

Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Arnold Ganser

Forschungsprofil

Die Abteilung forscht anwendungs- und grundlagenbezogen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Eine C3-Stiftungsprofessur mit einer von der VW-Stiftung geförderten Forschergruppe (Biologie humaner Stammzellen, Leiter: Prof. Dr. C. Baum) befaßt sich mit neuen Ansätzen der Zelltherapie im hämatopoetischen System. Die Arbeitsgruppe nimmt auch im internationalen Vergleich eine führende Rolle bei der Entwicklung retroviraler Gentransfervektoren ein. Für nationale und internationale Kooperationen werden maßgeschneiderte Gentransfervektoren für klinische Studien entwickelt. Zudem hat das Labor wegweisende Arbeiten zur Kausalanalyse von Nebenwirkungen genetischer Stammzellmanipulationen vorgelegt. Eine enge Interaktion besteht mit dem Institut für Zell- und Molekularpathologie, in dessen Räumen die Arbeitsgruppe ihre Labore einrichten konnte. Die neu eingerichtete und mit Frau Prof. M. Scherr besetzte Juniorprofessur für molekulare Hämatologie befaßt sich mit dem Gene-Silencing mittels RNA-Interferenz als Werkzeug zur Analyse grundlegender Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen, außerdem schwerpunktmäßig mit dem lentiviralen Gentransfer in diese Zellen. Auch diese Arbeitsgruppe hat auf ihren Gebieten methodologisch einen Vorsprung, der weltweite Kooperationen begünstigt. In der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich außerdem mit der Bedeutung von Signalwegen bei der malignen Entartung (Reuter, Eder) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (Stadler/Venturini, Krauter). Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien zur akuten myeloischen Leukämie und myelodysplastischen Syndromen, die von der Abteilung geleitet werden (Ganser, Krauter, Stadler). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD (Franzke, Hertenstein) und GvL (Hertenstein) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren (Hertenstein). Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland epidemiologische Untersuchungen zu Thrombophilie-Risikofaktoren. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf translationale Forschung sowie klinische Phase I-III-Studien z. B. innerhalb der EORTC (Grünwald/Reuter).

Ausgewähltes Forschungsprojekt

RNAi zur funktionellen Genanalyse in hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen

Mechanismus der RNAi

Nach weitgehendem Abschluß der Sequenzierung des humanen Genoms steht nun die funktionelle Genanalyse im Mittelpunkt vielfältiger biologischer Fragestellungen. Dabei hat sich die sogenannte RNA-Interferenz (RNAi) schon bald nach ihrer Entdeckung als innovatives und wichtiges Werkzeug der Genomforschung bewährt, das durch spezifische und gezielte Inhibition der Expression von Genen deren funktionelle Analyse in geeigneten Modellen erlaubt. So wurden bereits genomweite funktionelle Analysen in *C. elegans* durchgeführt, bei denen einer Vielzahl von Genen Funktionen für z. B. die Zellzyklusregulation oder den Metabolismus zugeordnet werden konnten.

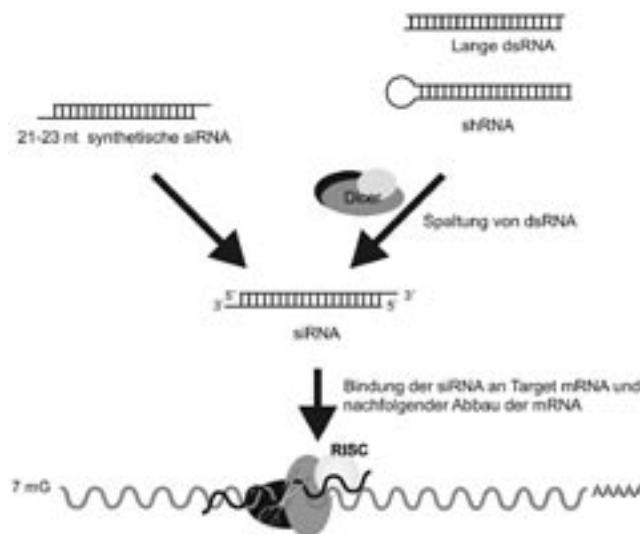


Abb. 1: Postulierter Mechanismus der RNA Interferenz in Säugerzellen. RNAi kann durch siRNA, shRNA, oder durch lange dsRNA Moleküle, die durch Dicer zu siRNAs prozessiert werden, initiiert werden. dsRNA Intermediate werden entwunden und als Einzelstränge in RISC incorporiert, welcher sich sequenzkomplementär -geführt durch den Antisense-Strang der siRNA- an die Ziel-mRNA anlagert und diese spaltet.

RNAi bezeichnet einen Mechanismus der sequenzspezifischen posttranskriptionellen Regulation der Genexpression durch doppel-strängige RNA-Moleküle (dsRNA). Dabei wurden 21-23 nt lange „small interfering“ RNA-Moleküle (siRNA) mit einem 3'-Überhang von 2 nt als RNAi-vermittelnde Trigger identifiziert, die entweder nach Prozessierung längerer dsRNA-Moleküle oder sogenannter als „small harpin“ RNA (shRNA) durch die Ribonuklease „Dicer“ entstehen, oder direkt als siRNA appliziert hergestellt werden können (Abb. 1). siRNAs werden in einen siRNA/Protein Komplex (RISC:RNA-induced silencing complex) rekrutiert, der die Bindung an und nachfolgende Spaltung der Target-mRNA vermittelt. In *C. elegans* ist eine Amplifikation und z. T. auch eine systemische Ausbreitung des RNAi-Triggers möglich, so daß eine konstante und systemische Inhibition der Genexpression eine funktionelle Genanalyse sogar im intakten Organismus möglich ist. Im Gegensatz dazu wird der RNAi-Trigger in Säugerzellen nicht amplifiziert, und RNAi bleibt transient und zellständig lokalisiert.

RNAi in hämatopoetischen Zellen

In den vergangenen Jahren beschäftigten wir uns mit der Entwicklung von Strategien zur Inhibierung der Genexpression, die auch in primären hämatopoetischen Zellen effizient anwendbar sind. Ziel ist es dabei, einerseits molekulare Mechanismen der malignen Transformation hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen zu untersuchen und andererseits mögliche therapeutische Zielstrukturen im Kontext molekular definierter Therapieansätze funktionell präklinisch zu evaluieren.

