

# 19. Tumorzytogenetische Arbeitstagung

11.-13.05.2006



Institut für Humangenetik  
Universität Magdeburg



Ramada-Treff Hotel Wernigerode

## Programm und Abstraktband

## Allgemeine Informationen

### Hotel:

Die Getränke zu den Mahlzeiten und Extras (z.B. Telefon, Parkhaus, weiterer Verzehr) werden von **jedem Teilnehmer selbst gezahlt**.

Tagesgäste bzw. die Teilnehmer, die in anderen Quartieren wohnen, melden sich bitte trotzdem beim Ramada-Treff Hotel an, um ihre Beiträge (ohne Übernachtung) entrichten zu können.

### Vorträge:

Die Vortragsdauer wird 10 Minuten und die Diskussionszeit für jeden Vortrag maximal 5 Minuten betragen.

Vortragsform ist eine Powerpoint-Präsentation.

Um bei der Präsentation Ihrer interessanten Vorträge Übertragungsfehler zu vermeiden, wird darum gebeten, **ausschließlich mit Office 2000 für Windows (also auch Powerpoint 2000)** zu arbeiten und **keine** Apple-Programme zu verwenden.

CD-ROM oder Datenstick mit Namen des Vortragenden als Dateinamen versehen.

Bitte **KEINE** eigenen Notebooks benutzen. Es wird entsprechende Technik gestellt.

Für den Fall, dass doch auf eigene Technik zurückgegriffen wird, übernehmen die Veranstalter keine Verantwortung für mögliche Übertragungsfehler.

# Programm

---

Donnerstag, 11. Mai 2006

---

- 14:00 BEGRÜSSUNG**  
Peter Wieacker und A.-Friederike Pelz, Magdeburg
- 14:10-16:00 INDUSTRIE UND STIFTUNGEN**  
Moderation: Holger Tönnies, Berlin
- 14:10-14:30 **Theranostics: Therapie-Optimierung mit Hilfe der FISH-Diagnostik**  
Beate Martens-Dühring, Abbott
- 14:30-14:50 **Automatic Interphase FISH Analysis using Metasystems' Metafer-MetaCyte**  
Ilse Chudoba, Metasystems
- 14:50-15:10 **Neue onkologische Sonden**  
Michael Vetter, MP Biomedicals
- 15:10-15:30 **MPG - Rechtsgrundlage der In Vitro Diagnostik**  
Wolfgang Buttgerit, CytoGen
- 15:30-15:50 **Blutabnahme zur Gewinnung von Stammzellspendern**  
Emil Morsch, Stefan-Morsch-Stiftung
- 
- 16:00-16:30 KAFFEPAUSE**
- 
- 16:30-18:30 SOLIDE TUMORE**  
Moderation: Norbert Arnold, Kiel
- 16:30-16:45 **Chromosom 9 Verlust, homozygote *CDKN2A/p14<sup>ARF</sup>/CDKN2B* Deletion und niedrige *TSC1* mRNA Expression als häufige Veränderungen in pleomorphen Xanthoastrozytomen**  
Alexander Hoischen, Bonn
- 16:45-17:00 **Charakterisierung von chromosomalen Rearrangements in humanen malignen Gliomzellen durch 24-Farben-FISH, comparative genomische Hybridisierung (CGH) und array-basierte CGH zur Identifizierung von neuen krebsrelevanten Genen**  
Detlef Trost, Bonn
- 17:00-17:15 **Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastoma reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome**  
Rüdiger Spitz, Köln
- 17:15-17:30 **Mutations of the tumor suppressor gene *SOCS-1* in classical Hodgkin Lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation**

Marc A. Weniger, Ulm

- 17:30-17:45 **Die Expression von Aurora-A und Repp86 in Brust- und Ovarialkarzinomen**  
Jörg Weimer, Kiel
- 17:45-18:00 **Expression analysis of apoptosis inhibitory proteins HMGB1 and c-IAP2 using colon and breast large tumor collections using tissue microarrays**  
Daniel Göttel, Heidelberg
- 18:00-18:15 **Hypermethylation of the Fanconi Anemia Gene *FANCF* in Bladder Carcinoma**  
Kornelia Neveling, Würzburg
- 

**ab 19:00 ABENDESSEN**

---

**ab ca. 21:00 OHRENSCHMAUS MIT DEM ORTHOPÄDISCHEN QUARTETT  
MAGDEBURG**  
Ort: Restaurant

---

**Freitag, 12. Mai 2006**

---

- 8:00-10:00 QUALITÄTSANFORDERUNGEN IN DER TUMORGENETIK (1)**  
Moderation: Anna Jauch, Heidelberg und Harald Rieder, Düsseldorf
- 8:00-8:30 **Quitiz-FISH und Ringversuch Tumorzytogenetik**  
Reiner Siebert, Kiel und Harald Rieder, Düsseldorf
- 8:30-8:45 **Prognostische Bedeutung der Deletion 13q beim Multiplen Myelom**  
Tina Mors, Heidelberg
- 8:45-9:00 **Aberrante Metaphasen mit Translokation 4;14, Monosomie 13 und 1q-Zugewinn bei einem Myelom nach massiver Tumorprogression. Vergleich mit dem initialen Interphase-FISH Befund**  
Martin Erdel, Innsbruck
- 9:00-9:15 **Interphase-FISH auf Fluoreszenz-aktivierten sortierten Plasmazellen von multiplen Myelom Patienten zeigt vielfältige Chromosomenaberrationen**  
Sabine Franke, Hasselt, Belgien
- 9:15-9:30 **Zytogenetische Besonderheiten bei der CLL**  
Claudia Schoch, München
- 9:30-9:45 **Prognostische Bedeutung einer Deletion in 14q32 bei der chronischen lymphatischen Leukämie (B-CLL)**  
Elisabeth Krömer, Wien

---

**10:00-10:30 KAFFEPAUSE**

---

**10:30-12:00 QUALITÄTSANFORDERUNGEN IN DER TUMORGENETIK (2)**

Moderation: Anna Jauch, Heidelberg und Harald Rieder, Düsseldorf

**Diskussion zu Qualitätsanforderungen, Standards, Sonden, Praktiken, rundum eigenen Erfahrungen bei Plasmozytomen und der CLL**

---

**12:00-13:30 MITTAGESSEN**

---

**13:30-14:30 MYELOISCHE NEOPLASIEN (1)**

Moderation: Jochen Harbott, Gießen

13:30-13:45 **Nachweis genomischer Imbalancen beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit Array-CGH**  
Christina Evers, Düsseldorf

13:45-14:00 **Ein Blastenanteil von 10% trennt Niedrig- von Hochrisiko-MDS: Zytogenetische und morphologische Befunde und deren Korrelation mit dem klinischen Verlauf bei 1728 Patienten mit MDS**  
Julie Schanz, Göttingen

14:00-14:15 **Komplex aberranter Karyotyp bei AML im Kindesalter – zytogenetisches Profil von 97 Patienten**  
Jutta Bradtke, Gießen

14:15-14:30 **Die Inversion inv(2)(p23q13) und die Translokation t(2;2)(p23;q13) sind seltene Veränderungen bei Kindern mit myeloischen Erkrankungen und gehen mit einer Fusion der Gene *RANBP2* und *ALK* einher.**  
Silja Röttgers, Gießen

---

**14:30-15:30 MYELOISCHE NEOPLASIEN (2)**

Moderation: Claudia Schoch, München

14:30-14:45 ***EV1* Amplifikation und Überexpression in FA-AML Zelllinien mit biallelischer *FANCD1/BRCA2* Mutation**  
Holger Tönnies, Berlin

14:45-15:00 **Der mediane Abstand der fusionierenden FISH-Signale von *BCR* und *ABL* ist zwischen Proben unterschiedlich groß**  
Anja Bernhardt, Jena

15:00-15:15 **Fallbericht eines Patienten mit myeloproliferativem Syndrom: Chronische idiopathische Myelofibrose oder chronische myeloische Leukämie?**  
Brigitte Mohr, Dresden

15:15-15:30 **Ungleichgewicht der parentalen Genome maligner Tumoren**  
Jyoti P. Chaudhuri, Phoenix, USA

---

**15:30-16:00 KAFFEEPAUSE**

---

**16:00-17:30 MTA-WORKSHOP**

16:00-16:30 **Schulung ISCN 2005**  
Lana Harder, Kiel

16:30-16:45 **Interphase-FISH-Diagnostik bei Plasmazellneoplasien: Vergleich zweier Techniken zur Anreicherung CD138-positiver Zellen**  
Margret Ratjen, Kiel

16:45-17:30 **Diskussion/Erfahrungsaustausch**

---

**16:00-17:30 ARBEITSBESPRECHUNG DER VERTRETER DER 7 ZYTOGENETISCHEN REFERENZLABORE**

---

**17:45-19:30 AUF MITTELALTERLICHEN PFADEN WERNIGERODES**  
Treffpunkt: Rezeption

---

**ab 20:00 ABENDESSEN**

---

**ab 21:00 TANZABEND (open end) in der Allegro-Bar**

---

**Samstag, 13. Mai 2006**

---

**9:00-10:30 LYMPHATISCHE NEOPLASIEN (1)**  
Moderation: Reiner Siebert, Kiel

9:00-9:15 **Near tetraploidy in childhood B-cell precursor ALL is a highly specific feature of RUNX/ETV6+ cases**  
Margit König, Wien

9:15-9:30 **Fünf Mitglieder der CEBP Transkriptionsfaktorfamilie sind Zielgene von IGH-Translokationen in akuten lymphoblastischen Leukämien der B-Zell-Reihe**  
Jose Ignacio Martin-Subero, Kiel

9:30-9:45 **Automatisiertes PAX5 FISH Screening in kindlichen lymphatischen Leukämien mithilfe des Metafer4 Metacyte Spot Counting Systems (Metasystems)**  
Karin Nebral, Wien

9:45-10:00 **Molekularzytogenetische Charakterisierung von Veränderungen des Chromosoms 8 bei der Prolymphozyten-Leukämie der T-Zell-Reihe**  
Stefanie Bug, Kiel

10:00-10:15 **NUP214-ABL1-Amplifikationen bei der T-ALL der Erwachsenen**  
Birte Möhlendick

---

**10:30-11:00 KAFFEPAUSE**

---

**11:00-12:00 LYMPHATISCHE NEOPLASIEN (2)**  
Moderation: A.-Friederike Pelz, Magdeburg

11:00-11:15 **Clonal karyotype evolution in relapse following allogenic stem cell transplantation**  
Olga Marinets, Berlin

11:15-11:30 **Wann ist eine t(8;14)(q24;q32) oder Variante eine „Burkitt“-Translokation ?**  
Reiner Siebert, Kiel

11:30-11:45 **Charakterisierung der Deletion del(14)(q24q32) bei B-Zell-Neoplasien**  
Inga Nagel, Kiel

11:45-12:00 **Diagnosis of Burkitt's Lymphoma in Due Time: a Practical Approach**  
Thomas F.E. Barth, Ulm

---

**12:00 Organisatorisches zur 20. Tumorzytogenetischen Arbeitstagung**  
Jochen Harbott

und

**Abschluss**

---

**ab 12:30 MITTAGESSEN – anschließend Abreise**

---

## **Theranostics: Therapie-Optimierung mit Hilfe der FISH-Diagnostik**

Martens-Düring, Beate  
ABBOTT Molecular, Max-Planck-Ring, D-65205 Wiesbaden  
Email: beatemartens-duering@abbott.com

Der Begriff Theranostics beschreibt die Verbindung zwischen Therapie und Diagnostik. Durch eine zielgerichtete Diagnostik soll eine effektivere Therapie hinsichtlich Patientenauswahl/-Monitoring gewährleistet werden. Bekanntestes Beispiel für den Bereich der FISH-Technologie ist die Selektion von CML-Patienten für die Gleevec-Therapie anhand von BCR-ABL-Translokationen. Dies ist gefolgt von der Auswahl von Brustkrebs-Patienten für die Herceptin-Therapie anhand von HER-2/neu Amplifikationen. Neuere Erkenntnisse legen den Einsatz weiterer FISH-Sonden zur Therapie-Optimierung nahe.

In der Brustkrebs-Therapie wurde für Patienten mit einem PTEN-Defizit (10q23.3) eine Herceptin-Resistenz nachgewiesen. Im Gegensatz dazu sprechen Patienten mit einer TOP2a-Amplifikation (17q21) mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Anthracyclin-Behandlung an. Während Patienten ohne CCND1-Amplifikation (11q13) eine exzellente Response gegenüber Tamoxifen aufweisen, ist das Gegenteil der Fall bei einer nachgewiesenen 11q13-Amplifikation.

Darmkrebs-Patienten mit einer erhöhten EGFR-Kopienzahl (7p12) sind mit Cetuximab therapierbar. Auch beim Nicht-Kleinzelligen-Lungen-Karzinom spielt die EGFR-Kopienzahl eine Rolle: Patienten mit erhöhtem EGFR-Level zeigen unter Erlotinib-Therapie deutlich höhere Überlebensraten als diejenigen mit niedriger Kopienzahl.

Alle genannten Aberrationen sind mittels FISH (Abbott Vysis) nachweisbar, womit der Einsatz von „Theranostics“ in der Praxis ermöglicht wird.



## Neue Sonden – Neue alte Sonden

Vetter, Michael

MP Biomedicals, Parc d'Innovation BP 50067, F-67402 Illkirch Cedex

[mvetter@mpbio.com](mailto:mvetter@mpbio.com)

Mit neuen Erkenntnissen aus der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der besseren Zuordnung von DNA-Klonen zu spezifischen Gen-Regionen können mehr und mehr neue FISH-Sonden entwickelt werden, aber auch „alte“ Sonden auf eine neue wissenschaftlich korrekte Basis gebracht werden.

Nach der bereits im letzten Jahr angekündigten Entwicklung einer „Chic“-Sonde zur Detektion eines PDGFR-alpha Rearrangements bei bcr/abl negativen CML, wird in diesem Jahr auch eine Sonde für PDGFR-beta vorgestellt.

Neu überarbeitet werden derzeit die Sonden für MDS, insbesondere für 5q- und 7q-, dazu kommen Sonden für 20q- und 3q26 (EVI) Rearrangements.

Weitere Neu-Entwicklungen betreffen 11q13, MYEOV- Region bei Multiplen Myelomen, 8q24, eine C-myc split Sonde insbesondere unter Einbeziehung der Varianten bei t(8;22).

Ein eigenes Sonden-Panel wird derzeit in Zusammenarbeit mit der ENQUA Gruppe fürs Neuroblastom zusammengestellt.

Und was mir sonst noch einfällt ! Herzlich willkommen zur TZA.

## **MPG - Rechtsgrundlage der In Vitro Diagnostik**

Dipl.-Biol. Wolfgang Buttgerit, Herstellungs- und Kontrolleiter IVD, CytoGen

Bis zur Verabschiedung und dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GUMG), welches im Entwurf unter anderem die Akkreditierung nach ISO 15189 fordert und bis zur nächsten Novelle des Medizinproduktegesetzes (MPG) mit entsprechender Verordnung (MPV), wobei zeitgleich der Wegfall des "In Haus - Privilegs" droht, d. h. das Recht, in bestimmten Fällen die Regelung für "Sonderanfertigungen" in Anspruch nehmen zu können, liegt der Laborbetrieb der humanmedizinischen Analytik (IVD) natürlich nicht im rechtsfreien Raum, sondern weiterhin abgedeckt und geregelt durch die aktuelle Fassung des MPG' s zuzüglich sonstiger hier greifender Regelungen (z. B. aus dem Arbeitsschutz oder Ärztereht).

