C, **Lehmann U**, Eder M, Baum C, Grosschedl R, Stannulla M, Scherr M, Welte K: LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 2006; 12(10): 1191-7.

Stange DE, Radlwimmer B, Schubert F, **Traub F, Pich A**, Toedt G, Mendrzyk F, **Lehmann U**, Eils R, **Kreipe H**, Lichter P: High Resolution Genomic Profiling Reveals Association of Chromosomal Aberrations on 1q and 16p with Histological and Genetic Subgroups of Invasive Breast Cancer. *Clin Can Res* 2006; 12(2): 345-52.

Steinemann D, Skawran B, Becker T, Tauscher M, Weigmann A, Wingen L, Tauscher S, Hinrichsen

T, Hertz S, **Flemming P**, Flik J, Wiese B, **Kreipe H**, Lichter P, Schlegelberger B, **Wilkens L**: Assessment of differentiation and progression of hepatic tumors using array-based comparative genomic hybridization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10): 1283-91.

Teschner M, **Buhr T**, Donnerstag F, Lenarz T, Majdani O: [Expansion of an ceruminous adenoma into the middle ear.] *Laryngorhinootologie* 2006; 85(6): 444-7.

Timmerbeul I, Garrett-Engele CM, Kossatz U, Chen X, Firpo E, Grünwald V, Kamino K, **Wilkens L, Lehmann U**, Buer J, Geffers R, Kubicka S, Manns MP, Porter PL, Roberts JM, Malek NP: Testing the importance of p27 degradation by the SCFskp2 pathway in murine models of lung and colon cancer. *PNAS* 2006; 103(38): 14009-14014.

**Traub F**, Jost M, Hess R, Schorn K, Menzel C, Budde P, Schulz-Knappe P, Lamping N, **Pich A, Kreipe HH**, Tammen H: Peptidomic analysis of breast cancer reveals a putative surrogate marker for estrogen receptor-negative carcinomas. *Lab Invest* 2006; 86(3): 246-53.

**Traub F, Mengel M**, Lück HJ, **Kreipe HH, von Wasielewski R**: Prognostic impact of Skp2 and p27 in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(2): 185-91.

**Traub F, Sickmann K, Tessema M, Wilkens L, Kreipe HH**, Kamino K: Nephroblastomatosis and loss of WT1 expression associated with trisomy 13. *Virchows Arch* 2006; 448(2): 214-7.

Trummer A, Oldhafer KJ, **Flemming P**, Hollerbach S: Detection of recurrent extrahepatic hepatobiliary cystadenoma by EUS (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4): 658-60.

Tschernig T, de Vries V, Debertin A, Braun A, Walles T, **Traub F**, Pabst R: Density of dendritic cells in the human tracheal mucosa is age dependent and site specific. *Thorax*. 2006; 61(11): 986-91.

**von Wasielewski R, Klopper K**, Luck HJ, **Kreipe H**: [Improvement of breast cancer grading in punch biopsies.] *Pathologie* 2006; 27(5): 337-45.

**Wilkens L**, Becker T, Schlegelberger B, **Kreipe H, Flemming P**: Preserved reticulin network in case of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2006; 48(7): 876-8.

Zender L, Spector MS, Xue W, **Flemming P**, Cordon-Cardo C, Silke J, Fan ST, Luk JM, Wigler M, Hannon GJ, Mu D, Lucito R, Powers S, Lowe SW: Identification and validation of oncogenes in liver cancer using an integrative oncogenomic approach. *Cell* 2006; 125(7): 1253-67.

Ziegler E, Gueler F, Rong S, **Mengel M**, Witzke O, Kribben A, Haller H, Kunzendorf U, Krautwald S: CCL19-IgG Prevents Allograft Rejection by Impairment of Immune Cell Trafficking. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2521-32.

### Übersichtsarbeiten

**Flemming P, Lehmann U**, Steinemann D, **Kreipe H, Wilkens L** (2006). Leberzelladenom. Entartungspotenzial und Abgrenzung vom hepatozellulären Karzinom. *Der Pathologe*; 27:238-43.

### Buchbeiträge

**Lehmann U, Kreipe H**: Laser-assisted Microdissection. In: *Methods in Molecular Biology*, Vol. 120 „Breast Cancer Research Protocols“. Eds.: SA Brooks and A Harris, Humana Press, Totawa, pp. 65-75.

### Abstracts

2006 wurden insgesamt 21 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

**O. Bock**: Genexpressionsanalysen an Beckenkamtrepanaten und daraus angereicherten Zellpopulationen bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen.

### Dissertationen

**Thomas Höfner** (Dr. med.): Stimulation blastärer Zellen in vitro – Expressionsanalyse differenzierungsassoziierter Gene und vergleichende morphologische Untersuchungen.

**Michael Neusch** (Dr. med.): Quantitative mRNA-Expressionsanalyse von b-Catenin, FKBP51 und HSP-70.1 in Knochenmarkzellen von Chronischen myeloproliferativen Erkrankungen.

**Gero Hendrik Loch** (Dr. med.): Expressionsanalyse fibroseassoziierter Gene in der chronischen idiopathischen Myelofibrose.

**Kai Brakensiek** (Dr. med.): Ausgezeichnet mit dem Promotionspreis der MHH: Untersuchungen zur aberranten DNA-Methylierung in humanen myeloischen Neoplasien mit Hilfe hochauflösender quantitativer Analysemethoden.

**Kais Hussein** (Dr. med.): Untersuchungen zur Funktion von humanen TSPY an einer transgenen kryptorchiden hTSP+/InsI3-/-Mauslinie.

### Diplomarbeiten

**Micro Müller** (Dipl.-Biochem.): DNA-Methylierungsmuster von microRNA-Genen in Mammarkarzinom-Zellen.

### Wissenschaftspreise

**Bröcker V., Lehmann U.**: Leibniz-Symposium on Transplantation and Regeneration of Thoracic Organs, Posterpreis.

**Bröcker V.:** Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Posterpreis

**Jonigk D.D.:** Epithelialer Mikrochimärismus nach Nierentransplantation (Promotionspreis MHH)

**M. Mengel:** Carl-Ludwig Nachwuchspreis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

#### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

**O. Bock:** Journal of Pathology, British Journal of Haematology, Haematologica, Leukemia Research, Human Pathology, Leukemia & Lymphoma.

**U. Lehmann:** Blood, BMC Cancer, Cancer Research, Clinical Cancer Research, Clinical Chemistry, International Journal of Cancer, Nucleic Acids Research, Leukemia Research, Virchows Archiv; für Drittmittelgeber: Research Grants Council of Hong Kong (Personal- und Sachmittel für ein Forschungsvorhaben), Begutachtung von Promotionsarbeiten an der MHH.

**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.

**M. Mengel:** American Journal of Transplantation, Nephrology Dialysis and Transplantation, Clinical Nephrology