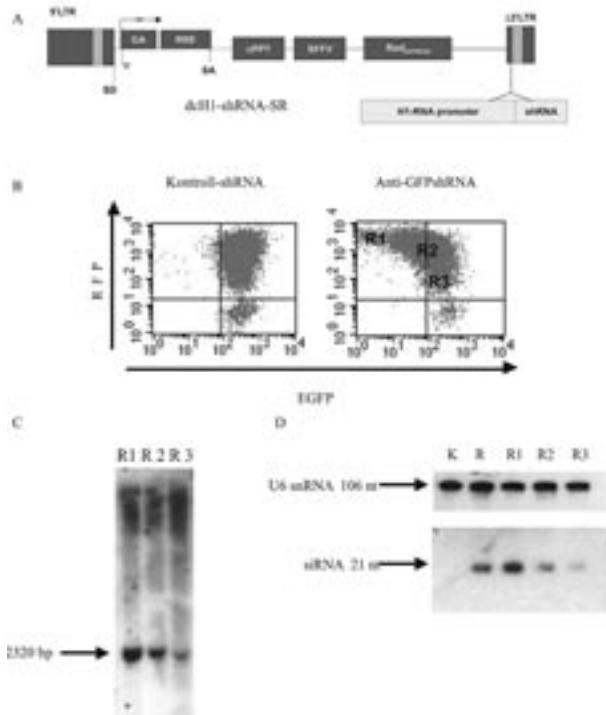


Abb. 2: Korrelation zwischen RFP Expression, Inhibierung der EGFP-Expression und siRNA-Expression. (A) Lentivirales Transgenplasmid (B) "Dot blots" der RFP- und EGFP-Fluoreszenz (C) Southern Blot Analyse von genomischer DNA aus BaF3-4dEGFP Zellen die nach ihrer RFP Expression, wie in (B) angegeben sortiert wurden (D) Northern Blot Analyse von RNA die nach ihrer RFP-Expression, wie in (B) angegeben sortiert wurden (K = Kontroll-shRNA, R = unsortierte Mischpopulation; R1-R3 = nach ihrer RFP-Expression sortierte Zellen).

Dazu etablierten wir siRNAs, die die Expression des für die chronische myeloische Leukämie (CML) spezifischen bcr-abl Onkogens effizient inhibieren. Dabei konnten wir zeigen, daß anti-bcr-abl siRNAs nicht nur in Zelllinien die Bcr-Abl vermittelte Proliferation spezifisch unterdrücken können, sondern auch in primären CML-Zellen eine spezifische Reduktion der bcr-abl mRNA induzieren können. Allerdings sind die Effekte von exogen applizierten siRNAs nur transient, und eine Inhibition der Kolonienbildung primärer CML-Vorläuferzellen war in diesem Ansatz nicht zu erreichen.

Lentivirale „Gene silencing“-Vektoren

Zur Induktion stabiler RNAi in primären hämatopoetischen Zellen und zur Analyse kinetischer und quantitativer Aspekte stabiler RNAi generierten wir daher replikationsdefiziente rekombinante Lentiviren, die nach Infektion der Zielzellen shRNAs stabil unter Kontrolle

von Polymerase III Promotoren exprimieren (Abb. 2A). Mit unserem System konnten wir eine stabile Inhibition der Genexpression sowie, über die Expression eines quantifizierbaren lentiviral codierten Reportergens (RFP / GFP), eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Expression des Reportergens (2B), der Zahl lentiviraler Integrationen in das Genom der Zielzellen (Southern Blot, 2C), der Expression von siRNA (Northern Blot, 2D) und dem Ausmaß der Inhibition der Genexpression (2B) in Zielzellen aufzeigen.

Die Kombination von lentiviralem Gentransfer mit Strategien zur Expression von si/shRNAs erlaubte im Folgenden eine funktionelle Analyse von Genen in primären CD34+ Stamm- und Vorläuferzellen. So hemmen si/shRNAs, die die Expression der β -Untereinheit des Zytokinrezeptors für GM-CSF und IL-3 (β -GMR) inhibieren, das Wachstum normaler Kolonienbildender Vorläuferzellen (CFU) spezifisch unter Stimulation mit GM-CSF/IL-3, nicht aber in Kulturen, die mit SCF/Tpo/G-CSF (β -GMR unabhängig) stimuliert werden. Diese Effekte sind nicht nur in CFU, sondern auch in NOD/SCID-repopulierenden Zellen (SRC) und in aus ihnen generierten CFU nachweisbar. So konnten wir 6 Wochen nach Transplantation lentiviral transduzierter CD34+ Zellen in NOD/SCID-Mäuse in deren Knochenmark das defekte Wachstum transduzierter humaner CFU unter Stimulation mit GM-CSF/IL-3 nahezu unverändert wie in den Primärkulturen nachweisen. Diese Daten zeigen erstmals, daß das von uns etablierte System spezifische und funktionell relevante RNAi gegen endogen exprimierte Gene in primären CD34+ CFU und SRC ermöglicht.

Gene silencing von hämatopoetischen Onkogenen

Anschließend kombinierten wir unsere bereits als funktionell getestete anti bcr-abl siRNA mit obigen lentiviralen „Gene Silencing“ Vektoren, um einen möglichen therapeutischen Einsatz stabiler RNAi in primären CML-Zellen zu evaluieren. Dabei zeigte sich, daß lentiviral induzierte anti-bcr-abl RNAi Dosis-abhängig in einem Zellkulturmodell zu einer Depletion bcr-abl-positiver Zellen führt. Diese Depletion/Inhibierung ist abhängig von der Konzentration an lentiviralen Partikeln, die für die Transduktion eingesetzt wird, und korreliert mit der Stärke der Expression des lentiviralen Reportergens. Interessanterweise werden aber Zellen mit vergleichsweise gering effektiver RNAi selektioniert, was ein mögliches „Resistenz-Problem“ eines solchen Ansatzes bedingen könnte. Solchermaßen selektionierte Zellen zeigen weiterhin, wenn auch reduzierte RNAi gegen bcr-abl und zeigen eine verstärkte Sensitivität gegenüber dem bcr-abl Kinaseinhibitor STI571. Durch eine quantitative „real-time“ PCR aus genomischer DNA konnten wir zeigen, daß im Mittel mehr als drei lentivirale Integrationen notwendig waren, um eine effiziente Depletion von K562 Zellen zu erzielen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, daß stabile anti bcr-abl RNAi auch in primären CFU von CML Patienten die Kolonienbildung spezifisch inhibieren kann. Diese Daten belegen ein von der Dosis-abhängiges „Gene Silencing“ durch lentiviral vermittelte RNAi in bcr-abl+ Zellen.