Daraus ergeben sich ganz konkrete Konsequenzen und Forderungen, die - weil gesetzlich gefordert - auch erfüllt werden müssen. Verstöße werden je nach Schwere als Straftatbestände (mit Haft- oder Geldstrafen) oder Ordnungswidrigkeiten (mit Bußgelder) geahndet. Es lohnt sich also die Dinge zur Kenntnis zu nehmen, wenn nicht gar sich damit zu beschäftigen, unter anderem oder sogar insbesondere mit dem Paragraphen 4. Die Überwachungsbehörden (z. B. RPs, Gesundheitsämter etc.) werden nach dem Ablauf der Übergangsfrist für die Kennzeichnungspflicht (CE Markierung) für Medizinprodukte inklusive IVDs am 7. Dezember 2005 verstärkt mit stichprobenartigen Kontrollen agieren. Somit ist es ratsam möglichst rasch das eigene Labor nach Diskrepanzen oder Lücken zu auditieren und ggf. Korrekturen vorzunehmen.

## Chromosom 9 Verlust, homozygote *CDKN2A/p14<sup>ARF</sup>*/*CDKN2B* Deletion und niedrige *TSC1* mRNA Expression als häufige Veränderungen in pleomorphen Xanthoastrozytomen

Hoischen, Alexander<sup>1</sup>, Ehrler, M.<sup>1,2</sup>, Zipper, P.<sup>3</sup>, Kaulich, K.<sup>3</sup>, Blaschke, B.<sup>3</sup>,  
Becker, A.J.<sup>4</sup>, Weber-Mangal, S.<sup>5</sup>, Jauch, A.<sup>5</sup>, Radlwimmer, B.<sup>6</sup>,  
Schramm, J.<sup>7</sup>, Wiestler, O.D.<sup>6</sup>, Lichter, P.<sup>6</sup> und Reifenberger, G.<sup>3</sup>, Weber, R.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn;

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg;

<sup>3</sup> Institut für Neuropathologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf;

<sup>4</sup> Institut für Neuropathologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn;

<sup>5</sup> Institut für Humangenetik, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg;

<sup>6</sup> Abteilung für molekulare Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg;

<sup>7</sup> Klinik für Neurochirurgie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

E-Mail: [alexander.hoischen@ukb.uni-bonn.de](mailto:alexander.hoischen@ukb.uni-bonn.de)

Über die molekulare Pathogenese des pleomorphen Xanthoastrozytoms (PXA), einem seltenen astrozytären Hirntumor (WHO Grad II) mit einer relativ günstigen Prognose, ist noch wenig bekannt. Wir charakterisierten 50 PXAs mittels comparativer genomischer Hybridisierung (CGH) und fanden ein Muster von chromosomalen Imbalancen, das sich deutlich von dem in diffusen Astrozytomen (WHO Grad II) unterscheidet. Die am häufigsten bei PXAs gefundene Aberration war ein Verlust auf Chromosom 9, der in 50% der Fälle detektiert wurde. In einzelnen Tumoren war der Verlust auf den kurzen Arm, in einem Tumor auf den langen Arm des Chromosoms 9 beschränkt. Dies weist auf das Vorliegen von Tumorsuppressorgenen auf beiden Chromosomenarmen hin. Andere rekurrente Verluste betrafen die Chromosomen 17 (10%), 8, 18, und 22 (je 4%). Rekurrente Gewinne wurden auf den Chromosomen X (16%), 7, 9q und 20 (je 8%), sowie 4, 5 und 19 (je 4%) nachgewiesen. In zwei Fällen wurden Amplifikationen gefunden; diese betrafen die chromosomalen Regionen 2p23-p25, 4p15, 12q13, 12q21, 21q21, und 21q22. Bei 10 Tumoren, von denen hochmolekulare DNA aus Frischgewebe zur Verfügung stand, konnte eine hochauflösende array-basierte CGH durchgeführt werden. In mindestens 6 von 10 (60%) der Tumoren fanden sich Hinweise auf einen homozygoten Verlust, der den *CDKN2A/p14<sup>ARF</sup>* und *CDKN2B* Locus in 9p21.3 betraf. Durch Interphase Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung auf ausgewählte Tumorschnitte konnte das Vorliegen von Tumorzellen mit homozygoter 9p21.3-Deletion bestätigt werden. Die Kandidatengene *PTCH* (9q22.3) und *TSC1* (9q34) auf dem langen Arm von Chromosom 9 wurden molekulargenetisch untersucht. Hierbei wurden keine Mutationen in PXAs mit 9q Verlust gefunden, außerdem ergab sich kein Hinweis auf Promoter Hypermethylierung. Jedoch wurden in PXAs durchgängig erniedrigte *TSC1* Transkriptmengen nachgewiesen. Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass die häufigste chromosomale Veränderung bei PXAs der Verlust von Chromosom 9 ist, wobei homozygote Deletionen des *CDKN2A/p14<sup>ARF</sup>*/*CDKN2B* Locus, sowie eine erniedrigte *TSC1* Expression eine wesentliche Rolle bei der Tumorgenese spielen könnten.

Gefördert durch:

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN2), Deutsche Krebshilfe e.V. und BONFOR

## **Charakterisierung von chromosomalen Rearrangements in humanen malignen Gliomzellen durch 24-Farben-FISH, comparative genomische Hybridisierung (CGH) und array-basierte CGH zur Identifizierung von neuen krebsrelevanten Genen**

Trost, Detlef<sup>1</sup>; Hoischen A.<sup>1</sup>; Radlwimmer B.<sup>2</sup>; Lichter P.<sup>2</sup>; Wick W.<sup>3</sup>; Weber R.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Humangenetik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Deutschland;

<sup>2</sup>Abteilung für molekulare Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg,

Deutschland; <sup>3</sup>Neurologische Klinik, Abteilung für Allgemeine Neurologie und Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Deutschland.

e-mail: [detlef.trost@ukb.uni-bonn.de](mailto:detlef.trost@ukb.uni-bonn.de)

Maligne Gliome, die häufigsten Tumoren des Gehirns, haben eine besonders ungünstige Prognose. Der schlechte klinische Verlauf geht einher mit einer hohen Zahl von chromosomalen Imbalancen in den Zellen maligner Gliome. Durch diese Aberrationen kann es zu einer Aktivierung von Onkogenen und zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen kommen. In der vorliegenden Untersuchung wurden drei primäre Kulturen und neun permanente Zelllinien maligner Gliome zytogenetisch und molekularzytogenetisch untersucht, um rekurrente Translokationen und Imbalancen zu identifizieren, die an der Tumorentstehung beteiligt sind. 24-Farben-FISH und GTG-Bänderung ergaben in zwei von drei Primärkulturen und in allen Zelllinien das Vorliegen komplex veränderter Karyotypen mit multiplen numerischen und strukturellen Aberrationen. Es konnten 20 verschiedene Chromosomenbanden identifiziert werden, in denen mindestens bei zwei Fällen Bruchpunkte struktureller Umbauten lokalisiert waren. Es wurden zwei unbalancierte Translokationen gefunden, die auf dem Niveau der GTG-Banden-Auflösung vermutlich rekurrent sind: der(15;17)(q10;q10) und der(19)t(3;19)(q25;q13.3-13.4). Zusätzlich zu den durch chromosomale CGH identifizierten Imbalancen ergab die array-basierte CGH Analyse Verluste der Tumorsuppressor-Gene *CDKN2A/p14<sup>ARF</sup>*, *CDKN2B* (in 9 von 12 Fällen) und *PTEN* (1/12) sowie Amplifikationen der Onkogene *CDK4*, *SAS* (2/12) und *EGFR* (1/12). Die hier identifizierten rekurrenten Translokationen und Translokationsbruchpunkte werden zur Zeit molekularzytogenetisch weiter charakterisiert. Relevante Translokationsbruchpunkte können dann als Startpunkte für die molekulargenetische Analyse dienen, um neue Gene aufzufinden, die an der Tumorentstehung und -progression beteiligt sind.

Gefördert durch: Nationales Genomforschungs Netz (NGFN2); Deutsche Krebshilfe e.V.

## **Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastoma reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome**

Rüdiger Spitz<sup>1,4</sup>, A. Oberthuer<sup>1,4</sup>, M. Zapatka<sup>2</sup>, B. Brors<sup>2</sup>, B. Hero<sup>1,4</sup>, K. Ernestus<sup>1,3</sup>, M. Fischer<sup>1,4</sup>, T. Simon<sup>1,4</sup> and F. Berthold<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital, Department of Pediatric Oncology and Hematology, University of Cologne, Köln

<sup>2</sup>Department of Theoretical Bioinformatics, DKFZ, Heidelberg

<sup>3</sup>Institute of Pathology, University of Cologne, Köln

<sup>4</sup>Center for Molecular Medicine Cologne, Köln

[Ruediger.Spitz@uk-koeln.de](mailto:Ruediger.Spitz@uk-koeln.de)

Here we present the first analysis using high-resolution oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) to disclose patterns of gains and losses in 90 patients with neuroblastoma. The cohort was classified into 6 subsets according to tumor stage and outcome: stage 1-3+ (with event), stage 1-3- (no event), stage 4+/- and stage 4S+/- (with/without event). The aberration patterns in stage 1-3- and 4S- tumors differed from all other groups as they were predominantly characterized by losses (3, 4, 14, X) and gains (7, 17) of whole chromosomes. In contrast, 59/65 tumors of unfavorable stages 1-3 or stage 4 revealed numerous structural copy number alterations (sCNA). While loss in chromosomes 1, 3 and 11 discriminated outcome in stage 4, no specific sCNA were found in the unfavorable subgroup that distinguished stage. Regarding outcome, 22/24 patients who died of disease, 10/12 with metastatic relapses and 5/9 with localized relapses displayed sCNA in 1p, 3p, 11q, 17q or MNA. Detailed breakpoint analyses on chromosomes 1, 3, 11 and 17 defined preferred breaking areas although breakpoints were not identical. Amplifications were found in 18 patients including 2p24 (MYCN) and other bands on chromosome 2, as well as new amplified regions on chromosomes 6q, 12q and 17q. Two potential genes of interest displaying copy number loss in 20% and 30%, respectively, were identified on chromosomes 21 (BU678720) and 7 (Sonic hedgehog). Loss of sonic hedgehog was associated with younger age at diagnosis ( $P=0.01$ ) and a lower number of relapses and tumor-related deaths ( $P=0.03$ ). In conclusion, the aCGH-approach represents a new dimension of chromosome analysis and provides new insights into neuroblastoma biology.

## **Mutations of the tumor suppressor gene *SOCS-1* in classical Hodgkin Lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation**

Weniger Marc A., Melzner I., Menz C.K., Wegener S., Bucur A.J., Dorsch K., Mattfeldt T., Barth T.F.E., and Möller P.

Dept. of Pathology, University of Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany.

Tel.: +49 (0)731 / 500 23303

Fax: +49 (0)731 / 500 23303

email: marc.weniger@uniklinik-ulm.de

The suppressors of cytokine signaling (SOCS) are critically involved in the regulation of cellular proliferation, survival and apoptosis via cytokine-induced JAK/STAT signaling. SOCS-1 silencing by aberrant DNA methylation contributes to oncogenesis in various B-cell neoplasias and carcinomas. Recently, we showed an alternative loss of SOCS-1 function due to deleterious *SOCS-1* mutations in a major subset of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) and in the PMBL line MedB-1, and a biallelic *SOCS-1* deletion in PMBL line Karpas1106P. For both cell lines our previous data demonstrated retarded JAK2 degradation and sustained phospho-JAK2 action leading to enhanced DNA binding of phospho-STAT5. Here we analysed *SOCS-1* in laser-microdissected Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells of classical Hodgkin lymphoma (cHL). We detected *SOCS-1* mutations in HRS cells of eight of 19 cHL samples and in three of five Hodgkin lymphoma (HL)-derived cell lines by sequencing analysis. Moreover, we found a significant association between mutated *SOCS-1* of isolated HRS cells and nuclear phospho-STAT5 accumulation in HRS cells of cHL tumor tissue ( $p < 0.01$ ). Collectively, these findings support the concept that PMBL and cHL share many overlapping features, and that defective tumor suppressor gene *SOCS-1* triggers an oncogenic pathway operative in both lymphomas.

## **Die Expression von Aurora-A und Repp86 in Brust- und Ovarialkarzinomen**

Weimer, Jörg; Holtmeier, C.; Schem, C.; Hilpert, F.; Rodenburg, A.; John, F.; Kinner, M.; Grunewald, R.; Arnold, N.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel;  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Michaelisstrasse 16  
24105 Kiel

Die Kinasen Aurora-A(*STK6*) und Repp86 (*TPX2*) sind als direkte Interaktionspartner an der Reifung und Segregation der Zentrosomen beteiligt. Hierdurch erlangen beide Gene auch an der Segregation der Chromosomen eine funktionelle Bedeutung. Eine Erhöhung der Expression dieser Gene kann in soliden Tumorzellen zur Vervielfältigung oder Amplifikation der Zentrosomen führen. Dies resultiert in hyperploide oder aneuploide Zellen, da mit einem gestörten Segregationssystem eine gleichmäßige Verteilung der Chromosomen nicht mehr gewährleistet ist. Zudem gibt es Anhaltspunkte, nach denen Repp86 und Aurora-A durch Phosphorylierung von BRCA1 auch an einer Kontrolle der Fortsetzung der Zellteilung nach einer DNA-Reparatur beteiligt sein könnten. Wir haben mittels real time PCR an Ovarialkarzinomen (n=25) ein tumorspezifisches Expressionsprofil der cyclinabhängigen Kinasen CDK2, cdc2, Aurora-A und Repp86 ermittelt, welches sich von Normalzellen unterscheidet. Eine Überprüfung der genetischen Präsenz mittels FISH ergab keine Korrelation zwischen Transkription und der Kopiezahl der Gene. Möglicherweise wirken sich aber Polymorphismen in Exon 4 der humanen Aurora-A Kinase verstärkend auf das Transkriptionsverhalten der untersuchten Gene in den Tumoren aus.

## **Expression analysis of apoptosis inhibitory proteins HMGB1 and c-IAP2 using colon and breast large tumor collections using tissue microarrays**

Daniel Göttel(1), Kirsten Völp(2), Marie-Luise Brezniceanu(2), Martin Zörnig(2), Peter Lichter(1), and S. Joos(1)

(1) Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Germany, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg; [d.goettel@dkfz.de](mailto:d.goettel@dkfz.de), [s.joos@dkfz.de](mailto:s.joos@dkfz.de)

(2) Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Strasse 42-44, D-60596 Frankfurt, Germany

**Introduction:** Tissue microarrays (TMA) represent ordered arrays of hundreds of tissue cores on glass slides. They provide a highly effective tool to rapidly analyse large tumor samples for either cytogenetic aberrations or changes in protein expression and to correlate the results with clinical parameters. A major interest of our work is to analyze the expression of anti-apoptotic proteins such as HMGB1, c-IAP2, and c-Flip in representative tumor collections, since this could provide attractive targets for future molecular therapy strategies.