Diese Entwicklung lentiviraler „Gene Silencing“ Vektoren ermöglicht bereits sowohl die Analyse molekularer Mechanismen, die Proliferation und Differenzierung normaler wie leukämischer hämatopoetischer Zellen regulieren als auch, modellhaft, die Analyse therapeutisch zu nutzender stabiler RNAi für hämatologische Systemerkrankungen.

Diese Arbeiten wurden durch Zuwendungen der H.W. & J. Hector-Stiftung und der DFG, SFB 566 finanziert.

■ Projektverantwortliche: Prof. Dr. Matthias Eder und Prof. Dr. Michaela Scherr

Weitere Forschungsprojekte

Gene expression profiling in drug-resistant and drug-sensitive acute myeloid leukemia

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser, M. Heuser, Prof. Dr. B. Schlegelberger; Förderung: BMBF Kompetenznetz „Akute und Chronische Leukämie“

Klinische Studien zur Therapieoptimierung bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Mitarbeiter: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter; Förderung: BMBF, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“

Immunmodulatorische Therapie der myelodysplastischen Syndrome (ATG/CsA) Im Rahmen des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ wird dieses Projekt vom BMBF als Multizenterstudie gefördert

■ Mitarbeiter: Prof. Dr. A. Ganser, Dr. M. Stadler, Dr. Ch. Dobbstein; Förderung BMBF, Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“

Funktionelle Genom- und Proteom-Analysen zur Identifikation von Zielstrukturen und Interaktionspartnern des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter (Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich und Prof. Dr. A. Nordheim, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluß des leukämiespezifischen Fusionsproteins AML1/MTG8 auf Differenzierung und Wachstum von t(8;21) positiven Leukämiezellen. Analyse mittels spezifischer RNA-Interferenz

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter (Gemeinschaftsprojekt mit PD Dr. O. Heidenreich, Abteilung Molekularbiologie der Universität Tübingen); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung

Molekulare Analyse der Expression und Modulation von leukämiespezifischen Fusions-transkripten bei akuten myeloischen Leukämien mit t(8;21) und inv(16)

■ Projektleiter: PD Dr. J. Krauter; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleiterin: Dr. K. Wagner; Förderung: Habilitationsanschubstipendium der Medizinischen Hochschule Hannover

Lentiviraler Transfer von shRNA gegen PML/RAR α zur Analyse wichtiger Zielgene in der akuten Promyelozytenleukämie

■ Projektleiterin: Dr. K. Wagner; Förderung: Hannelore-Munke-Stipendium

Inhibition von Histondeacetylasen bei der Akuten Promyelozytenleukämie.

■ Projektleiter: Dr. B. Drescher, Dr. K. Wagner, PD Dr. J. Krauter

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase III study to evaluate corticosteroid-reduction and –sparing effects of Mepolizumab 750 mg intravenous in subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to evaluate the efficacy and safety of Mepolizumab in controlling the clinical signs and symptoms of HES over nine months.

■ Projektleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Mitarbeiterin: Dr. K. Wagner; Förderung: GlaxoSmith-Kline

Phase II study of low-dose intravenous decitabine in patients aged > 60 years with acute myeloid leukemia who are not eligible for standard induction chemotherapy

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Lübbert, Freiburg; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Mitarbeiterin: Dr. C. Dobbstein

Intravenous low-dose decitabine versus supportive care in elderly patients with primary Myelodysplastic Syndrome (MDS) (> 10 % blasts or high-risk cytogenetics), secondary MDS or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) who are not eligible for intensive therapy: an EORTC-German MDS Study Group randomized phase III study

■ Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Mitarbeiterin: Dr. C. Dobbstein; Förderung: EORTC Leukemia Group

Antithymocyte Globulin (ATG) and Cyclosporine (CSA) to treat patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). A randomized trial comparin ATG + CSA with best supportive care

■ Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Mitarbeiterin: Dr. C. Dobbstein; Förderung: SAKK – Swiss Group for Clinical Cancer Research

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde placebokontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit bezüglich der Stabilisierung des Hämoglobinspiegels und der Reduktion von Transfusionen sowie der Sicherheit von Eculizumab bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie

■ Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. A. Ganser; Mitarbeiterin: U. Schomburg; Förderung: Alexion Pharmaceuticals

Adoptive Immuntherapie der chronischen CMV-Infektion nach allogener Knochenmark- oder peripherer Blutstammzelltransplantation: eine Phase I/II-Studie

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein, Studienleitung: Prof. Dr. Einsele, Tübingen

Phase III-Studie: Sofortiger oder späterer Beginn einer empirischen antimykotischen Behandlung mit Voriconazol bei neutropenischen Hochrisikopatienten mit Fieber und positiver pilzspezifischer PCR

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Studienleitung: Prof. Dr. Maschmeyer, Berlin, Förderung: Pfizer GmbH

Pilotstudy on allogeneic stem cell transplantation following conditioning with fludarabine and alkylating agent in patients with high risk chronic lymphocytic leukemia - CLL3X protocol of the German CLL Study Group

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Studienleitung: PD Dr. Dreger, Hamburg

Behandlung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit mit Rapamycin und FK506 (Tacrolimus)-Phase II Studie

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Studienleitung: Dr. Wolff, Rostock

A retrospective study of hematopoietic stem cell transplant patients with organ dysfunctions due to severe sepsis or graft-versus host disease

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Hertenstein; Förderung: Lilly Deutschland GmbH

Eine offene Phase II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von STI571 bei Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ akuter lymphatischer Leukämie und minimaler Resterkrankung nach Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Studienleitung: Dr. Ottmann, Frankfurt/Main

Induktion und Regulation von Graft versus Leukaemiereaktivität nach Transplantation T-zell depletierter allogener Blutstammzellen

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Finanzierung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

The value of autografting in patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia. A randomized phase III intergroup trial – CLL3R protocol of the German CLL Study group

■ Projektleiter an der MHH: Prof. Dr. Hertenstein; Studienleitung: PD Dr: Dreger, Hamburg

Retrovirale Vektorentwicklung für die Gentherapie hereditärer Erkrankungen

■ Mitarbeiter: Dr. A. Schambach, S. Knöß, Dr. H. Klump, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: EU

Sichere und wirtschaftliche Gentherapie mit Spenderlymphozyten

■ Mitarbeiter: Dr. U. Modlich, M. Heuer, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: BMBF-Bioprofile und Vision7 GmbH

Vermehrung (Expansion) von hämatopoetischen Stammzellen in vitro und in vivo durch die Aktivität des Homöobox-Transkriptionsfaktors HOXB4

■ Mitarbeiter: Dr. H. Klump, Prof. Dr. B. Schiedlmeier, M. Galla, Prof. Dr. W. Ostertag, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: DFG KL 1311; Volkswagenstiftung

Insertionsmutagenese zur Entdeckung von Genen, die die Stammzellselbsterneuerung fördern.

■ Mitarbeiter: Dr. Z. Li, Dr. U. Modlich, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: Volkswagenstiftung

Biomedizinische Effizienz und Sicherheit genmarkierter und expandierter Blutstammzellen

■ Mitarbeiter: Dr. Z. Li, Dr. J. Meyer, Dr. A. Schambach, Dr. U. Modlich, M. Id, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: DFG (Teilprojekt Klinische Forschergruppe) KFO 110-A1

Gentherapie der HIV-Infektion

■ Mitarbeiter: Dr. A. Schambach, Prof. Dr. B. Schiedlmeier, E. Barczak, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: Vision7 GmbH

RNA-Prozessierung in Retroviren

■ Mitarbeiter: Dr. J. Bohne, J. Kraunus, D. Müller, M. Galla, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: DFG

Bedeutung von Neurotrophinsignalen in der malignen Hämatopoese

■ Mitarbeiter: Dr. Z. Li, Dr. J. Meyer, Dr. G. Beutel, Dr. M. Rhein, T. Neumann, C. Baum; Förderung: Deutsche Krebshilfe 10-2090 Li1

Gentherapie in der Pädiatrie - Kooperationsprojekt mit Cincinnati Children's Hospital

■ Mitarbeiter: Dr. Z. Li, Dr. J. Bohne, Dr. A. Schambach, Prof. Dr. C. Baum; Förderung: Cincinnati Children's Hospital Research Foundation

Sequentielle Untersuchungen der Evolution des T-Zell Rezeptor Repertoires sowie der myeloischen Hämatopoese bei myelodysplastischen Syndromen unter immunsuppressiver Therapie mit Antithymozyten Globulin und Cyclosporin A

■ Projektleiter: PD Dr. E.M. Weissinger; Förderung: Krebshilfe, Mildred-Scheel-Stiftung

Spezifische Inhibierung der bcr-abl Genexpression durch „short interfering“ RNA als therapeutische Option bei der Behandlung bcr-abl positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML)

■ Projektleiter: Prof'in Dr. M. Scherr und Prof. Dr. M. Eder, Förderung: HW & J. Hector-Stiftung, Weinheim.

Hemmung von Zytokinrezeptor-Signalkaskaden durch spezifische Inhibition der Genexpression mittels RNA-Interferenz

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Eder und Prof'in Dr. M. Scherr, Förderung: DFG, SFB 566

Untersuchungen der Funktion Zytokinrezeptor-vermittelte Signaltransduktion für Proliferation und Differenzierung myeloischer Zellen

■ Projektleiter: Prof. Dr. M. Eder, Förderung: Wilhelm-Sanders-Stiftung

G-CSF as immune regulator and its potential role in inducing regulatory T cells

■ Projektleiter: PD Dr. A. Franzke, K. Hunger; Förderung: AMGEN

Einsatz von Dendritischen Zellen zur Immuntherapie bei AML

■ Projektleiter: PD Dr. A. Franzke, K. Hunger; Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

Identifizierung neuer molekularer Therapiestrategien bei der akuten lymphatischen Leukämie

■ Projektleiter: PD Dr. A. Franzke, K. Hunger; Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

Preclinical evaluation of RAS signaling and prenylation inhibitors in multiple myeloma

■ Projektleiter: PD Dr. C. Reuter; Förderung: Hiltrud-Pulst-Stiftung der Gesellschaft der MHH, Deutsche Krebshilfe, Mildred-Scheel-Stiftung

Use of novel combination therapies to combat multiple myeloma

■ Projektleiter: Dr. M. Morgan; Förderung: Hiltrud-Pulst-Stiftung der Gesellschaft der MHH, HiLF

TIF1-Gene in Hämatopoese und Leukämogenese

■ Projektleiter: Dr. M. Stadler, Frau Dr. L. Venturini; Förderung: DFG

Struktur-Funktionsbeziehungen im humanen Faktor VIII

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede; Förderung: Bayer Hemophilia Award

Rotationsthromboelastometrie zur Beurteilung des Blutungsrisikos nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede, Prof. Dr. B. Hertenstein; Förderung: Pentapharm

A multicenter, multinational study to assess the incidence of deep vein thrombosis (DVT) following prophylactic intravenous administration of recombinant human antithrombin (rhAT) to hereditary AT deficient patients in high-risk situations

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede, PD Dr. M. von Depka; Förderung: Genzyme Europe B.V.

Phase II/III open-label study to characterize the safety and efficacy of BDDRFVIII manufactured by the albumin free process (ReFacto AF) in the treatment of previously treated patients (PTP) with severe hemophilia A

■ Projektleiter: PD Dr. M. von Depka, Dr. A. Tiede; Förderung: Wyeth

Pharmacokinetic properties, safety and efficacy of human factor VIII TMAE-SEC in patients with inherited von Willebrand disease. A phase II study

■ Projektleiter: PD Dr. M. von Depka, Dr. A. Tiede; Förderung: Octapharma

Quality of life in people with hemophilia. Validation of a new instrument

■ Projektleiter: PD Dr. M. von Depka, Dr. A. Tiede; Förderung: Bayer

Pathophysiologie der erworbenen Hämophilie

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede

Hämostaseologische Risikofaktoren für kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen bei Patienten nach Nierentransplantation

■ Projektleiter: Dr. A. Tiede, Dr. R. Eisert in Kooperation mit Abt. Nephrologie (PD Dr. W. Gwinner, Prof. Dr. M. Haubitz) und Abt. Klinische Pharmakologie (PD Dr. D. Tsikas)

Lebensqualität von Konduktorinnen für Hämophilie A und B (CarrierQOL-Study)

■ Leitung der Studie: Dr. C. Wermes; Mitarbeiter: Dr. R. Eisert; Abteilungsleitung: Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. K. Welte