In a functional yeast survival screen, HMGB1 was found to protect against Bak-induced killing indicating an anti-apoptotic function of this protein. We analyzed HMGB1 expression on TMAs with 60 primary breast carcinomas as well as 60 colorectal carcinomas and showed, that HMGB1 expression was 5-8x stronger in tumor than in normal cells. Since the upregulation of HMGB1 correlated with an increased c-IAP2 expression, HMGB1 might exert its antiapoptotic effect via c-IAP2 induction. In order to prevent subjectivity and to facilitate the time consuming evaluation of immunohistochemical (IHC) TMA analysis, we developed an automated approach of data acquisition and image analysis. This approach is based on the use of fluorescence-labelled antibodies, which are detected by suitable laser scanning devices. Currently, this method is compared with the results obtained by conventional IHC-analysis.



## Hypermethylation of the Fanconi Anemia Gene *FANCF* in Bladder Carcinoma

Neveling, Kornelia<sup>1</sup>; Kalb, R<sup>1</sup>; Florl, A<sup>2</sup>; Hader, C<sup>2</sup>; Herterich, S<sup>1</sup>; Tönnies, H<sup>4</sup>; Hoehn, H<sup>1</sup>; Hanenberg, H<sup>3</sup>; Knowles, M<sup>5</sup>; Baumer, A<sup>6</sup>; Schulz, W A<sup>2</sup> and Schindler, D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Human Genetics, University of Würzburg, Germany; <sup>2</sup>Dept. of Urology, University of Düsseldorf, Germany; <sup>3</sup>Dept. of Pediatric, Hematology and Oncology, University of Düsseldorf, Germany; <sup>4</sup>Dept. of Human Genetics, Charité Berlin, Germany; <sup>5</sup>Cancer Research Clinical Centre, St James's University Hospital, Leeds, UK; <sup>6</sup>Dept of Medical Genetics, University of Zürich, Switzerland

Chemoprophylaxis and -therapy regimens for bladder carcinomas include the crosslinking agents mitomycin C and cisplatin, to which Fanconi Anemia cells are hypersensitive. Cytogenetically, these tumors show extensive deletions of 9p and/or 9q, potentially including the loci of the Fanconi anemia (FA) genes *FANCG* and *FANCC*. This fact lead us to study the FA/BRCA DNA repair pathway in bladder carcinoma cell lines and tumor tissue. The status of monoubiquitination of the central *FANCD2* gene (reflecting the functional integrity of *FANCG* and *FANCC*) was determined in 22 established bladder carcinoma cell lines. A single cell line, BFTC909, proved defective for *FANCD2* monoubiquitination and revealed very high sensitivity towards MMC. Exploiting this sensitivity, we performed functional complementation analysis after transduction of BFTC909 with retroviral vectors separately expressing six FA genes of the nuclear core complex. Surprisingly, MMC sensitivity of BFTC909 was restored to normal with the *FANCF* vector, rather than by transduction with *FANCC* or *FANCG* as predicted on the basis of the cytogenetic findings. Spectral karyotyping revealed the presence of the two preserved chromosomes 11 in this hypo-tetraploid cell line. There was no evidence for loss of heterozygosity at 11p15 by CGH, and sequencing of the *FANCF* gene of BFTC909 failed to identify mutations. However, methylation of cytosine residues in the *FANCF* promoter region and beyond was demonstrated by methylation sensitive *HpaII* restriction assays and bisulfite DNA sequencing. Two other bladder carcinoma cell lines, 639v and J82, showed partial methylation, but no defect in the FA/BRCA2 pathway. In contrast, there was no evidence for *FANCF* promoter hypermethylation in surgical specimens of 41 bladder carcinomas. Occasional *FANCF* silencing due to promoter hypermethylation has been reported in a number malignancies such as carcinomas of the breast, cervix and ovary. Epigenetic interruption of the FA/BRCA pathway and/or silencing of other genes in the area of 11p15, reportedly a hot spot of methylation, thus appears to accompany but may not be causal for malignant transformation in a subset of human tumors.

Corresponding author:

Kornelia Neveling

Email: [kornelia.neveling@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:kornelia.neveling@biozentrum.uni-wuerzburg.de)

## Prognostische Bedeutung der Deletion 13q beim Multiplen Myelom

Mors Tina, Cremer FW, Mazitschek U, Bila J, Buck I, Kartal M, Hose D, Bartram CR, Goldschmidt H, Jauch A  
Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg, email: [tina.mors@med.uni-heidelberg.de](mailto:tina.mors@med.uni-heidelberg.de)

Beim Multiplen Myelom (MM), einer lymphoproliferativen Erkrankung terminal differenzierter B-Zellen, wird die Deletion 13q in Bezug auf die prognostische Bedeutung immer noch kontrovers diskutiert. Die meisten Untersuchungen beruhen auf einer Interphase-FISH Analyse mit nur einer einzigen Sonde für die Region 13q14. Die Größe der Deletion aber auch der Anteil der betroffenen Plasmazellen werden nicht näher charakterisiert. In der hier vorgestellten Studie sollte daher untersucht werden, ob die Deletion 13q einer bestimmten Subgruppe des MM zugeordnet werden kann, oder ob eine größere Heterogenität in Bezug auf die Größe und Häufigkeit der Deletion 13q vorliegt, aus der sich eine unterschiedliche prognostische Bedeutung ableiten lässt. Für die Interphase-FISH Analysen wurde eine MACS Anreicherung CD138-positiver Plasmazellen aus dem Knochenmark von 305 neu-diagnostizierten MM-Patienten durchgeführt. Eine Deletion 13q14 wurde in 145/305 Patienten (Hauptklon ( $\geq 60\%$ ): 47,5%, Subklon (20-59%): 32,5%) beobachtet. Die Größe der Deletion 13q wurde bei 72 ausgewählten Patienten ( $n=32$ : Deletion 13q14 im Hauptklon,  $n=20$ : Deletion 13q14 im Subklon und  $n=20$ : ohne Deletion 13q14) durch die Hybridisierung zusätzlicher Sonden für die Chromosomenregionen 13q12, 13q21, 13q32 und 13q34 näher charakterisiert. Einen Hinweis auf das Vorliegen einer Monosomie 13 wurde in 29/32 Patienten mit Deletion 13q14 im Hauptklon gefunden. Dagegen zeigten nur 10/20 Patienten aus der Gruppe mit einer Deletion 13q14 im Subklon einen Hinweis auf eine Monosomie 13. Bei 4/20 Patienten ohne Deletion 13q14 wurde eine Deletion 13q34 im Subklon beobachtet. Bei der Korrelation der Deletion 13q14 mit den einzelnen Subgruppen des MM wurde festgestellt, dass die Translokation t(4;14) häufiger mit einer Deletion 13q14 im Hauptklon einhergeht (30,8% vs. 9,5% im Subklon und 5,8% ohne Deletion). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer Deletion 13q14 im Subklon häufiger auch eine Translokation t(11;14) (30,9% vs. 8,6% bei Deletion im Hauptklon und 22,4% bei Patienten ohne Deletion). Ein hyperdiploider Karyotyp ( $\geq 2$  Trisomien) wurde häufiger bei Patienten ohne Deletion 13q14 beobachtet. Die Deletion 17p13 wurde in ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit und ohne Deletion 13q14 gefunden. Aus diesen Ergebnissen schließen wir, dass die Deletion 13q14 alleine nicht eine bestimmte Subgruppe des MM definiert. Die prognostische Bedeutung der Deletion 13q14 kann nur im Kontext der zusätzlich vorliegenden Chromosomenaberrationen gesehen werden.

## Aberrante Metaphasen mit 1q Zugewinn, Monosomie 13, und 14q32-Translokation bei zwei Myelompatienten nach massiver Tumorprogression

Erdel Martin<sup>1</sup>, Mehringer A<sup>1</sup>, Ehammer Z<sup>1</sup>, Probst P<sup>1</sup>, Fresser F<sup>1</sup>, Willenbacher W<sup>2</sup>, Utermann G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich. <martin.erdel@i-med.ac.at>

<sup>2</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich.

Die Mehrzahl der Fälle mit Multiplem Myelom (MM) zeigen keine Chromosomenveränderungen auf konventionellen Metaphasepräparaten, obwohl in vielen Fällen Aberrationen durch Interphase-FISH (IP-FISH) nachweisbar sind. Als Gründe hierfür gelten die geringe Proliferationsfähigkeit der differenzierten Plasmazelle (PZ), der häufig geringe Plasmazellanteil in der zu untersuchenden Probe, negative Selektion in der Kultur, sowie die schlechte Spreitung und Chromosomenqualität von aberranten Mitosen gepaart mit kryptischen Rearrangements. Trotzdem wird heute bei allen Myelompatienten eine konventionelle Analyse empfohlen, da viele Studien gezeigt haben, dass nicht nur ein Nachweis der Monosomie/Deletion 13 auf Metaphasen, sondern allein schon das Auftreten von aberranten Metaphasen eine schlechte Prognose bedeutet und somit therapeutische Konsequenzen hat. Hier werden zwei Myelompatientinnen vorgestellt, bei denen 3 bzw. 6 Monate nach initialem pathologischem IP-FISH Befund und Anzeichen einer Tumorprogression der pathologische Klon erstmals auch auf Metaphasen nachgewiesen wurde. Bei Patientin 1 wurde im Alter von 62 Jahren ein MM mit Paraprotein, Osteolysen und 89% KM-Befall diagnostiziert und therapiert. Nach 4 Monaten folgte erstmals eine zytogenetische Analyse bei 6,5-30% KM-Befall mit teilweise atypischen PZ. Konventionell fanden sich normale Metaphasen bei pathologischem IP-FISH Befund mit 26% 13q-Verlust, 18% IGH-Rearrangement und 11% p53-Verlust. Nach 7 Monaten folgte aufgrund einer geplanten Transplantation eine zweite Analyse bei 9-30% KM-Befall mit Atypien und Plasmoblasten. In 97% der Metaphasen fand sich ein hypodiploider, komplex aberranter Karyotyp, wobei eine Monosomie 13 und t(4;14) auf Metaphasen und in 40% der IP bestätigt wurde. Bei Patientin 2 erfolgte im Alter von 75 Jahren erstmals eine zytogenetische Analyse bei MM-Verdacht mit 37% PZ im KM. Konventionell fanden sich wieder normale Metaphasen bei pathologischem IP-FISH Befund mit 20% 13q-Verlust und 13% IGH-Rearrangement. Sieben Monate später erfolgte aufgrund massiver Tumorprogression (73% KM-Befall) eine zweite Analyse, bei der 30% der Metaphasen einen hyperdiploiden, komplex veränderten Karyotyp zeigten. Wiederum konnten eine Monosomie 13 und eine 14q32 Translokation bestätigt werden. Bemerkenswert war, dass in beiden Fällen neben anderen Zusatzaberrationen auch ein Zugewinn von 1q vorhanden war. Die chromosomalen Veränderungen werden gezeigt und mit den initialen IP-FISH Befunden verglichen.

t(11;14) - günstig  
t(4;14) - ungünstig

## Interphase-FISH auf Fluoreszenz-aktivierten sortierten Plasmazellen von Patienten mit multiplen Myelom zeigt vielfältige Chromosomenaberrationen

Franke Sabine<sup>1</sup>, Maes B<sup>1</sup>, Hensen K<sup>1</sup>, Peeters V<sup>1</sup>, Cartuyvels R<sup>1</sup>, Declercq P<sup>1</sup>, Magerman K<sup>1</sup>, Mewis A<sup>1</sup>, Rummens J-L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Virga Jesse Krankenhaus, Klinisches Laboratorium, Hasselt, Belgien  
sabine.franke@virgajesse.be

Das multiple Myelom (MM) ist eine Erkrankung der Knochenmarkplasmazellen und wird zytogenetisch charakterisiert durch 14q32 Translocationen, einer Deletion von 13/13q und verschiedenen Trisomien. Von diesen chromosomalen Veränderungen ist die prognostische Bedeutung bekannt. Eine konventionelle zytogenetische Analyse ist aber oft eingeschränkt durch den niedrigen mitotischen Zellteilungsindex der Plasmazellen. Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) wird eingeschränkt durch die geringe Prozentzahl von Plasmazellen im Knochenmark von MM Patienten. Die Scheidung der Plasmazellen aus dem Knochenmark könnte die Sensitivität der anschließenden FISH Analyse verbessern und damit die Identifizierung von zusätzlichen chromosomalen Abweichungen ermöglichen.

Das Ziel der Untersuchung war es strukturelle und numerische Chromosomenveränderungen spezifischer Plasmazellpopulationen aus dem Knochenmark von MM Patienten zu detektieren. Auf dem Fluoreszenz-aktivierten Zellsorter (FACS) wurden CD138+/CD38++/CD56+ oder -/L+ oder K+ exprimierende Plasmazellen aus Knochenmarkaspiraten von 20 MM Patienten verschiedener Krankheitsstadien sortiert. Die hohe Reinheit der Populationen von gemittelt 97% wurde durch eine Reanalyse im Flowzytometer und anschließender Mikroskopie demonstriert. Die detektierten Plasmazellpopulationen wurden mit den folgenden Sonden von Vysis/Abbott untersucht: IgH, c-myc, bcl6, t(11;14), t(4;14), RB1, p53, ATM, cep8, 1q, 1p, 18q, 19q, 19p. Chromosomale Aberrationen konnten in allen 20 untersuchten Plasmazellpopulationen gefunden werden. Die häufigsten detektierten Abweichungen waren die Deletion 13q, IgH Translokation, Zunahme von 11q und Trisomie 19. Obwohl die Reinheit der Plasmazellpopulationen sehr hoch war, waren die chromosomalen Veränderungen nicht in allen Zellen vorhanden. Die Zahl der Zellen mit einer Abweichung schwankte zwischen 8-95%.

In allen 20 untersuchten MM Patienten konnten mit FISH auf Fluoreszenz-aktivierten sortierten Plasmazellen chromosomale Abweichungen gefunden werden. Damit konnte mit dieser sensitiven Methode gezeigt werden, dass neben der Deletion von 13q und der IgH Translokation auch eine partielle Trisomie 11q und eine Trisomie 19 häufig in MM Patienten vorkommen. Die verschiedene Prozentzahl der Zellen in einer Population, die eine Aberration tragen, demonstriert, dass mehrere Klone in den phänotypisch reinen Plasmazellpopulationen enthalten sind.

? t(14;16)

FISH - del(13q) als Ko-tr. CEP8 od. 12

## Zytogenetische Besonderheiten bei der CLL

Schoch, Claudia; Dicker, F.; Schnittger, S.; Kern, W.; Haferlach, T.