Thrombophilie im Kindesalter

Bedeutung hereditärer Thromboserisikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit angeborener und erworbener Thrombophilie

■ Leitung der Studie: Dr. C. Wermes; Mitarbeiter: PD Dr. M. von Depka, PD Dr. K.-W. Sykora, Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl; Abteilungsleiter: Prof. Dr. K. Welte

Hämophilie im Kindesalter

Prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie

■ Zusammenarbeit mit PD Dr. med. W. Kreuz (Universität Frankfurt)

Lupus-Antikörper im Kindesalter

Prognostische Bedeutung verschiedener Gerinnungsparameter bei Kindern mit kindlichen Lupus-Antikörpern

■ Leitung der Studie: Dr. C. Wermes; Mitarbeiter: Stefanie Ziemann, PD Dr. M. von Depka
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. K. Welte

Dosisintensivierte Ibandronat-Therapie in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit refraktärem Multiplen Myelom

■ Studienleiter: Prof. Dr. Peest; Förderung: Industrie

Nephelometrische Messung freier Immunglobulinketten im Serum und Urin von Patienten mit gesichertem multiplen Myelom, bei denen mit der Immunfixationselektrophorese ein Paraprotein nicht nachweisbar ist

■ Studienleiter: Prof. Dr. D. Peest; Förderung: The Binding Site GmbH, Heidelberg

Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat(G-PCNSL-SG-1)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Thiel, Berlin; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion in der Primärtherapie des frühen Morbus Hodgkin (HD 13)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (HD 14)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (HD 15)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

A randomized trial of BEAM plus PBSCT versus single agent high-dose therapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R 2-Protocol)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Diehl, Köln; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms

Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten < 60 Jahre im Stadium II/III (DSMM V)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Einsele, Tübingen; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome

■ Studienleiter: Prof. Dr. Rummel, Frankfurt; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung von Rezidiven fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome

■ Studienleiter: Prof. Dr. Rummel, Frankfurt; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Randomisierte Studie zum Vergleich von 6 und 7 Zyklen Chemotherapie mit CHOP in 14-tägigen Intervallen (CHOP –14) jeweils mit oder ohne den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren (RICOVER-60)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Multizentrische Studie für die First Line-Behandlung von Patienten mit diffusem grosszelligem B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom mit einem CHOP-ähnlichen Chemotherapie-Behandlungsschema mit oder ohne anti-CD20-Antikörper Rituximab (IDEC-C2B8) (MINT-Studie)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Qualitätssicherungsprotokoll zu Therapieoptimierung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML); Randomisierter kontrollierter Vergleich von Imatinib vs. Imatinib und Interferon α vs. Interferon α -Standardtherapie mit Prüfung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation bei neu diagnostizierter CML in chronischer Phase (CML-Studie IV)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Hehlmann, Mannheim; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest; Förderung: Fallgelder durch Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämie“, Süddeutsche Hämoblastosegruppe (SHG) e.V., Schweizerische Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung (SAKK)

Campath-1H(Alemtuzumab; MabCambath) subkutan bei chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL) nach Versagen einer Fludarabin-haltigen Therapie (CLL2H)

■ Studienleiter: Prof. Dr. Hallek, Köln; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

Multizentrische randomisierte Phase-III Studie zum Vergleich von ICE plus Rituximab (R-ICE) mit DHAP plus Rituximab (R-DHAP) bei vorbehandelten Patienten im Alter von 18-65 mit einem CD20-positiven diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLCL) mit anschließender Hochdosis-Chemotherapie und Blutstammzelltransplantation gefolgt von randomisierter Erhaltungstherapie mit Rituximab (CORAL-Studie)

■ Studienleiter Deutschland: Prof. Dr. Schmitz, Hamburg; Regionaler Studienleiter: Prof. Dr. Peest

mTOR Hemmung als neuer therapeutischer Ansatz beim Multiplen Myelom

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: HiLF I

Entwicklungen von molekularen Therapieansätzen beim HCC

■ Projektleiter: Dr. V. Grünwald; Förderung: Deutsche Krebshilfe; Kooperation mit PD Dr. Kubicka, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH

Originalpublikationen

Barthels M. Gerinnungsdiagnostik. Hämostaseologie 2004; 24:123-134.

Barthels M, Schramm W. Gerinnungsfaktorenkonzentrate. Hämostaseologie 2004; 24:286?297.

Baum C, von Kalle C, Stall FJT, Li Z, Fehse B, Schmidt M, Weerkamp F, Karlsson S, Wagemaker S, Williams D. Chance or necessity? Insertional mutagenesis in gene therapy and its consequences. Molecular Therapy 2004; 9:5-13.

Beelen DW, Trenschele R, Casper J, Freund M, Hilger RA, Scheulen ME, Basara N, Fauser AA, **Hertenstein B,** Mylius HA, Baumgart J, Pichlmeier U, Hahn JR, Holler E. Dose-escalated treosulphan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased

risk for regimen-related complications. Bone Marrow Transplant. 2004 Dec 13.

Bohne J, Krausslich HG. Mutation of the major 5' splice site renders a CMV-driven HIV-1 proviral clone Tat-dependent: connections between transcription and splicing. FEBS Letters 2004; 563:113-118.

Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, Repp R, Brossart P, Vogel W, Kopp HG, Manz MG, Bitzer M, Schlimok G, Kaufmann M, **Ganser A,** Fehnle K, Gramatzki M, Kanz L. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. Ann Oncol. 2004; 15(11):1691-8.

Buchner T, Dohner H, Ehninger G, **Ganser A,** Niederwieser D, Hasford J. Cross-trial networking in AML: a step forward rather

than corner cutting. *Leuk Res.* 2004; 28(6): 649-50.

Buesche G, Freund M, Hehlmann R, Georgii A, **Ganser A**, Hecker H, Heimpel H, Fonatsch C, Heinze B, Pffirmann M, Holgado S, Schmeil A, Tobler A, Hasford J, Buhr T, Kreipe HH; German CML Study Group. Treatment intensity significantly influencing fibrosis in bone marrow independently of the cytogenetic response: meta-analysis of the long-term results from two prospective controlled trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2004; 18(9):1460-7.

Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figer A, Grossmann J, Sawada N, **Schoffski P**, Sobero A, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E. XELOX (capecitabine plus oxaliptin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(11):2084-91.

Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, **Schoffski P**, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8):1430-8.

von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology.* 2004 Aug; 9(4):245-57.

Eckardt A, Starke O, **Stadler M, Reuter C, Hertenstein B.** Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol.* 2004 Sep; 40(8):811-4.

Egelhofer M, Brandenburg G, Martinius H, Schult-Dietrich P, Melikyan G, Kunert R, **Baum C**, Choi I, Alexandrov A, von Laer D. Inhibition of HIV-1 entry in cells expressing Gp41-derived peptides. *Journal of Virology* 2004; 78:568-575.

Farge D, Passweg J, van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, Peter HH, Breedveld FC, Fibbe WE, Black C, Denton C, Koetter I, Locatelli F, Martini A, Schattenberg AV, van den Hoogen F, van de Putte L, Lanza F, Arnold R, Bacon PA, Bingham S, Ciceri F, Didier B, Diez-Martin JL, Emery P, Feremans W, **Hertenstein B**, Hiepe F, Luosujarvi R, Leon Lara A, Marmont A, Martinez AM, Pascual Cascon H, Bocelli-Tyndall C, Gluckman E, Gratwohl A, Tyndall A; EBMT/EULAR Registry. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis.* 2004 Aug; 63(8):974-81.

Fehse B, Kustikova O, Bubenheim M, **Baum C.** Pois(s)on – It's a question of dose. *Gene Therapy* 2004; 11:879-881.

Frank O, Rudolph C, Heberlein C, von Neuhoff N, Schröck E, **Schambach A**, Schlegelberger B, Fehse B, **Ostertag W**, Stocking C, **Baum C.** Tumor cells escape suicide gene therapy by genetic and epigenetic instability. *Blood* 2004; 104:2543-2549.

Galla M, Will E, **Kraunus J**, Chen L, **Baum C.** Retroviral pseudotransduction for targeted cell manipulation. *Molecular Cell* 2004; 16:309-315.

Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez, Garrido R, Kellermann E, Khair K, Lenk H, Vicariot M, Villar A, **Wermes C;** Haemo-QoL Study. Health status

and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 2004 Mar; 10 Suppl 1: 26-33

DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, **Grünwald V**, Ray RB and Hidalgo M. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. *Ann Oncol* 2004; 15(10):1510-6.

Hehlmann R, Berger U, Aul C, Buchner T, Dohner H, Ehninger G, **Ganser A**, Gokbuget N, Hoelzer D, Uberla K. The competence network „akute and chronic leukemias“. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 29(49):2660-5.

Hehlmann R, Berger U, Aul C, Buchner T, Dohner H, Ehninger G, **Ganser A**, Gokbuget N, Hoelzer D, Uberla K, Gassmann W, Ludwig WD, Rieder H, Kneba M, Hochhaus A, Reiter A, Hiddemann W, Ottmann OG, Germing U, Adelhard K, Dugas M, Dirschedl P, Messerer D, Bohne A, Harrison-Neu E, Griesshammer M, Kienast J, Kolb HJ, Ho AD, Hallek M, Neubauer A, Schlegelberger B, Niederwieser D, Heil G, Muller T, Hasford J. The German competence network 'Acute and chronic leukemias'. *Leukemia.* 2004; 18(4):665-9.

Hehlmann R, Berger U, Aul C, Buchner T, Dohner H, Ehninger G, **Ganser A**, Hoelzer D, Gokbuget N, Uberla K. Clinical research in the „acute and chronic leukemias“ competence network. *Internist (Berl).* 2004; 45(4): 384-92.

Heil G, **Krauter J**, Raghavachar A, Bergmann L, Holzer D, Fiedler W, Lübbert M, Noens L, Schlimok G, Arnold R, Kirchner H, Ganser A.

Risk-adapted induction and consolidation therapy in adults with de novo AML aged <60 years: results of a prospective multicenter trial. *Ann Hematol* 2004; 83:336-344.

Hertenstein B, Ganser A. Bone marrow transplantation: indications, chances and perspectives *Internist (Berl).* 2004 Nov; 45(11):1261-7. German.

Jaeger K, Zenz S, Juttner B, Ruschulte H, Kuse E, Heine J, Piepenbrock S, **Ganser A**, Karthaus M. Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: a prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter. *Ann Hematol.* 2004 Nov 10; [Epub ahead of print].

Kaiser T, Wittke S, Krebs R, Mischak H, **Weissinger EM.** Capillary Electrophoresis coupled to mass spectrometer for automated and robust polypeptide recognition in body fluids for clinical use. *Electrophoresis* 2004; 25:2044–2055.

Kaiser T, **Kamal H**, Rank A, Kolb HJ, Holler E, **Ganser A, Hertenstein B**, Mischak H, **Weissinger EM.** Proteomics applied to clinical follow up of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104:340-349.

von Kalle C, **Baum C**, Williams DA. Lenti in red: progress in molecular therapy for human hemoglobinopathies. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114:889-891.

von Kalle C, Fehse B, Leyh-Schmidt G, Schmidt M, Kelly P, **Baum C.** Stem cell clonality and genotoxicity in hematopoietic cells: gene activation side effects should be avoidable. *Seminars in Hematology* 2004; 4:303-318.

- Kemkes-Matthes B, **Barthels M**. Orale Antikoagulantien vom Cumarintyp. *Hämostaseologie* 2004; 24:279-285.
- Khattab B, Eiz-Vesper B, **Ganser A, Her-tenstein B**, Blasczyk R. Presentation assessment of minor histocompatibility antigens by predictive proteasomal cleavage analysis. *Ann Hematol.* 2004 Feb; 83(2):107-13.
- Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, **Her-tenstein B**, Remberger M, Kroeger N, Stelljes M, Bornhaeuser M, Martin H, Scheid C, **Ganser A**, Zander AR, Kienast J, Ehninger G, Hoelzer D, Diehl V, Fauser AA, Ringden O. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15; 22(14):2816-25.
- Klein C, **Baum C**. Gene therapy for inherited disorders of haematopoietic cells. *The Hematology Journal* 2004; 5:103-111.
- Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, **Schoeffski P**, Metzner B, Hartmann JT, Rick O, Stengele K, Hohloch K, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(1):108-14.
- Kraunus J**, Schaumann DHS, **Meyer J, Modlich U**, Fehse B, Brandenburg G, von Laer D, **Klump H, Schambach A, Bohne J, Baum C**. Self-inactivating retroviral vectors with improved RNA processing. *Gene Therapy* 2004; 11:1568-1578.
- Loew R, Selevsek N, Fehse B, von Laer D, **Baum C**, Fauser A, Kuehlcke K. Simplified generation of high-titer retrovirus producer cells for clinically relevant retroviral vectors by reversible inclusion of a loxP-flanked marker gene. *Molecular Therapy* 2004; 9: 738-746.
- Martinez N, **Drescher B**, Riehle H, Cullmann C, Vornlocher HP, **Ganser A**, Heil G, Nordheim A, **Krauter J**, Heidenreich O. The oncogenic fusion protein RUNX1-CBFA2T1 supports proliferation and inhibits senescence in t(8;21)-positive leukaemic cells. *BMC Cancer* 2004;4:44.
- Muller-Tidow C, Metzelder SK, Buerger H, Packeisen J, **Ganser A**, Heil G, Kugler K, Adiguzel G, Schwable J, Steffen B, Ludwig WD, Heinecke A, Buchner T, Berdel WE, Serve H. Expression of the p14ARF tumor suppressor predicts survival in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004; 18(4)-720-6.
- Planting A, Van Der Gaast A, **Schoffski P**, Bartkowski M, Verheij C, Noe D, Ferrante K, Verweij J. A phase I and pharmacologic study of the matrix metalloproteinase inhibitor CP?471,358 in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacoll.* 2004 Sep 29; [Epub ahead of print].
- Poon MC, D'Oiron R, **von Depka M**, Khair K, Negrier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost.* 2004 Jul; 2(7):1096-103.
- Rappa G, Kunke D, Holter J, Diep DB, **Meyer J, Baum C**, Fodstad O, Krauss S, Loricco A.

Efficient expansion and gene transduction of mouse neural stem/progenitor cells on recombinant fibronectin. *Neuroscience* 2004; 124:823-830.

Rosenbauer F, **Wagner K**, Zhang P, Knobloch KP, Iwama A, Tenen DG. pDP4, a novel glycoprotein secreted by mature granulocytes is regulated by transcription factor PU.1. *Blood* 2004;103:4294-301.

Rosenbauer F, **Wagner K**, Kutok JL, Iwasaki H, Le Beau MM, Okuno Y, Akashi K, Fiering S, Tenen DG. Acute myeloid leukemia induced by graded reduction of a lineage-specific transcription factor, PU.1. *Nat Genet* 2004;36:624-30.

Scherr M, Eder M. RNAi in functional genomics. *Curr Opin Mol Ther.* 2004 Apr;6(2): 129-35.

Scherr M, Steinmann D, Eder M. RNA interference (RNAi) in hematology. *Ann Hematol.* 2004 Jan;83(1):1-8.

Schlenk RF, Benner A, **Krauter J**, Buchner T, Sauerland C, Ehninger G, Schaich M, Mohr B, Niederwieser D, Krahl R, Pasold R, Döhner K, **Ganser A**, Döhner H, Heil G. Individual Patient Data-Based Meta-Analysis of Patients Aged 16 to 60 Years With Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Survey of the German Acute Myeloid Leukemia Inter-group. *J Clin Oncol* 2004;22:3741-50.

Schöffski P, Thate B, **Beutel G, Bolte O**, Otto D, Hofmann M, **Ganser A**, Jenner A, Cheverton P, Wanders J, Oguma T, Atsumi R, Satomi M. Phase I and pharmacokinetic study of TZF-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative, administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks in patients with advanced refractory cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (4):671-9.

Schoffski P. The modulated oral fluoropyrimidine prodrug S-1, and its use in gastrointestinal cancer and other solid tumors. *Anticancer Drugs.* 2004; 15(2):85-106.

Schoffski P, Riggert S, Fumoleau P, Campone M, **Bolte O**, Marreaud S, Lacombe D, Baron B, Herold M, Zwierzina H, Wilhelm-Ogunbiyi K, Lentzen H, Twelves C; European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. Phase I trial of intravenous aviscumine (rViscumin) in patients with soli tumors: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. *Ann Oncol.* 2004; 5(12):1816-24.

Serebruany VL, Malinin AI, **Eisert RM**, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004 Jan; 75(1):40-7.

Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, **Ganser A.** A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs. rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004 18:460-465.

Tacke F, Schoffski P, Luedde T, Meier PN, **Ganser A**, Manns MP, Trautwein C. Analysis of factors contributing to higher erythropoietin levels in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(3):259-66.

Tiesmeier J, Muller-Tidow C, Westermann A, **Czwalinna A**, **Hoffmann M**, **Krauter J**, Heil G, **Ganser A**, Serve H, Verbeek W. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res.* 2004;28:1069-74.

Warncke M, Vogt B, Ulrich J, von Laer MD, Beyer W, **Klump H**, Micheel B, Sheriff A. Efficient in vitro transduction of naive murine B cells with lentiviral vectors. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2004; 318:673-679.

Weissinger EM, Wittke S, Kaiser T, Haller H, Bartel S, Krebs R, Golovko I, Haubitz M, Hecker H, Mischak H, Fliser D. Proteomic patterns established with capillary electrophoresis and mass spectrometry for diagnostic purposes. *Kid Internat* 2004; 65:2426-2434.

Weissinger EM, Oettrich K, Evans C, Genieser HG, Schwede F, Dangers M, **Dammann E**, Kolb HJ, Mischak H, **Ganser A** and Kolch W. Activation of protein kinase A (PKA) as a novel approach for antileukemic therapy. *Brit J Cancer* 2004; 91:186-92.

Weissinger EM, Kaiser T, Meert N., De Smet R, Walden M, Mischak H. and Vanholder RC. for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox) (see acknowledgements) Proteomics: a novel tool to unravel the patho-physiology of uraemia. *Nephrol Dial Transplantation* 2004; 19:3068-77.

Werner M, **Kraunus J**, **Baum C**, Brocker T. B cell-specific transgene expression using a self-inactivating retroviral vector with human CD19 promoter and viral posttranscriptional regulatory element. *Gene Therapy* 2004; 11:992-1000.

Werwitzke S, **Tiede A**, Stoll M, **von Depka M**. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) as a cause for inhibitor development in hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2004 Jan; 2(1):193-4.

Wieding JU, Köstering H, **Wermes C**, Meesters P, Wenzel E. Plättchen-Retentionstest Homburg, Drugmonitoring der Plättchenadhäsivität des von-Willebrand-Faktors. *Hämostaseologie* 2004; 24(3):217-20.