MLL - Münchner Leukämielabor, Max-Lebsche-Platz 31, 81377 München,  
[claudia.schoch@mll-online.com](mailto:claudia.schoch@mll-online.com)

Die klassische Chromosomenanalyse erlaubt ohne Vorwissen einen Gesamt-Überblick über Karyotyp-Veränderungen. Sie erfasst jedoch ausschließlich proliferierende Zellen. Mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung können auch nicht proliferierende Zellen untersucht werden. Mit dieser Methode erhält man jedoch nur Informationen über einen definierten Ausschnitt aller prinzipiell möglichen Aberrationen, der von der Auswahl der eingesetzten Sonden abhängig ist. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) weist unter Standard-Kultur-Bedingungen in vitro eine relativ geringe Proliferationsaktivität auf, so dass der maligne Klon häufig nicht erfasst wird. In der Routine-Diagnostik der CLL spielt daher die klassische Chromosomenanalyse eine eher untergeordnete Rolle, während sich die Fluoreszenz in situ Hybridisierung mit Sonden zum Nachweis von Deletionen auf 6q, 13q, 11q und 17p, einer Trisomie 12 sowie eines IGH-Rearrangements zum Standard in der CLL-Diagnostik etabliert hat. Da die klassische Chromosomenanalyse jedoch zusätzliche Informationen erwarten lässt, untersucht wird seit August 2005 229 CLLs parallel mit klassischer Chromosomenanalyse und Interphase-FISH. In nur einem Fall reichte die Anzahl an auswertbaren Metaphasen zur Erstellung eines Karyotyps nicht aus. 190 Fälle (83%) wiesen einen aberranten Karyotyp auf. FISH war in allen Fällen auswertbar und zeigte in 181 Fällen Aberrationen (79%). Insgesamt wiesen 102 Fälle in der FISH-Analyse eine 13q14-Deletion auf, die sich zytogenetisch in 3 unterschiedliche Gruppen unterteilen ließen. In 6 Fällen war die 13q14-Deletion aufgrund der geringen Größe zytogenetisch nicht sichtbar. 90 CLLs wiesen in der Chromosomenanalyse eine Deletion im langen Arm eines Chromosoms 13 auf, während in 5 Fällen jeweils eine reziproke Translokation und in einem Fall eine Insertion unter Involvierung des langen Armes von Chromosom 13 mit Bruchpunkt in der Bande 13q14 vorlag. Die Partner bei diesen Translokationen bzw. der Insertion waren 6q, 8q, 10p, 10q, 11q, 16q. Mit Hilfe der klassischen Chromosomenanalyse lassen sich somit unterschiedliche Mechanismen nachweisen, die zu einer Deletion von Material des langen Armes von Chromosom 13 führen.

benutzte Sonde D13S25

Auswertung mit TPA

neuer Zusatz Oligonucleotid TSP30

periph. Blut 72h TPA 2h Colcemid  
48h TSP30 24h u

## PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG EINER DELETION IN 14q32 BEI DER CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE (B-CLL)

Krömer, Elisabeth<sup>1</sup>; Gaiger A.<sup>2</sup>, Jäger U.<sup>2</sup>, Zojer N.<sup>3</sup>, Ludwig H.<sup>3</sup>, Fonatsch C.<sup>1</sup>

Abteilung für Humangenetik (KIMCL) der Medizinischen Universität Wien (1),  
Währingerstrasse 10, 1090 Wien, Österreich [humanogenetik@meduniwien.ac.at](mailto:humanogenetik@meduniwien.ac.at)  
Universitätsklinik für Innere Medizin I (2)

1. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien (3)

Einige der für die B-CLL spezifischen Chromosomenaberrationen haben sich in den letzten Jahren als wichtige unabhängige Prognosefaktoren erwiesen: Deletionen in 11q22.3 (*ATM*-Locus) und 17p13 (*p53*-Locus) implizieren eine schlechte, Deletionen in 13q14 hingegen eine eher günstige Prognose. Im Tumorzytogenetischen Labor unserer Abteilung wurden in den letzten fünf Jahren circa 300 CLL-Fälle mittels Interphasen-FISH analysiert. Dabei konnten wir beobachten, dass bei einigen wenigen Patienten die Deletion in 13q14 mit einer Deletion im *IgH*-Gen (14q32) assoziiert ist. Diese Kombination von Chromosomenaberrationen wurde bei der Mehrheit der betroffenen Patienten in über 70% der Zellen beobachtet. Drandi und Mitarbeiter deckten mittels Array-CGH ebenfalls bei CLL-Patienten mit 13q14-Stückverlust Deletionen im *IgH*-Gen auf und beschrieben einen deutlich aggressiveren Krankheitsverlauf bei diesen Patienten mit *IgH*-Deletion (D. Drandi et al., Blood 2003, 102, 11, Abstract #649). Die prognostische Relevanz der Deletion in 14q32 in Kombination mit der Deletion in 13q14 wird anhand der Fälle aus unserem Patientenkollektiv dargestellt.

## Nachweis genomischer Imbalancen beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit Array-CGH

Evers, Christina<sup>1</sup>, Drechsler M.<sup>1</sup>, Hildebrandt B.<sup>1</sup>, Beier M.<sup>1</sup>, Spitz R.<sup>2</sup>, Servan K.<sup>3</sup>, Royer H.-D.<sup>3</sup>, Royer-Pokora B<sup>1</sup>.

Beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS) stellt der zytogenetische Befund einen wichtigen Prognosefaktor dar. Ca. 50% der MDS-Patienten zeigen klonale chromosomale Veränderungen im Knochenmark, wobei eine Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 5 (del5q) zu den häufigsten Aberrationen zählt. Patienten mit einer isolierten Deletion 5q haben eine relativ gute Prognose, die durch das Auftreten weiterer chromosomaler Veränderungen deutlich verschlechtert wird.

Die suboptimale Chromosomenqualität bei Tumorpräparaten und das eingeschränkte Auflösungsvermögen stellen ein Problem in der konventionellen Zytogenetik dar. Deletionen kleiner als 2-5 MB können mit klassischer Zytogenetik nicht erkannt werden. Ebenso lassen sich die Bruchpunkte auf Chromosom 5 nur ungenau bestimmen. Neue Methoden, wie die genomweite vergleichende genomische Hybridisierung mit Array-CGH (aCGH) erlauben sowohl die genaue Lokalisation der chromosomalen Bruchpunkte als auch den Nachweis kleiner submikroskopischer Deletionen mit einer Auflösung von bis zu 75 kb.

In unserer Studie wurde eine Gruppe von Patienten, die zytogenetisch lediglich eine isolierte Deletion 5q aufwiesen, mit aCGH untersucht. Es zeigte sich, dass die auf Oligonukleotiden basierende Array-CGH Analyse die genaue Eingrenzung von genomischen Imbalancen erlaubt. Die Bruchpunkte auf Chromosom 5 konnten genau bestimmt werden und mehrere der distalen Bruchpunkte fielen in einen relativ kleinen genomischen Bereich. Darüber hinaus konnten eine Reihe genomischer Imbalancen entdeckt werden, die dem Nachweis durch die klassische Zytogenetik entgangen waren. Außerdem waren einige *Copy Number Polymorphisms (CNPs)* nachzuweisen. Der Einsatz hochauflösender Array-CGH bei MDS liefert somit zusätzliche Informationen, die möglicherweise in Zukunft die konventionelle Zytogenetik ergänzen und als prognostische Parameter in die Therapieentscheidung mit einfließen könnten.

---

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsstr. 1, D-40225 Düsseldorf, Christina.Evers@uni-duesseldorf.de

<sup>2</sup> Abteilung für Kinderonkologie und -hämatologie, Klinikum der Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln

<sup>3</sup> Caesar Forschungszentrum, Ludwig-Erhard-Allee 2, D-53175 Bonn

## **Ein Blastenanteil von 10% trennt Niedrig- von Hochrisiko-MDS: Zytogenetische und morphologische Befunde und deren Korrelation mit dem klinischen Verlauf bei 1728 Patienten mit MDS**

Schanz, Julie.<sup>1</sup>; Steidl, C.<sup>1</sup>; Germing, U.<sup>2</sup>; Hildebrandt, B.<sup>3</sup>; Trümper, L.<sup>1</sup> und Haase, D.<sup>1</sup>

1: Georg-August Universität Göttingen, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Robert-Koch-Straße 40, 37099 Göttingen, j.schanz@med.uni-goettingen.de

2: Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

3: Tumorzytogenetik-Labor, Universitätsklinik Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 40224 Düsseldorf

Der Karyotyp ist neben dem Blastenanteil der wichtigste unabhängige Prognosefaktor bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS). Im Rahmen größerer Studien konnte in den letzten Jahren zunehmend die prognostische Relevanz auch seltener distinkter Karyotypanomalien herausgearbeitet werden. Nach WHO- bzw. FAB-Klassifikation definiert ein Knochenmark-Blastenanteil von 20% (WHO) bzw. 30% (FAB) den Übergang in eine akute Leukämie. Die Festlegung dieser Trennlinie ist bisher nicht auf der Grundlage zytogenetischer Befunde überprüft worden. In der vorliegenden Untersuchung sind wir daher der Frage nachgegangen, ob sich eine Trennlinie anhand zytogenetischer und prognostischer Befunde definieren lässt. Hierzu untersuchten wir die Verteilung und prognostische Relevanz zytogenetischer Befunde bei 1728 Patienten mit MDS. Die Patienten wurden nach ihrem Knochenmark-Blastenanteil in 4 Subgruppen eingeteilt: 1-9% (Gruppe 1; n=1054), 10-19% (Gruppe 2; n=313), 20-29% (Gruppe 3; n=243),  $\geq 30\%$  (Gruppe 4; n=118). Die zytogenetischen Befunde wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben und entsprechend der ISCN klassifiziert. Die Frequenz des Auftretens klonaler chromosomaler Aberrationen zeigte keine Differenz zwischen den Subgruppen. Komplexe ( $\geq 3$  Aberrationen in einer Zelle) Veränderungen, welche mit einer schlechten Prognose einhergehen, konnten signifikant seltener in der Gruppe 1 gefunden werden, während die Subgruppen 2-4 sich bezüglich der Häufigkeit des Auftretens komplexer Aberrationen nicht voneinander unterscheiden. Entsprechend konnte dieser Zusammenhang für das Auftreten prognostisch ungünstiger Aberrationen (entsprechend dem IPSS-Score) sowie für den AA-Karyotyp (ausschließlich aberrante Zellen in der untersuchten Probe), welcher ebenfalls mit einer schlechten Prognose einhergeht, gezeigt werden. Das isolierte Auftreten der Deletion 5q (5q-) ist mit einer günstigen Prognose assoziiert und findet sich signifikant häufiger in der Subgruppe 1, während zwischen den Subgruppen 2-4 kein deutlicher Unterschied beobachtet werden kann. Dies gilt auch für das Auftreten prognostisch günstiger Aberrationen nach IPSS. Bezüglich des Überlebens konnte gezeigt werden, dass die günstige Prognose des normalen Karyotyps sich mit dem Auftreten von mehr als 10% KM-Blastenanteil signifikant reduziert und in den Subgruppen 2-4 keine deutliche Differenz mehr zeigt. Dies gilt analog für die Subgruppe der Patienten mit prognostisch günstigen Karyotypveränderungen. Komplexe Veränderungen sind im Gesamtkollektiv mit einer medianen Überlebenszeit von 8.8 Monaten assoziiert, bei Patienten der Subgruppe 1 aber mit 16.8 Monaten. Auch prognostisch ungünstige Aberrationen zeigen in der Subgruppe 1 eine intermediäre Prognose und erst in den Subgruppen 2-4 die bekannte schlechte prognostische Relevanz. Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die biologisch relevante Blastenschwelle, die Hoch- und Niedrigrisiko-Subgruppen differenziert, nicht bei 20% oder 30%, sondern bereits bei 10% zu liegen scheint. Zusätzlich wird die prognostische Relevanz distinkter Karyotypanomalien signifikant durch den Blastenanteil im Knochenmark moduliert.



## ***EVI1* Amplifikation und Überexpression in FA-AML Zelllinien mit biallelischer *FANCD1/BRCA2* Mutation**

Tönnies, Holger<sup>1</sup>, Klopocki E<sup>1</sup>, Türkmen S<sup>1</sup>, Fergusson WD<sup>2</sup>, Moreia-Leite F<sup>3</sup>, Pepper S<sup>3</sup>, Saunders E<sup>3</sup>, Will AM<sup>4</sup>, White DJ<sup>3</sup>, Eden T<sup>4</sup>, Meyer S<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Institutes of Human Genetics, and Medical Genetics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany, <sup>2</sup>Regional Genetics Service and Academic Unit of Medical Genetics, Central Manchester and Manchester Children's University Hospital NHS Trust, Manchester, United Kingdom; <sup>3</sup>Paterson Institute of Cancer Research, <sup>4</sup>Department of Paediatric Haematology and Oncology

Die akute myelische Leukämie (AML) ist die häufigste Leukämieform bei Fanconi Anämie (FA) Patienten. Die genetischen Veränderungen, die zur malignen Transformation in den hämatopoetischen Progenitorzellen von FA-Patienten führen, sind bisher kaum bekannt. Spezifische Chromosomentranslokationen, welche für kindliche non-FA Leukämien beschrieben sind, treten in der Regel bei FA-Patienten nicht auf. Die häufigste zytogenetische Auffälligkeit, die in Knochenmarkszellen von FA-Patienten gefunden wird und die zugleich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) und einer AML darstellt, ist die partielle Tri- und Tetrasomie 3q26q29. <sup>1</sup> Um die Entstehung und die Bedeutung dieser Veränderungen genauer zu untersuchen, charakterisierten wir molekularzytogenetisch zwei Zelllinien, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus Knochenmarkpunktat und peripherem Blut eines FA-Patienten mit AML und biallelischer *BRCA1/FANCD1*- Mutation angelegt wurden. <sup>2</sup> Diese Zelllinien, SB1685CB und SB1690CB, zeigen die für FA-Zellen typische chromosomale Instabilität nach MMC-Behandlung. Unsere Arbeitshypothese ist, dass persistierende chromosomale Aberrationen in diesen Zellen zu funktional relevanten genetischen Veränderungen vor allem von Chromosom 3q26q29 führen, die eine maligne Progression erst ermöglichen. Wir analysierten zunächst DNA aus diesen Zelllinien von frühen und späten Passagen mittels konventioneller und array-CGH. Nach konventioneller CGH konnte ein Zugewinn von 3q-Material nur in SB1685CB, nicht jedoch in der aus peripherem Blut angelegten SB1690CB nachgewiesen werden. Höherauflösende array-CGH Analysen zeigten jedoch, dass auch in SB1690CB ein minimaler Zugewinn in 3q vorhanden ist. Dieser kleine Chromosomenbereich beinhaltet das *EVI1*-Gen (ectopic viral integration site 1). FISH-Analysen mit *EVI1*-Sonden bestätigten die Amplifikation dieses chromosomalen Bereichs in beiden Zelllinien. Um die Auswirkung dieser chromosomalen Imbalance näher zu untersuchen, führten wir RT-PCR Analysen durch. Diese Analysen zeigten eine signifikante Überexpression von *EVI1* im Vergleich zu anderen AML-Zelllinien mit und ohne 3q26 Aberration.

<sup>1</sup>Tönnies H *et al.* (2003). Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* **101**:3872-4.