Williams DA, **Baum C**. Gene therapy needs both trials and new strategies. *Nature* 2004; 429:129.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, **Hertenstein B**, **Ganser A**, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004 Jul 10; 364(9429):141-8.

Woywodt A, Haubitz M, **Buchholz S**, **Hertenstein B**. Counting the cost: markers of endothelial damage in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Dec;34(12):1015-23.

Woywodt A, Scheer J, Hambach L, **Buchholz S**, **Ganser A**, Haller H, **Hertenstein B**, Haubitz M. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004 May 1; 103(9):3603-5. 10:

Übersichtsarbeiten

Bremer M, Tunn PU, **Peest D**, J.H. Karstens: Aktuelle Entwicklungen in der Therapie von Knochenmetastasen. *Onkologie* 10, 2004;492-503.

Grünwald V, Schöffski P. Acral necrosis after inadequate excessive administration of bleomycin in a testicular cancer patient. *Onkologie*, 07. Dez. 2004

Bücher und Buchbeiträge

Beutel G, von der Leyen H. Genterapie in der Kardiologie. In: Genterapie und Biotechnologie – Ansätze zu neuen Therapieformen in der Medizin, von der Leyen, Wendt, Dieterich (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2004.

Wermes C, Wieland I, von Depka M, Sykora KW. Immune tolerance therapy in an inhibitor patient with severe hemophilia A. Comparison of two different treatment schedules including Rituximab. Hemophilia Symposium, Hamburg 2003, Springer-Verlag, S. 33-37, erschienen 2004:

Wermes C, Pollmann H, Nowak-Göttl U, Rolf V, von Depka M, Sykora KW. Bolus injection of recombinant factor VIIa (Novo-Seven®) can be more successful than continuous infusion in inhibitor patients with severe hemophilia A. Hämophilie Symposium Hamburg 2003, Springer-Verlag, S. 253-256, erschienen 2004.

Wieland I, **Wermes C**, Welte K, Sykora KW. Presentation of the Inhibitor-Immunology-Study 34. Hämophilie Symposium Hamburg 2003, Springer-Verlag, S. 42-47, erschienen 2004.

Abstracts

2004 wurden 76 Abstracts publiziert.

Promotionen

Niels Brüggemann (Dr. med.): Bedeutung

der hereditären Thrombophilie für Klinik und Hämostasesystem gesunder Thrombozytenspender.

Marcus Franzke (Dr. med.): Multivariate Überlebensanalyse bei 447 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Entwicklung eines stratifizierenden Risikomodells.

Christian Könecke (Dr. med.): NK-Zell-Rekonstitution, Chimärismus, Funktion und Erkennung in Empfängern einer haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation nach einer nicht-myeloablativen Konditionierung.

Janine Kraunus (Dr. rer. nat.): Spleißregulation bei einfachen Retroviren AG Prof. Baum

Diana Steinmann (Dr. rer. nat.): Molekular- und zellbiologische Untersuchungen zur effektiven Suppression des onkogenen Fusionsproteins BCR-Abl

Wissenschaftspreise

PD Dr. med. Eva Weissinger: Verleihung des Rudolf Schoen-Preises für die Arbeit in Blood: Kaiser T, Kamal H, Rank A, Kolb HJ, Holler E, Ganser A, Hertenstein B, Mischak H, Weissinger EM. Proteomics applied to clinical follow up of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104:340-349.

M. Heuser: AACR-Glaxo-SmithKline Outstanding Clinical Scholar Award 2004

Dr. Katharina Wagner: Sie erhielt 2004 das Habilitationsanschubstipendium der MHH sowie das Hannelore-Munke-Forschungstipendium.

Patente

AG Prof. Baum: Retroviral pseudotransduction (US-Patentanmeldung)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. A. Ganser: Vorsitzender des Tumorzentrums und der Kommission Klinische Studien der MHH. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Mitglied des zentralen Gutachtergremiums (Strukturausschuss) des BMBF zur Evaluation der medizinischen Fakultäten der neuen Bundesländer (NBL 3), der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock (NBL 3), der IZKF Münster und Tübingen, der Medizinischen Fakultät Tübingen. Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. Mitglied der Kommission Klinische Studien in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft. Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Gutachter für DFG, BMBF, Österreichischen Nationalfond, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, sowie diverse Fachzeitschriften (Blood, Leukemia, Experimental Hematology, Bone Marrow Transplantation, British Journal of Hematology, International Journal of Hematology). Managing Editor der Annals of Hematology.

Prof. Dr. C. Baum: Professor Baum hat 2004 als Gutachter für die DFG, Sander-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Austrian Science Fund und AFM France, gearbeitet. Gutachtertätigkeit erfolgte auch für die Fachzeitschriften Science, Nature Genetics, Blood, Molecular Therapy, Gene Therapy, Journal of Gene

Medicine und Experimental Hematology. Beratend war C. Baum für die Kommission Somatische Gentherapie der Bundesärztekammer sowie für die National Institutes of Health (USA), die EMEA und die FDA tätig.

Prof. Dr. M. Eder: M. Eder war 2004 als Gutachter für die Deutsche Krebshilfe und für folgende Fachzeitschriften tätig: Nature Biotechnology, Gene Therapy, Annals of Hematology, Oncogene, Leukemia.

Prof. Dr. B. Hertenstein: Mitglied der EBMT (European Blood and Marrow Transplantation) und der Chronic Leukemia Working Party (CLWP).

PD Dr. Krauter: Gutachter für für die Zeitschriften „Haematologica“ und „Experimental Hematology“, für die italienische „Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)“ und den britischen „Cancer Research UK“.

Dr. Drescher: Gutachterin für die Zeitschrift „Leukemia“

Dr. Beutel: Gutachter für die Zeitschrift „Annals of Hematology“

Prof'in Dr. M. Scherr: M. Scherr war als Gutachterin für die „Wiener Wissenschafts-Forschungs- und Technologiefonds“, das „Horizon Programme“ (Netherlands Genomics Initiative) und „Biotechnology and Biological Sciences Research Council“ (UK) und für die Fachzeitschriften „Oligonucleotides“, „BMC“, „Biotechnique“ und „Journal of Molecular Biology“ sowie den Wiley-Verlag tätig.

Prof'in Dr. M. Barthels: Herausgabe des 2. und 3. Heftes des GTH-Intensivkurses in der „Hämostaseologie“.