<sup>2</sup>Meyer S *et al.* (2005). A cross-linker-sensitive myeloid leukemia cell line from a 2-year-old boy with severe Fanconi anemia and biallelic *FANCD1/BRCA2* mutations. *Genes Chromosomes Cancer* **42**:404-15

## Der mediane Abstand der fusionierenden FISH-Signale von BCR und ABL ist zwischen Proben unterschiedlich groß

Bernhardt Anja<sup>1</sup>, Gloria A.<sup>1</sup>, Spies-Weißhart B.<sup>1</sup>, Johannes T.<sup>2</sup>, Lörch T.<sup>2</sup>, Claussen U.<sup>3</sup>, Loncarevic I.<sup>1</sup>

1 Institut für Humangenetik und Anthropologie des UKJ, Tumorgenetik, Jena

2 MetaSystems GmbH, Allusheim

3 Institut für Humangenetik und Anthropologie des UKJ, Jena

Sitz: Kollegiengasse 10/ 07743 Jena; Anschrift: Postfach 07740 Jena; Telefon: 03641/935511; e-mail: Anja.Bernhardt@mti.uni-jena.de

Die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) an Interphasekernen ist eine Methode zur Bestimmung der Tumor-Zellzahl bei der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML). Dabei zeigen Tumor-Zellen mit der gen-spezifischen FISH-Sonde LSI BCR-ABL ES Dual Color Translocation Probe (Vysis®) eine echte Fusion oder eine Kolokalisation des grünen 5'BCR- und des roten 3'ABL-FISH-Signals. Patienten-Blutproben zeigen unterschiedliche Anteile an Zellkernen mit einem Fusions-beziehungsweise Kolokalisations-Signal. Diese Beobachtung veranlasste uns, mittels der digitalen Bildanalyse des Analysesystems Metafer/MetaCyte der Metasystems GmbH (Allusheim) zu prüfen, ob dieses Phänomen objektiviert werden kann. Das Ziel war somit eine Messung des 5'BCR/3'ABL-FISH-Signal-Abstandes in Tumor-Zellkernen und die Untersuchung der Einflussfaktoren, die eine Variation dieses Abstandes bedingen können. Von jeder Probe wurden 1000 Zellkerne mit der tumorzell-spezifischen Signalkonstellation (3 rot, 2 grün, inkl. 1 Fusion) dreidimensional ausgemessen und der Abstand zwischen dem 5'BCR und dem 3'ABL-Signal bestimmt. Der Median dieses Abstandes lag für unterschiedliche Proben zwischen 0,3 und 0,6  $\mu\text{m}$ . Der 5'BCR/3'ABL-Signal-Abstand jedes Zellkerns wurde durch dessen Radius geteilt, um den relativen Signalabstand (RA) zu erhalten. Anschließend wurde der Median des relativen Abstandes berechnet (MRA). Um die Extremwerte dieser Messmethode zu bestimmen, wurden an eine Zielsequenz zwei identische Sonden mit unterschiedlicher Fluoreszenzmarkierung hybridisiert und der MRA zwischen beiden Farbsignalen gemessen beziehungsweise der MRA von BCR und ABL in einer Probe mit einer Trisomie 9 (3 rot, 2 grün) ermittelt. Es konnte dadurch ein Wertebereich von 0,04 bis 0,22 ermittelt werden. Der MRA-5'BCR/3'ABL einzelner CML-Proben variierte zwischen 0,06 und 0,11. Der MRA variierte an unterschiedlichen Positionen auf dem Objektträger um 4 %. In wiederholten, unabhängigen Versuchen, zum Beispiel nach Präparationen bei veränderter Luftfeuchtigkeit und Temperatur, variierte der MRA um 3 %. Eine Korrelation des BCR/ABL-Subtyps (M-BCR und  $\mu$ -BCR) mit dem MRA oder eine Korrelation der BCR/ABL-mRNA-Menge mit dem MRA waren nicht zu erkennen. Die Untersuchungen führen zu der Hypothese, dass der Median des relativen Abstandes zwischen 5'BCR und 3'ABL ein reproduzierbarer Wert ist, der eine probenspezifische Chromosomen-Kondensation widerspiegelt.

*Kolokalisation: 1 Signal abstand zwischen 2 Signalen*

## Ungleichgewicht der parentalen Genome maligner Tumoren

Jyoti P Chaudhuri<sup>1</sup>, S Karamanov<sup>1</sup>, J-U Walther<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Genzyme Genetics, 810 E Hammond Lane, Phoenix, AZ 85034 USA

<sup>2</sup> Kinderklinik der Universität München, 80337 München, FRG

**Fragestellung:** Bei der Analyse von Interphasekernen mittels FISH fiel uns nicht nur in soliden Tumoren, sondern auch in neoplastischem hämatopoetischem Gewebe ungleichmäßige Ploidieverteilung auf. Wir untersuchten hier Entstehung und Bedeutung dieses Phänomens. **Material und Methode:** Zytogenetische Präparate (direkt oder nach Kurzzeitkultur) und Nativ-Ausstriche von Blut oder Knochenmark, hergestellt bei Diagnose bzw. im Verlauf von hämatologischen Neoplasien, wurden gefärbt mittels GTG-Bänderung bzw. FISH-Panels verteilt auf fünf bis neun Chromosomen. **Ergebnisse:** Die neoplastischen Gewebe zeigen ungleichmäßige Ploidie bei 3,5,6,7,9 oder vereinzelt 14 Chromosomensätzen. Die FISH-Signale weisen genomische Imbalance auch in Zellen mit gerader Zahl von Chromosomensätze nach. **Diskussion und Schlussfolgerung:** Die meisten Zellen besaßen fünf, sechs oder sieben Chromosomensätze. Asynchronie der parentalen Genome einer gewebespezifischen Stammzelle kann zu Triploidie führen und damit zu hochgradig unbalancierter Heterozygotie [3, 4]. Ein triploider Kern wird durch Verdopplung zu einem Hexaploiden, der durch Teilung weitere Hexaploide sowie einige Penta- und Heptaploide ergibt. Die tri- und hexaploiden Kerne weisen denselben Grad von Imbalance der elterlichen Genome auf, z.B. 2 : 1, während ein heptaploider dieses Ungleichgewicht eher verringert, z.B. zu 4 : 3. Dadurch treten hepta-, okta-, nona- und 14-ploide Kerne auf, gewissermaßen im Bestreben, die Heterozygotie-balance wiederherzustellen. Hexaploidie können durch Replikation auch zu Di-, Tetra-, Okto- und Dekaploidie führen. Trotz gerader Zahl von Chromosomensätze können diese Zellen genomisch unbalanciert sein. Deshalb brauchen wir ein neues zytogenetisches Tool [1, 2] um die Chromosomen genomisch zu karyotypieren.

### Referenzen:

1. Chaudhuri JP, Walther J-U: *Int J Oncol* (2003) 23:1257-1262.
2. J.P. Chaudhuri, J.U. Walther: Genetic Basis of Cancer and "Genomic Karyotyping" – A Novel Cytogenetic Tool. *Int J Molecular Medicine* 12 (2003) s47.
3. Chaudhuri JP, Karamanov S et al.: *Europ J Hum Genet* (2004) 12(S1): 134.
4. Chaudhuri JP, Kasprzycki E et al.: *Cellular Oncology* (2005) 27: 327-334.

## **Near-tetraploidy in childhood B-cell precursor ALL is a highly specific feature of *RUNX/ETV6*+ cases**

Margit König, Andishe Attarbaschi, Georg Mann, Manuel Steiner, Michael N. Dworzak, Helmut Gadner, Oskar A. Haas

St. Anna Children's Hospital (A.A., G.M., M.S., M.N.D., H.G., O.A.H) and the Children's Cancer Research Institute (M.K., M.N.D., H.G., O.A.H), Vienna, Austria

Near-tetraploidy (82-94 chromosomes) comprises less than 1% of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases and is considered to be a potentially poor prognostic sign. To assess the incidence, biological features and clinical relevance of this rare genetic subset we retrospectively analysed 783 patients that were enrolled in the trials ALL-BFM-Austria 86, 90, 95 and 99/2000. We identified 12 (1,5%) patients with near-tetraploidy, including nine with a B cell precursor (BCP) and three with a pre-T cell ALL. After a median follow-up of 11,4 years none of the 12 patients had relapsed or died. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis revealed that eight of the nine BCP cases were *RUNX/ETV6*+. The remaining patient had a constitutional trisomy 21. We therefore conclude that near-tetraploidy is a virtually exclusive feature of *RUNX/ETV6*+ BCP-ALL, which in turn explains the excellent treatment outcome of these cases.

## **Fünf Mitglieder der CEBP Transkriptionsfaktorfamilie sind Zielgene von *IGH*-Translokationen in akuten lymphoblastischen Leukämien der B-Zell-Reihe**

Martín-Subero, José Ignacio; Akasaka, T; Balasas, T; Russell, LJ; Majid, A; Walewska, R; Sugimoto, K; Karran, EL; Brown, DG; Cain, K; Harder, L; Gesk, S; Atherton, MG; Brüggemann, M; Calasanz, MJ; Davies, T; Haas, OA; Hagemeijer, A; Kempski, H; Lessard, M; Lillington, DM; Moore, S; Nguyen-Khac, F; Radford-Weiss, I; Schoch, C; Struski, S; Talley, P; Welham, MJ; Worley, H; Strefford, JC; Harrison, CJ; Dyer, MJS; Siebert, R.

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel.  
Email: imartin@medgen.uni-kiel.de

Translokationen mit Bruchpunkt im *IGH*-Locus in der Bande 14q32 sind wiederkehrende und pathogenetisch bedeutsame chromosomale Aberrationen bei B-Zell-Neoplasien. Im Gegensatz zu malignen B-Zell Lymphomen und Plasmazellneoplasien ist über *IGH*-Translokationen bei B-Zell-Vorläuferneoplasien nur wenige bekannt. Durch Screening von B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämien (ALL) konnten wir eine Reihe verschiedener und rekurrenter *IGH*-Translokationen bei dieser Erkrankung identifizieren. Mittels FISH und LDI-PCR konnten wir vier verschiedene chromosomale Translokationen mit Beteiligung des *IGH*-Locus, nämlich die t(14;19)(q32;q13) (n=10 Fälle); die t(8;14)(q11;q32) (n=10); die inv(14)(q11q32)/t(14;14)(q11;q32) (n=4) und die t(14;20)(q32;q13) (n=3) molekular charakterisieren. Interessanterweise sind die Partner des *IGH*-Locus in allen diesen Translokationen solche Gene, die für Mitglieder der CCAAT-enhancer-binding-protein (CEBP) Transkriptionsfaktorfamilie kodieren: *CEBPA* und *CEBPG* in 19q13, *CEBPB* in 20q13, *CEBPD* in 8q11 und *CEBPE* in 14q11. Es ist bekannt, dass CEBP-Transkriptionsfaktoren wichtige Regulatoren von Zellproliferation und -Differenzierung in der Hämatopoese sind. Im Gegensatz zur onkogenen Wirkung in ALLs wirken CEBPs in der myeloischen Reihe als Tumorsuppressoren. Unsere Befunde zeigen, dass unterschiedliche Mechanismen zur Deregulierung von CEBP-Transkriptionsfaktoren in myeloischen und lymphatischen Neoplasien führen.

## Automatisiertes PAX5 FISH Screening in kindlichen lymphatischen Leukämien mithilfe des Metafer4 Metacyte Spot Counting Systems (Metasystems)

Nebral Karin, Haas OA, Strehl S

CCRI, Forschungsinstitut für krebskranke Kinder, Wien, Österreich; karin.nebral@ccri.at

Das PAX5 (Paired Box Gene 5) Gen codiert den Transkriptionsfaktor BSAP (B-cell lineage specific activator protein), dessen Funktion für die B Zell Entwicklung und deren Erhaltung notwendig ist. In B Zell Non-Hodgkin Lymphomen gelangt PAX5 z.B. durch eine t(9;14)(p13;q32) unter den Einfluss des IgH Promotors und in akuten lymphatischen Leukämien (ALL) mit einem zytogenetisch detektierbaren dic(9;12)(p13;p13) kommt es zu einer Fusion von PAX5 mit dem ETV6 Gen. In einer retrospektiven Studie führen wir nun ein PAX5 FISH Screening an allen in der österreichischen ALL-BFM 2000 Studie registrierten Patienten durch, um die Inzidenz von PAX5 Genrearrangements herauszufinden, sowie diese in Folge näher zu charakterisieren. Mithilfe des Metafer4 Metacyte Systems (Metasystems) wurde anhand dieser FISH Screening Studie ein automatisiertes Interphasen FISH Spot Counting etabliert. Dieses System besteht aus einem motorisierten Fluoreszenzmikroskop und einer entsprechenden Software und ermöglicht eine automatische konsekutive Analyse von mehreren Objektträgern. Ein an diverse Sondenkonstellationen anpassbarer Classifier ermöglicht zahlreiche verschiedene Anwendungen. Diese Flexibilität erfordert aber auch eine Trainingsphase der lernfähigen Software, sowie die Adaptierung der spezifischen Classifier Einstellungen für jede neue Anwendung. Während eines Scans werden alle detektierten Zellen in einer Galerie erfasst, in der sie in vorher festgelegte Kategorien (z.B. Signalmuster) gruppiert und evaluiert werden können. Es können auch räumliche Parameter, wie z.B. Signalabstände zwischen differenziell markierten Sonden, mit den Signalmustern korreliert werden. Die generierten Daten werden dokumentiert und können jederzeit statistisch ausgewertet werden. Für eine automatische Analyse bedarf es hochqualitativer FISH Sonden und einer speziell für Interphasen FISH angepassten Aufbereitung der Zellproben (Zelldichte), um adäquate Ergebnisse in einer angemessenen Analysezeit zu erlangen. In dem verwendeten PAX5 FISH Screening Assay kommen PAX5 flankierende 2-Farben split-apart FISH Sonden zur Anwendung. Bisher wurden 240 Patientenproben der ALL-BFM 2000 Studie bezüglich einer Veränderung von PAX5 untersucht. 2/240 Patientenproben zeigten eine Separierung der beiden PAX5-flankierenden Sonden, die auf ein PAX5-Rearrangement hinweist. Weiters konnte in 19/240 Proben eine Deletion des PAX5 Gens und in 14/240 3 Kopien des PAX5 Gens detektiert werden. 1/240 Patienten zeigte eine PAX5 3' Deletion, welche in diesem speziellen Fall mit einem dic(9;12)(p13;p13)/PAX5-ETV6 Rearrangment einhergeht. Zusätzlich wurde in 1/240 bzw. in 2/240 Proben eine PAX5 3' bzw. PAX5 5' Deletion beobachtet, welche noch näher untersucht werden muss.

## **Molekularzytogenetische Charakterisierung von Veränderungen des Chromosoms 8 bei der Prolymphozyten-Leukämie der T-Zell-Reihe**

Bug, Stefanie (1), Dürig J. (2), Klein-Hitpass, L. (3), Siebert R. (1)

(1) Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland, sbug@medgen.uni-kiel.de

(2) Klinik für Hämatologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Deutschland

(3) Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Deutschland

Prolymphozyten-Leukämien der T-Zell-Reihe tragen in etwa 80% der Fälle eine  $inv(14)(q11q32)$  oder  $t(14;14)(q11;q32)$  als primäre Chromosomenveränderung. Darüber hinaus zeigen sie ein sehr charakteristisches Muster rekurrenter sekundärer chromosomaler Veränderungen. Neben Zugewinnen in 6p und 22q, sowie Deletionen in 6q, 11q22~23 und 13q finden sich besonders häufig Aberrationen des Chromosoms 8, insbesondere ein Isochromosom 8q oder eine  $t(8;8)(p11-12;q12)$ . Zur Charakterisierung sekundärer Chromosomenveränderungen bei der T-PLL haben wir eine Affymetrix GeneChip 50K Analyse bei 12 Fällen mit  $inv(14)/t(14;14)$  durchgeführt. Dabei fand sich ein Verlust in 8p in 7/12 und ein Zugewinn in 8q in 10/12 Fällen. Die Chromosom 8 Aberrationen waren in 7/12 T-PLL mit Bruchereignissen in 8p12~8p11.21 assoziiert. Durch SNP- und FISH-Analysen konnte gezeigt werden, dass die Bruchpunkte über einen Bereich von 5,6 Mb verstreut sind. Derzeit erfolgt die Analyse von Kandidatengenen in dieser Bruchpunktcluster-Region.

## NUP214-ABL1-Amplifikationen bei der T-ALL der Erwachsenen

Möhlendick, Birte<sup>1,4</sup>, Burmeister, T.<sup>2</sup>, Schwarz, S.<sup>2</sup>, Thiel, E.<sup>2</sup>, Goekbuget, N.<sup>3</sup>, Hoelzer, D.<sup>3</sup>, Royer-Pokora, B.<sup>1</sup>, Rieder, H.<sup>1</sup>

Bei der CML wird das ABL1-Gen durch die Translokation t(9;22)(q34;q11.2) mit dem BCR- Gen fusioniert. Diese Fusion führt zu einer konstitutiven Aktivierung der ABL1-Tyrosinkinase. Durch die Gabe von einem Tyrosinkinaseinhibitor (z.B. Imatinib) kann eine Verdrängung der Erkrankung erzielt werden. Durch Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne kommt es zur Resistenzentwicklung gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren. Bei der T-ALL wurde eine Fusion des ABL1-Gens mit NUP214 aufgedeckt. In den bisher beschriebenen Fällen handelt es sich bei dem Fusionsprodukt um eine 500kb- Region der Chromosombande 9q34, die als Episom vorliegt. Die Episomen können durch ungleiche mitotische Teilungen in großer Anzahl vorliegen. Diese extrachromosomale Amplifikation läßt sich mit klassischer Zytogenetik nicht aufdecken. Das Fusionsprotein fungiert wie bei der Ph-Translokation als konstitutiv aktive Tyrosinkinase. Das NUP214-ABL1 Fusionsgen könnte daher ein weiteres Ziel für die Tyrosinkinaseinhibitoren sein.

Wir untersuchten die Häufigkeit von NUP214-ABL1-Amplifikationen in einer konsekutiven Serie von Patienten mit T-ALL. Zusätzlich wurde in Fällen mit einer Signalvermehrung bei der FISH-Analyse das FISH-Ergebnis mit den Resultaten aus den Untersuchungen zum Nachweis eines NUP214-ABL1-Fusionsgens verglichen. Eine Mutationssuche im ABL1-Gen erfolgte mittels DHPLC.

Insgesamt wurde eine Serie von 33 Patienten mit T-ALL mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung mit Sonden für die Gene NUP214 und ABL1 untersucht. Davon zeigte einer (3%) eine Amplifikation der Signale. Vier weitere Fälle aus einer Serie von 279 Patienten, die mittels RT-PCR auf ein NUP214-ABL1-Fusionstranskript untersucht wurden, wiesen bei der FISH-Analyse Amplifikationen auf. Die Analyse der Signalmuster der 5 Fällen mit einer NUP214-ABL1-Amplifikation zeigte eine Spannweite von 5 bis 50 Signalpaaren pro Zelle. Die mediane Anzahl der Signalvermehrungen pro Fall betrug 5-10. Der Anteil der Zellen mit aberrantem Signalmuster bewegte sich zwischen 1,7% und 65 %. In einem Fall mit einem aberranten Signalmuster war in der CD7-positiv selektierten Fraktion ein Anteil von 90% vorzufinden, während der Anteil aberranter Zellen in der unselektierten Fraktion nur 6% betrug. Keiner der 5 Fälle mit NUP214-ABL1-Amplifikation zeigte ein aberrantes Muster in der DHPLC-Analyse für Exon 4 und 6 des ABL1-Gens. Das mit Hilfe von RT-PCR nachgewiesene NUP214-ABL1-Fusionsgen wurde bei allen 5 Patienten mit einer Amplifikation gefunden.

Die hier aufgeführten Ergebnisse bestätigen die bereits in der Literatur beschriebene Häufigkeit einer Amplifikation von NUP214-ABL1 bei 3%- 6% der Patienten mit T-ALL. Auch ein geringer Anteil von Zellen mit Amplifikation ist bei der FISH-Analyse detektierbar. Der fehlende Nachweis von ABL1-Mutationen könnte darauf schließen lassen, dass prinzipiell eine Sensitivität auf ABL1-Tyrosinkinaseinhibitoren vorliegt.

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universitätsklinikum, Düsseldorf

<sup>4</sup> Birte.Moehlendick@uni-duesseldorf.de

<sup>2</sup> Klinik für Hämatologie/Onkologie, Charité Standort Klinikum Benjamin Franklin, Berlin

<sup>3</sup> Klinik für Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum, Frankfurt



## **Clonal karyotype evolution in relapse following allogeneic stem cell transplantation**

Marinets Olga<sup>1</sup>, Thiel G.<sup>2</sup>, Thiel E.<sup>1</sup>, Blau W.I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Praxis für Humangenetik, Berlin, Germany

Email: [olga.marinets@charite.de](mailto:olga.marinets@charite.de)

Allogeneic stem cell transplantation (AlloSCT) is potential curative treatment options for acute and chronic leukaemias. Unfortunately, 10-15% of patients relapse after AlloSCT. Cytogenetic data are independent prognostic factor in patients with newly diagnosed leukaemia and in relapse. We analysed 13 patients with leukaemias (6 AML, 3 ALL, and 2 CLL, and 2 CML). The median age were 45 (range 19 – 66), 4 female and 9 male. Nine patients were underwent unrelated AlloSCT, four received transplant from related donors. Seven patients were transplanted in complete remission (CR), 4 in relapse of disease, and 2 in partial remission. To estimate origin of the hematopoietic cells after transplantation consecutive analyses of donor chimerism analysis were done (PCR-based technique). All patients were cytogenetically investigated at diagnosis and all through different stages of the disease (CR and relapse following AlloSCT). To detect chromosome abnormalities we used conventional cytogenetic methods (G-banding), fluorescence in situ hybridization (FISH) with specific probes and spectral karyotyping (SKY). At diagnosis all patients carried different cytogenetic aberrations: abnormalities of 11q23, del(9p), t(9;22), 17p11aberrations, complex karyotype aberrations, numerical abnormalities. CR after chemotherapy or in post transplant period was confirmed by cytogenetic investigation. In different period after AlloSCT all studied patients suffered from relapse. Clonal evolution of karyotype was found in all cases. Recurrence of previously observed chromosomal markers correlated with appearance of addition aberrations, most of them were complex. All patients from this group were refractory to chemotherapy. Nine patients died in relapse of disease. Two patients were underwent second AlloSCT and alive in 2 years after second AlloSCT in CR. Two CML patients are alive. One from them is in chronic phase and one in blast crisis. In conclusion, our results corroborate that karyotype is independent prognostic factors in leukaemia patients. To estimate the risk group for leukaemia both cytogenetic at diagnosis and cytogenetic in progression of disease are important. Clonal evolution of karyotype reflects progression of leukaemia and associated with very poor prognosis.

## Wann ist eine $t(8;14)(q24;q32)$ oder Variante eine „Burkitt“-Translokation ?

Siebert, Reiner; für das Deutsche Krebshilfe-Verbundprojekt „Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen“

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schwannenweg 24, D-21405 Kiel; rsiebert@medgen.uni-kiel.de

Vor genau 30 Jahren wurde die Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  als wiederkehrende Chromosomenaberration bei Burkitt-Lymphomen (BL) beschrieben. Inzwischen gelten die  $t(8;14)$  und ihre Varianten als diagnostisches Charakteristikum der BL. Diese sog. Burkitt-Translokationen sind allerdings nicht spezifisch für die BL, sondern finden sich auch bei anderen B-Zell-Neoplasien. Dies kann zu Problemen und Fehlinterpretationen in der tumorzytogenetischen Diagnostik führen. Im Rahmen des Deutsche Krebshilfe-Verbundprojektes „Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen“ haben wir 220 aggressive B-Zell-Lymphome mittels molekularzytogenetischer Techniken (FISH, Array-CGH) umfassend hinsichtlich chromosomaler Aberrationen charakterisiert. Gleichzeitig wurde eine Genexpressionsanalyse dieser Lymphome durchgeführt (Affymetrix U133A). Basierend auf einer Gruppe von „Core-Burkitt-Lymphomen“, die sämtliche diagnostischen Kriterien der WHO-Klassifikation für ein BL erfüllen, wurde eine Genexpressions-signatur für Burkitt-Lymphome etabliert und auf alle analysierten Lymphome angewendet. Dabei zeigte sich, dass die mittels Genexpression identifizierten „molekularen BL“ (mBL) zum Teil nicht die morphologischen Charakteristika eines BL zeigen. Im Gegensatz dazu sind die mBL zytogenetisch extrem homogen und tragen in 38/44 untersuchten Fällen eine IG-MYC Fusion im Kontext eines zumeist vergleichsweise einfachen Karyotyps. So finden sich in den IG-MYC-positiven mBL mittels Array-CGH zumeist nur wenige chromosomale Imbalancen; Bruchereignisse im BCL2 oder BCL6 Locus fehlen in IG-MYC positiven mBL. Im Gegensatz zu den mBL sind bei anderen aggressiven Lymphomen häufig non-IG-Partner in MYC-Translokationen involviert. Lymphome ohne mBL-Signatur aber mit IG-MYC Fusion zeigen eine signifikant höhere Zahl chromosomaler Imbalancen sowie wiederkehrend Bruchereignisse im BCL2 und/oder BCL6 Locus. Die vergleichende Analyse von Zytogenetik und Genexpression legt nahe, dass Burkitt-Lymphome durch eine IG-MYC-Fusion im Kontext eines vergleichsweise „simplen“ Karyotyps charakterisiert sind. Eine non-IG-MYC-Fusion oder der Nachweis einer Burkitt-Translokation im Rahmen eines komplexen Karyotyps und insbesondere in einem Klon mit einem Bruchereignis im BCL2 oder BCL6 Locus sprechen eher gegen ein Burkitt-Lymphom.

## Diagnosis of Burkitt's Lymphoma in Due Time: a Practical Approach

Barth Thomas FE<sup>1</sup>, Möller P<sup>1</sup>, Novak U<sup>2</sup>, Henz S.<sup>3</sup>, Schmid U.<sup>4</sup>, and Cogliatti S.B.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, University Hospital, Ulm, Germany

<sup>2</sup>Institute for Cancer Genetics, Columbia University, New York, NY, USA

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, State Hospital, St.Gallen, Switzerland

<sup>4</sup>Department of Pathology, Kantonsspital, St.Gallen, Switzerland

The quick diagnosis of Burkitt's lymphoma (BL) and its clear-cut differentiation from diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is of great clinical importance since treatment strategies for these two diseases entities differ markedly. As these two lymphomas are difficult to distinguish using the current WHO classification, we studied thirty-nine cases of highly proliferative peripheral blastic B-cell lymphoma (HPBCL) to establish a practical differential-diagnostic algorithm. Characteristics set for BL were a typical morphology, a mature B-cell phenotype of CD10<sup>+</sup>, Bcl-6<sup>+</sup> and Bcl-2<sup>-</sup> tumour cells, a proliferation rate of >95%, and the presence of *C-MYC* rearrangements in the absence of *t(14;18)*. Altogether these characteristics were found in only 5/39 cases, whereas the majority of tumours revealed mosaic features. We then followed a pragmatic stepwise approach for a classification algorithm that includes the assessment of *C-MYC* status to stratify HPBCL into four predefined diagnostic categories (DC), namely DC1 (5/39, 12.8%): "classical BL", DC2 (11/39, 28.2%): "atypical BL", DC3 (9/39, 23.1%): "*C-MYC*<sup>+</sup> DLBCL", and DC4 (14/39, 35.9%): "*C-MYC*<sup>-</sup> HPBCL". This proposal may serve as a robust and objective operational basis for therapeutic decisions for HPBCL within one week and is feasible to be evaluated for its prognostic relevance in prospective clinical trials.

## Teilnehmerliste

10 - 12. 5. 07

in Grünberg

20, Tumorzytogenetischer  
Arbeitstag

Name	Vorname	Firma	Adressenzusatz	Straße	PLZ	Ort	email	Telefon
Adolph	Sabine	Olgahospital	Institut für Humangenetik	Bismarkstr. 3	D-70176	Stuttgart	07112868116-0001@e-online.de	+49-711-992-4004
Arnold	Norbert	Universitätsklinikum SH - Campus Kiel	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	Michaelistr. 16	D-24105	Kiel	nkarnold@email.uni-kiel.de	+49-431-597-2173
Arps	Sönke	Labor Professor Held		Altonaer Str. 63	D-20397	Hamburg	sarps@praenatalzen-trum.de	+49-40-43292633
Bachmann	Ina	Institut für Humangenetik		Universitätsstr. 1	D-40225	Düsseldorf	Ina.Bachmann@uni-duesseldorf.de	+49-211-8112353
Barth	Thomas F. E.	Universität Ulm	Ableitung Pathologie	Albert-Einstein-Allee 11	D-89081	Ulm	thomas.barth@uniklii-nik-ulm.de	+49-731-50023300
Behle	Sonja	Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin	Dr. Eberhard u. Partner	Brauhausstr. 4	D-44137	Dortmund	schoers@Labmed.de	+49-231-9572618
Bernhardt	Anja	Universitätsklinikum Jena	Institut für Humangenetik u. Anthropologie	Postfach	D-07740	Jena	ANJA.BERNHARDT@MTI.UNI-JENA	+49-3641-935511
Blankenstein	Beate	UKBB		Römergasse 8	CH-4058	Basel		+41-61-6856341
Bohlander	Stefan	LMU Med. Klinik III	Labor für Leukämie-diagnostik	Marchioninstr. 15	D-81377	München	s.bohlan@gwdg.de	+49-89-7095-4970 +49-89-7099-357
Bradtke	Jutta	Institut für Hämatologie/Oncologie	Onkologisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen	Jutta.Bradtke@paediat.med.uni-giessen.de	+49-641-9943425
Bretschneider	Daniela	Universität Leipzig Zentrum Innere Medizin Selbst. Abl. Hämatologie/Oncologie	Labor für Zytogenetik	Johannisallee 32	D-04103	Leipzig	Krugi.Dani@web.de	+49-341-9713057
Brocard	Barbara	Medizinische Klinik I	Universitätsklinikum C.G. Carus	Fetscherstraße 74	D-01307	Dresden	Barbara.brocard@uniklinikum-dresden.de	+49-351-4582517
Brückner	Heike	Universität Würzburg	Pathologisches Institut	Josef-Schneider-Str. 2	D-97080	Würzburg	Heike.Brueckner@mail.uni-wuerzburg.de	+49-931-20147482
Bug	Stefanie	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel	Institut für Humangenetik	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	sbug@medgen.uni-kiel.de	+49-431-597-1792
Büttgerit	Wolfgang	CytoGen GmbH					cytogen@eurobiz.de	
Chaudhuri	Juoti P.	Genzyme Genetics		810 E Hammond Lane	USA-AZ 85034	Phoenix	Jyoti7777@aol.com	+1(602) 795 4495
Chudoba	Ilse	MetaSystems GmbH		Robert-Bosch-Straße 6	D-68804	Allaußheim		+49-6205-39610
Cremer	Friedrich	Zentrum für Humangenetik		Mollstr. 49a	D-68165	Mannheim	cremer@zhma.de	+49-621-42286-0

Decker	Jochen	Bioscientia GmbH		Konrad-Adenauer-Str. 17	D-55218	Ingelheim	Jochen.decker@bioscientia.de	+49-6132-781133
Ehammer	Zita	Dep. Für Medizinische Genetik	Molekulare klinische Pharmakologie	Schöpfstr. 41	A-6020	Innsbruck	Zita.ehammer@i-med.ac.at	+43-512-5073466
Ehler	Jenny	Charite Berlin	Medizin. Genetik Abt. Tumorgenetik	Augustenburger Platz 1	D-13055	Berlin	Jenny_ehler@web.de	+49-30-450569145
Eichelbroenner	Irina	Universität Würzburg	Pathologisches Institut	Josef-Schneider-Str. 2	D-97080	Würzburg	Irina.eichelbroenner@mail.uni-wuerzburg.de	+49-931-20147482
Emmerich	Patricia	Labor für genetische Diagnostik		Albrecht-Dürer-Str. 1	D-76530	Baden-Baden	patricia-emmerich@web.de	+49-7221-211720
Erdel	Martin	Dep. f. Med. Genetik	Molekulare klinische Pharmakologie	Schöpfstr. 41	A-6020	Innsbruck	martin.erdel@i-med.ac.at	+43-512-507-3468
Evers	Christina	Universität Düsseldorf	Institut für Humangenetik	Huvestr. 36	D-40589	Düsseldorf	Christina.Evers@uni-duesseldorf.de	+49-176-24154091
Faber	Janine	Charite	Virchow-Klinikum	Augustenburger-Platz 1	D-13353	Berlin		+49-30-450569145
Fiedler	Evelyn	Institut für Klinische Genetik	Labor Eiben & Glaubitz		D-45127	Essen		
Floesser	Sabine	Institut für Humangenetik	Olgahospital	Bismarckstr. 3	D-70196	Stuttgart		+49-711-992-4007
Franke	Sabine	Virga Jesse Hospital		Stadsomvaart 11	B-3500	Hasselt	SABINE.FRANKE@VI	+32-11-309701
Fritz	Barbara	Zentrum für Humangenetik		Bahnhofstr. 7	D-35037	Marburg	fritz@staff.uni-marburg.de	+49-6421-286-2986
Frost	Delfe	Universität Bonn	Institut für Humangenetik	Wilhelmstr. 31	D-53111	Bonn	delfe.frost@ukb.uni-bonn.de	+49-228-287-2183
Gamerdinge	Ulrike	Universitätsklinikum Gießen und Marburg	Institut für Pathologie	Langhansstr. 10	D-35385	Gießen	Ulrike.Gamerdinge@p	+49-641-9941142
Gerlach	Anje	Charite Universitätsmedizin Berlin	Institut für Humangenetik	Augustenburger Platz 1/Südring 11	D-13353	Berlin	atho.med.uni-giessen.de	
Gödde	Elisabeth			Castroper Str. 106	D-45711	Datteln	Anje.Gerlach@charite.de	+49-30-450566758
Göhring	Gudrun	MHH	Institut für Zell- und Molekularpathologie	Carl-Neuerberg-Str. 1	D-30625	Hannover	Prof. Goedde@ATCGene.de	+49-2363-56700
Göttel	Daniel	DKFZ	Molekulare Genetik (B060)	Im Neuenheimer Feld 280	D-69120	Heidelberg	Goehring.gudrun@mh-hannover.de	+49-511-532-4516
							D.GOETTEL@DKFZ.D	+49-6221-424584

Haas	Oskar A.	CCRI	Children's Cancer Research Institute	Kinderspitalgasse 6	A-1090	Wien	oskar.haas@ccri.at	+431-40077-4800
Hager	Hans-Dieter	Institut für Humangenetik		Im Neuenheimer Feld 280	D-69120	Heidelberg	hd.hager@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-5639571
Harbott	Jochen	Universitätskinderklinik	Onkogenetisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen	jochen.harbott@paedia.t.med.uni-giessen.de	+49-641-9943426
Harder	Lana	Institut für Humangenetik		Schwanenweg 24	D-34105	Kiel	sharder@medgen.uni-kiel.de	+49-431-5971787
Harth	Holger	Labor Prof. Heid		Altonaer Str. 63	D-20397	Hamburg	hharth@praenatalzentrum.de	+49-40-43292630
Heller	Anita	Institut für Humangenetik und Anthropologie		Postfach	D-07740	Jena	ahel@mit.uni-jena.de	+49-3641-934771
Hentze		Labor für Humangenetische Diagnostik		Brunnhildestr. 70	D-68199	Mannheim	humangenetik-louis-hentze.@t-online.de	+49-621-822742
Hildebrandt	Barbara	Heinrich-Heine-Universität	Institut für Humangenetik u. Anthropologie	Universitätsstr. 1	D-40225	Düsseldorf	BARBARA@REHS.DE	+49-211-81-12099
Höfers	Christiane	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Institut für Humangenetik	Magdeburger Str. 2	D-06097	Halle/Saale	christiane.hoefers@medizin.uni-halle	+49-345-5574205
Hoischen	Alexander	Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität	Institut für Humangenetik	Wilhelmstr. 31	D-53111	Bonn	alexander.hoischen@ukb.uni-bonn.de	+49-228-287-2152
Huschenbett	Claudia	Georg-August-Universität Göttingen		Robert-Koch-Str. 40	D-37099	Göttingen	chuschenbett@med.uni-goettingen.de	+49-551-398891
Jakoby	Christine	Praxis für Humangenetik Dr. E. Schwaab		Rheinstr. 62	D-65185	Wiesbaden		+49-611-333137
Janocha	Barbara	Biozol GmbH		Obere Hauptstr. 10b	D-85386	Eching	b.janocha@biozol.de	+49-391-5979849 0163-7996677
Jauch	Anna	Universität Heidelberg	Institut für Humangenetik	Im Neuenheimer Feld 366	D-69120	Heidelberg	anna-jauch@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-56-5063 +49-6221-56-5407
John	Birgit	HELIOS-Klinikum Erfurt	Pathologie	Nordhäuser Str. 74	D-99089	Erfurt	bjohn@erfurt.helios-kliniken.c	+49-361-7812766
Joos	Stefan	Deutsches Krebsforschungszentrum		Im Neuenheimer Feld 280	D-69120	Heidelberg	s.joos@dkfz.de	+49-6221-424585
Jung	Andrea	Kinderklinik Gießen	Onkogenetisches Labor	Feulgenstraße 12	D-35385	Gießen		+49-641-9943428
Kesselmeier-Weigle	Cornelia	Zentrum für Humangenetik Mannheim		Mollstr. 49a		Mannheim	Kesselmeier@zhma.de	+49-621-422860
Kieback	Petra	Gemeinschaftspraxis Prager/Junge		Friedrichstr. 38-40	D-01067	Dresden	KIEBACK@GENETIK-DRESDEN.DE	+49-351-4927866

Kistner	Gerd	Labor für humangenetische Diagnostik			Reltendorfer Str. 2	D-19067	Rampe	gerd.kistner@t-online.de	+49-3866-839288
Klein	Wolfram	Ruhr-Universität Bochum	Abt. für Humangenetik MAS Nord		Universitätsstr. 150	D-44801	Bochum	wolfram-klein@rub.de	+49-234-3225600
Knopp	Agnes	Universität Rostock	Klinik für Innere Medizin Abt. Hämatologie		E-Heydemann-Str. 6	D-18055	Rostock	agnes.knopp@med.uni-rostock.de	+49-381-4947437
König	Margit	CCRI			Kinderspitalgasse 6	A-1090	Wien	Margit.koenig@ccri.at	+43-1-40170
Königsbauer	Annette	MLL Münchner Leukämie Labor			Max-Lebsche-Platz 31	D-81377	München		+49-89-99015511
Kommann	Evelyn	Institut für Humangenetik Marburg			Bahnhofstr. 7	D-35037	Marburg	kommann@staff.uni-marburg.de	+49-6421-2862021
Koskela	Susanna	Labdia Labordiagnostik GmbH			Zimmermannplatz 8	A-1090	Wien	Susanna.Koskela@ccri.at	+43-1-400774820
Krasemann	Ernst W.				Bergstr. 14	D-20095	Hamburg	med.genet-krasemann@t-online.de	+49-40-30955-43
Krömer	Elisabeth	Medizinische Universität Wien	Abt. f. Humangenetik		Währingerstr. 10	A-1090	Wien	elisabeth.kroemer@meduniwien.ac.at	+43-1-4277-600610
Kunz	Jürgen	Institut für Med. Molekular Diagnostik GbR mbH			Schönstr. 90	D-13086	Berlin	Juergen.kunz@immmd.de	+49-30-92090724
Kursar-Bocklet	Marijana	Humangenetisches Labor Eva Schwaab Wiesbaden			Farbenstr. 68	D-65931	Frankfurt		+49-69-374818
Laier	Silke	Labor Limbach			Im Breitspiel 15	D-69120	Heidelberg	Silke.Laier@debitel.net	+49-6221-3432176
Liebe	Danila	Praxis für Humangenetik			Friedrichstr. 147	D-10117	Berlin	danila.Liebe@web.de	+49-30-76903820
Locher	Melanie	Zentrum für Laboratoriumsmedizin u. Humangenetik			Lochhamerstr. 29	D-82152	Martinsried	M.Locher@medizinisch-e-genetik.de	+49-89-895578-0
Löffler	Christine	Klinikum Chemnitz	Institut für Medizinische Genetik		Flemmingstr. 4	D-09116	Chemnitz	ch.loeffler@skc.de	+49-371-33322220
Loncarevic	Ivan	Institut für Humangenetik u. Anthropologie			Kollegiengasse 10	D-07740	Jena	ILON@Mit.UNI-JENA.de	+49-3641-935534
Louis	Anja	Labor für Humangenetische Diagnostik			Brunhildestr. 70	D-68199	Mannheim	humangenetik-louis-hentze@t-online.de	+49-621-822742



Lübbe	Lieselotte	Carl-Thiem-Klinikum	Institut für Pathologie Abt. Mol.-Zytogenetik	Thiemstr. 111	D-03048	Cottbus	L.LUEBBE@CTK.de	+49-355-462872
Marinets	Olga	Charité	CBF	Hindenburgdam m 30	D-12200	Berlin	olga.marinets@charite.de	+49-30-8445-4649
Martens-Düring	Beate	Abbott Molecular		Max-Planck-Ring 2	D-65205	Wiesbaden	beatemartens@abbott.com	+49-6122-581749
Mate	Georgeta Mikaela	Institut für Humangenetik		Calwer Str. 7	D-72076	Tübingen		+49-7071-2972302
Mau-Holzmann	Ulrike A.	Universität Tübingen	Medizinische Genetik	Calwerstr. 7	D-72076	Tübingen	ulrike.mau@med.uni-tuebingen.de	+49-7071-29-72305
Mehring	Adriane	Dep. für Medizinische Genetik und Molekulargenetik und klinische Pharmakologie	Sektion klinische Genetik	Schöpfstraße 41	A-6020	Innsbruck	Adriane.mehring@i-med.ac.at	+43-512-5073466
Meyer	Markus	MHH	Institut für Zell- und Molekularpathologie	Carl-Neuberg-Str. 1	D-30625	Hannover		+49-511-532-4532
Möbus	Anke	Institut für Humangenetik	Uniklinik Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 366	D-69120	Heidelberg	Anke.moebus@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-565063
Möhlendick	Birte	Institut für Humangenetik und Antrhopologie		Universitätsstr. 1	D-40225	Düsseldorf	Birte.moehlendick@uni-duesseldorf.de	+49-211-8115913
Mohr	Brigitte	Universitätsklinikum Dresden	Medizinische Klinik I	Felscherstr. 74	D-01307	Dresden	brigitte.mohr@uniklinikum-dresden.de	+49-351-4582517
Mors	Tina	Universität Heidelberg	Institut für Humangenetik	Im Neuenheimer Feld 366	D-69120	Heidelberg	lina.mors@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-565063
Morsch	Emil	Stefan-Morsch-Stiftung	Hilfe für Leukämie und Tumor-Kranke	Schneewiesenstraße 20	D-55765	Birkenfeld	info@stefan-morsch.stiftung.de	+49-6782-993333
Müller	Christel	Universität Leipzig Abt. Hämatol./Onkol.	Zytogenetisches Labor	Johannisallee 32	D-04103	Leipzig	christelmueeller@yahoo.com	+49-341-9713057
Müller	Jennifer	Laboratoriumsmedizin Dortmund	Dr. Eberhard u. Partner	Brauhausstraße 4	D-44137	Dortmund	schroers@labmed.de	+49-231-9572618
Nagel	Inga	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Institut für Humangenetik	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	lnagel@medgen.uni-kiel.de	+49-431-5973956
Nebral	Karin	CCRI	Forschungsinstitut für krebskranke Kinder	Kinderspitalgasse 6	A-1090	Wien	karin.nebral@ccri.at	+43-40470-4490
Neveling	Kornelia	Universität Würzburg	Humangenetik	Am Hubland, Biozentrum	D-97074	Würzburg	kornelia.neveling@biozentrum.uni-wuerzburg.de	+49-931-8884089

Pelz	Anje-Friederike	Universitätsklinikum Magdeburg	Institut für Humangenetik	Leipziger Str. 44	D-39120	Magdeburg	Anje-friederike.pelz@medizin.uni-magdeburg.de	+49-391-6717235
Prescher	Gabriele	Labormedizin Dortmund	Dres Schulze/Schmidt	Brauhausstr. 4	D-44137	Dortmund	prescher@labmed.de	+49-231-9572-606
Raabe-Meyer	Gisela	Praxis für Humangenetik		Podbielskistr. 122	D-30177	Hannover		
Radbruch	Christine	Institut für Humangenetik Kiel		Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de	+49-431-5971784
Ramel	Christian			Pichelsdorfer Str. 93	D-13595	Berlin	Christian-Ramel@web.de	+49-30-69598462
Ratjen	Magret	Institut für Humangenetik Kiel		Schwanenweg 24	D-24105	Kiel		+49-431-59717840
Rätsch	Andreas			Wasserturmstr. 24	D-69214	Eppelheim	a_raetsch@web.de	+49-6221-765160
Rieder	Harald	Universitätsklinikum Düsseldorf	Institut für Humangenetik und Anthropologie	Universitätsstr. 1	D-40225	Düsseldorf	Harald.rieder@uni-duesseldorf.de	+49-211-8110689
Röpke	Albrecht	Universitätsklinikum Magdeburg	Institut für Humangenetik	Leipziger Str. 44	D-39120	Magdeburg		+49-391-6717231
Röttgers	Silja	Universitätskinderklinik	Onkologisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35392	Gießen	silja.roettgers@paediat.med.uni-giessen.de	+49-641-9943424
Ruppersberger	Peter	Labor Dr. Limbach		Im Breitenspiel 15	D-69120	Heidelberg	peter.ruppenberger@labor-limbach.de	+49-6221-3432-176
Schedler	Nadine	Münchner Leukämie Labor GmbH		Max-Lebsche Platz 31	D-81377	München		+49-89-99015511
Scheffran	Tanja	Gemeinschaftspraxis Prager/Junge		Friedrichstr. 38-40	D-01067	Dresden		+49-351-4927850
Schellhorn	Janine	Laborgemeinschaft Dres. Fenner & Co		Bergstr. 14	D-20095	Hamburg		+49-40-3095591
Schichowski	Yvonne	Kinderklinik Gießen	Onkogenetisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen	yvonneschichowski@web.de	+49-641-9943428
Schlegelberger	Brigitte	MHH	Institut für Zell- und Molekularpathologie	Carl-Neuberg-Str. 1	D-30625	Hannover	Schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de	+49-511-532-4522
Schlüter	Gabriele	Labor Prof. Seelig & Kollegen		Kriegstr. 99	D-76133	Karlsruhe	schlueter@seelig.de	+49-721-85000149
Schneider	Astrid	Institut für Humangenetik	Tumorzytogenetik	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de	+49-431-5971787
Schneider	Stephanie	LMU Med. Klinik III	Labor für Leukämiediagnostik	Marchioninstr. 15	D-81377	München	Stephanie.Schneider@med.uni-muenchen.de	+49-89-7095-4977

Schoch	Claudia	Münchner Leukämie Labor GmbH		Max-Lebsche-Platz 31	D-81377	München	Claudia.Schoch@MLL-Online.com	+49-89-99017400
Schöne Schreier	Jeannette Bärbel	Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Magdeburg	Institut für Humangenetik	Calwer Str.7 Leipziger Str. 44	D-72076 D-39120	Tübingen Magdeburg	Baerbel.schreier@medizin.uni-magdeburg.de	+49-7071-2972302 +49-391-6717233
Schrörs	Elisabeth	Labordiagnostikmedizin Dortmund Dr. Eberhard & Partner		Brauhausstr. 4	D-44137	Dortmund	schoers@labmed.de	+49-231-9572618
Schümann	Eike	Praxis für Humangenetik		Friedrichstr. 147	D-10117	Berlin		+49-30-76903820
Schwaab	Eva	Praxis für Humangenetik		Rheinstr. 62	D-65185	Wiesbaden		+49-611-333137
Siebert	Reiner	Institut für Humangenetik		Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	r.siebert@medgen.uni-kiel.de	+49-341-5971779
Singer	Sylke	Institut für Humangenetik	Abt. Medizinische Genetik	Calwerstr. 7	D-72076	Tübingen	sylke.singer@med.uni.tuebingen.de	+49-7071-2972304
Spitz	Rüdiger	Kinderonkologie Köln		Kerpenerstr. 62	D-50924	Köln	Ruediger.Spitz@uk-koeln.de	+49-221-4786816
Spring	Helmut	Institut für Klinische Genetik Dr. Almuth Friedrich-Freksa		Am Fort Mariaborn 1	D-55131	Mainz	h.hops@t-online.de	+49-6131-925090
Staats	Betina	Labormedizin Dortmund Dr. Eberhard & Partner		Brauhausstr. 4	D-44137	Dortmund	staats@labmed.de	+49-231-9572648
Stuke-Sontheimer	Anngret	Humangenetik		Friedrichstr. 147	D-10117	Berlin	A.Stuke@Humangenetik-Berlin.de	+49-30-76903820
Martin-Subero	Inaki	Universität Schleswig-Holstein	Institut für Humangenetik	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	imartin@medgen.uni-kiel.de	+49-431-5971789
Süßlin	Susanne	Kinderklinik Gießen	Onkogenetisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen		+49-641-9943428
Teigler-Schlegel	Andrea	Universitätskinderklinik	Onkologisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen	andrea.teigler-schlegel@paedial.med.uni-giessen.de	+49-641-9943394
Thiel	Gundula	Praxis f. Humangenetik		Friedrichstr. 147	D-10117	Berlin	Gundula.Thiel@human-genetik-berlin.de	+49-30-76903820
Thiel	Roland	Abbott Molecular		Max-Planck-Ring 2	D-65205	Wiesbaden		0151-14039-779
Tönnies	Holger	Charité Universitätsmedizin Berlin	Institut für Humangenetik	Augustenburger Platz 1	D-13353	Berlin	Holger.Toennies@charite.de	+49-30-450566807
Trost	Detlef	Universitätsklinikum, AöR	Institut für Humangenetik	Wilhelmstr. 31	D-53111	Bonn	detlef.trost@ukb.uni-bonn.de	+49-228-287-2183
Türkmen	Seval	Charité	Virchow-Klinikum	Augustenburger Platz 1	D-13353	Berlin	Seval.tuerkmen@charite.de	+49-30-450569117

Vetter	Michael	MP Biomedicals	Parc d'Innovation	Rue Geiler de Kaysersberg	F-67402	Illkirch		03 88 67 54 25
Wachter	Oliver	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin	Dr. Klein u. Dr. Rost	Lochhamer Str. 29	D-82152	Martinsried	Oliver.wachter@medizinsische-genetik.de	+49-89-8955780
Waller	Renate	Zentrum für Humangenetik		Bahnhofstr. 7	D-35037	Marburg/Lahn		+49-6421-2865944
Walther	Hans-Peter	Applied Spectral Imaging GmbH / HPW Diagnostics		Hauptstr. 473 / Brodbach 13	D-68535 D-35466	Edingen-Neckarhausen / Rabenau	HpwdiagnosticsOnline.de	+49-6407-950643
Walther	Joachim-Ulrich	Universität München	Kinderklinik	Lindwurmstr. 4	D-80337	München	Ju.Walther@med.uni.muenchen.de	+49-39-5160-2811
Weber	Ruthild	Institut für Humangenetik		Wilhelmstr. 31	D-53111	Bonn	ruthild.weber@ukb.uni-bonn.de	+49-228-2872159
Weißflog	Sylvia	Institut für Humangenetik		Magdeburgerstr. 2	D-06097	Halle		+49-345-5574294
Weilepp	Gisela	Universitätsklinikum Magdeburg	Institut für Humangenetik	Leipziger Str. 44	D-39120	Magdeburg	Gisela.weilepp@medizin.uni-magdeburg.de	+49-391-6717233
Weimer	Jörg	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel	Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe	Michaelisstr. 16	D-24105	Kiel	jweimer@email.uni-kiel.de	+49-431-5972165
Weinhold	Niels	Universität Heidelberg	Innere Medizin V	Im Neuenheimer Feld 410	D-69120	Heidelberg	Niels.Weinhold@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-568072
Weniger	Marc	Universität Ulm	Abteilung Pathologie	Albert-Einstein-Allee 11	D-89081	Ulm	marc.weniger@uniklinik-ulm.de	+49-731-50023303
Wenzel	Friedel	UKBB	Abt. Med. Genetik	Römergasse 8	CH-4058	Basel	Friedel.Wenzel@unibas.ch	+41-61-6856792
Werner	Nadja	Praxisgemeinschaft für Medizinische Genetik		Wiener Str. 2	D-39112	Magdeburg		+49-391-6221222
Wilhelm	Sylvia	Praxis für Humangenetik		Kardinal-Wendel-Str. 14	D-66424	Homburg/Saar	Sylvia.reichardt@genetik-saar.de	+49-6841-7778434
Zühlike-Jenisch	Reina	Institut für Humangenetik	Campus Kiel	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel		+49-431-5971840

Name	Vorname	Firma	Adressenzusatz	Strasse	PLZ	Ort	email	Telefon
Bachmann	Ina	Institut für Humangenetik		Universitätsstr. 1	D-40225	Düsseldorf	Ina.Bachmann@uni-duesseldorf.de	+49-211-8112353
Behle	Sonja	Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin UKBB		Brauhausstr. 4	D-44137	Dortmund	schroers@labmed.de	+49-231-9572618
Blankenstein	Beate	Labor Prof. Held		Römergasse 8	CH-4058	Basel		+41-61-6856341
Brenneke	Romy	Universität Leipzig		Altonaer Str. 63	D-20357	Hamburg		+49-40-43292646
Bretschneider	Daniela	Zentrum Innere Medizin Selbst. Abt.		Labor für Zytogenetik Johannisallee 32	D-04103	Leipzig	Krugi.Dani@web.de	+49-341-9713057
Brocard	Barbara	Hämatologie/Onkologie Medizinische Klinik I		Fetscherstraße 74	D-01307	Dresden	Barbara.brocard@uniklini-kum-dresden.de	+49-351-4582517
Brückner	Heike	Universität Würzburg		Josef-Schneider-Str. 2	D-97080	Würzburg	Heike.Brueckner@mail.u-ni-wuerzburg.de	+49-931-20147482
Ehammer	Zita	Dep. Für Medizinische Genetik		Schöpfstr. 41	A-6020	Innsbruck	Zita.ehammer@i-med.ac.at	+43-512-5073466
Ehler	Jenny	Charite Berlin		Augustenburger Platz 1	D-13055	Berlin	Jenny_ehler@web.de	+49-30-450569145
Eichelbroenner	Irina	Universität Würzburg		Josef-Schneider-Str. 2	D-97080	Würzburg	Irina.eichelbroenner@mai.uni-wuerzburg.de	+49-931-20147482
Faber	Janine	Charite		Augustenburger-Platz 1	D-13353	Berlin		+49-30-450569145
Floesser	Sabine	Institut für Humangenetik		Bismarckstr. 3	D-70196	Stuttgart		+49-711-992-4007
Gerlach	Antje	Charite		Augustenburger Platz 1/Südring 11	D-13353	Berlin	Antje.Gerlach@charite.de	+49-30-450566758
Huschenbett	Claudia	Universitätsmedizin Berlin Georg-August-Universität Göttingen		Robert-Koch-Str. 40	D-37099	Göttingen	chuschenbett@med.uni-goettingen.de	+49-551-398891
Jung	Andrea	Onkogenetisches Labor		Feulgenstraße 12	D-35385	Gießen		+49-641-9943428
König	Margit	CCRI		Kinderspitalgasse 6	A-1090	Wien	Margit.koenig@ccri.at	+43-1-40170
Königsbauer	Annette	MLL Münchner Leukämie Labor		Max-Lebsche-Platz 31	D-81377	München		+49-89-99015511
Kornmann	Evelyn	Institut für Humangenetik Marburg		Bahnhofstr. 7	D-35037	Marburg	kornmann@staff.uni-marburg.de	+49-6421-2862021
Koskela	Susanna	Labdia Labordiagnostik GmbH		Zimmermannplatz 8	A-1090	Wien	Susanna.Koskela@ccri.at	+43-1-400774820
Laier	Silke	Labor Limbach		Im Breitspiel 15	D-69120	Heidelberg	Silke.Laier@debitel.net	+49-6221-3432176
Mate	Georgeta Mikaela	Institut für Humangenetik		Calwer Str. 7	D-72076	Tübingen		+49-7071-2972302
Mehringer	Adriane	Dep. für Medizinische Genetik und Molekulargenetik und klinische Pharmakologie MHH		Schöpfstraße 41	A-6020	Innsbruck	Adriane.mehringer@i-med.ac.at	+43-512-5073466
Meyer	Markus			Carl-Neuberg Str. 1	D-30625	Hannover		+49-511-532-4532
Möbbs	Anke	Institut für Humangenetik		Im Neuenheimer Feld 366	D-69120	Heidelberg	Anke.moebus@med.uni-heidelberg.de	+49-6221-565063

Müller	Christel	Universität Leipzig	Abt. Hämatologie/Onkologie Zytogenetisches Labor	Johannisallee 32	D-04103	Leipzig	<a href="mailto:christelmueeller@yahoo.com">christelmueeller@yahoo.com</a> +49-341-9713057
Müller	Jennifer	Laboratoriumsmedizin Dortmund	Dr. Eberhard u. Partner	Brauhausstraße 4	D-44137	Dortmund	<a href="mailto:schroers@labmed.de">schroers@labmed.de</a> +49-231-9572618
Peizer-Scheel Radbruch	Brunhilde Christine	Labor Prof. Held Institut für Humangenetik Kiel		Altonaer Str. 63 Schwanenweg 24	D-20357 D-24105	Hamburg Kiel	+49-40-43292631 <a href="mailto:tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de">tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de</a> +49-431-5971784
Ratjen	Magret	Institut für Humangenetik Kiel		Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	+49-431-59717840
Schedler	Nadine	Münchner Leukämie Labor GmbH		Max-Lebsche Platz 31	D-81377	München	+49-89-99015511
Scheffran	Tanja	Gemeinschaftspraxis Prager/Junge		Friedrichstr. 38-40	D-01067	Dresden	+49-351-4927850
Schellhorn	Janine	Laborgemeinschaft Dres. Fenner & Co		Bergstr. 14	D-20095	Hamburg	+49-40-3095591
Schlichowski	Yvonne	Kinderklinik Gießen	Onkogenetisches Labor	Feulgenstr. 12	D-35385	Gießen	<a href="mailto:yvoneschichowski@web.de">yvoneschichowski@web.de</a> +49-641-9943428
Schneider	Astrid	Institut für Humangenetik	Tumorzytogenetik	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	<a href="mailto:tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de">tumorgenetik@medgen.uni-kiel.de</a> +49-431-5971787
Schöne Schreier	Jeannette Bärbel	Institut für Humangenetik Institut für Humangenetik	Tumorgenetik	Calwer Str. 7 Leipziger Str. 44	D-72076 D-39120	Tübingen Magdeburg	+49-7071-2872302 Baerbel.Schreier@medizin.uni-magdeburg.de +49-391-6717233
Schümann Sößlin	Elke Susanne	Praxis für Humangenetik Kinderklinik Gießen	Onkogenetisches Labor	Friedrichstr. 147 Feulgenstr. 12	D-10117 D-35385	Berlin Gießen	+49-30-76903820 +49-641-9943428
Wachter	Oliver	Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin	Dr. Klein u. Dr. Rost	Lochthamer Str. 29	D-82152	Martinsried	<a href="mailto:Oliver.wachter@medizinische-genetik.de">Oliver.wachter@medizinische-genetik.de</a> +49-89-8955780
Walter Weilepp	Renate Gisela	Zentrum für Humangenetik Institut für Humangenetik	Tumorgenetik	Bahnhofstr. 7 Leipziger Str. 44	D-35037 D-39120	Marburg/Lahn Magdeburg	+49-6421-2865944 Gisela.Weilepp@medizin.uni-magdeburg.de +49-391-6717233
Weißflog Wilhelm	Sylvia Sylvia	Institut für Humangenetik Praxis für Humangenetik		Magdeburgerstr. 2 Kardinal-Wendel-Str. 14	D-06097 D-66424	Halle Homburg/Saar	+49-345-5574294 Sylvia.reichardt@genetik-saar.de +49-6841-7778434
Zohlke-Jenisch	Reina	Institut für Humangenetik	Campus Kiel	Schwanenweg 24	D-24105	Kiel	+49-431-5971840

# **19. Tumorzytogenetische Arbeitstagung**

## **3. MTA-Workshop**

**Freitag, 12.05.06  
16:00-17:30**

u.a.

- |             |   |
|-------------|---|
| 16:00-16:30 | Schulung ISCN 2005<br>Lana Harder, Kiel   |
| 16:30-16:45 | Interphase-FISH-Diagnostik bei<br>Plasmazellneoplasien: Vergleich zweier<br>Techniken zur Anreicherung CD138-<br>positiver Zellen<br>Margret Ratjen, Kiel |
| 16:45-17:30 | Diskussion/Erfahrungsaustausch  |