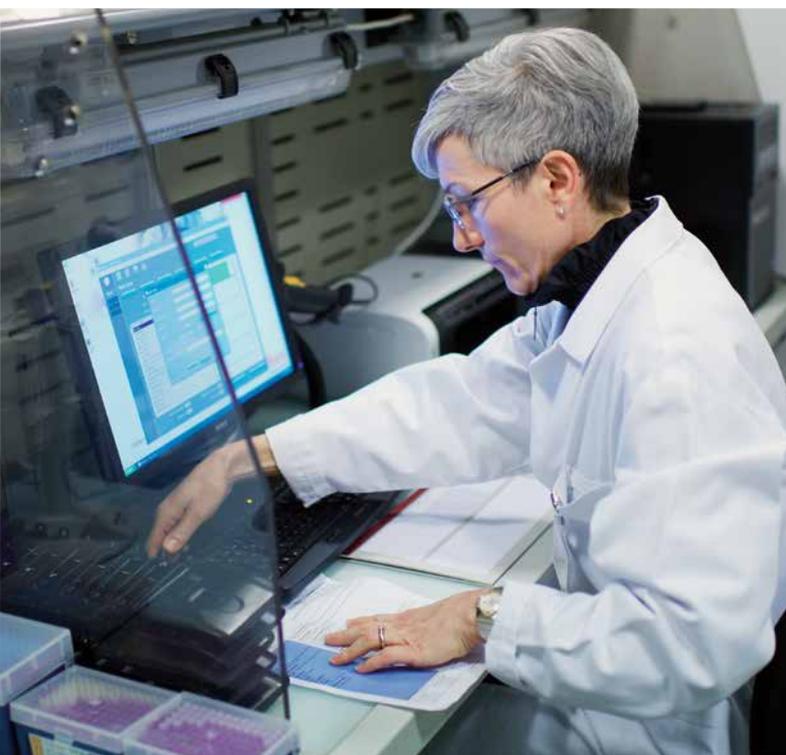


Institut für Pathologie

www.pathology.unibe.ch

Jahresbericht 2013



>>> Inhalt

Editorial	3
Organigramm	4
Institut für Pathologie der Universität Bern	5
Dienstleistung	7
1 Klinische Pathologie	7
1.1 Ärzteschaft	7
1.2 Neuropathologie	7
1.3 Autopsie	7
1.4 Labor Histopathologie und Immunhistochemie	7
1.5 Berichtswesen	9
2 Molekularpathologie	11
3 Klinische Zytopathologie	12
4 Fachgruppen des Instituts für Pathologie	13
5 Dienstleistungsstatistik	14
Forschung	17
1 Forschungsberichte	17
1.1 Abteilung für Experimentelle Pathologie	17
1.2 Translational Research Unit (TRU)	29
2 Akademische Grade	39
2.1 intern	39
3 Publikationen	40
3.1 Originalarbeiten	40
3.2 Abstracts	42
3.3 Case reports	43
3.4 Reviews	43
4 Vorträge	44
5 Drittmittel	47
6 Preise, Ernennungen, Auszeichnungen	47
7 Patente	47
Lehre	48
Montagsseminare	49
Im Fokus	50

>>> Editorial



Liebe Leserin, lieber Leser

Auch 2013 hat sich das Institut für Pathologie in allen Bereichen stark bewegt.

In der Dienstleistung haben wir im Bereich Histologie der K-Path unsere interne Re-Organisation nach über zwei Jahren intensiver Arbeit nach Prinzipien des Lean Management abgeschlossen: Wir haben im Ärztebereich die Sign-out Rooms implementiert: Dabei handelt es sich um eine Art Pathologie-Ambi; die in der Dienstleistung tätigen Ärzte mikroskopieren in Räumen direkt neben dem Labor. Dies hat den Vorteil der kurzen Wege und der klarer priorisierten Aufgabe in der Dienstleistung.

Im Labor Histopathologie haben wir durch die Einführung einer Schnellentwässerung für die Biopsiepräparate eine bessere Arbeitsverteilung bei Ärzten und Befundsekretariaten erreicht. Unsere wöchentlich gemessenen Leistungskennzahlen zeigen, dass der Betrieb jetzt äusserst konstant läuft. Die nächste grosse Verbesserung ist seit einem Jahr in Vorbereitung: Nach einem kleinen Umbau haben wir die räumliche Voraussetzung für eine Integrierung des Labors Immunhistochemie in den Bereich K-Path geschaffen, die Austestung unserer über 200 Antikörper auf den bereits angeschafften Automaten ist abgeschlossen und das neue Labor kann Anfang 2014 in Betrieb genommen werden. In der Abteilung Molekularpathologie bieten wir seit einem Jahr Next-Generation Sequencing für den Nachweis einer grossen Anzahl von Mutationen in Tumorgeweben an.

In der Forschung hat sich sowohl auf der Experimentellen Pathologie wie auch auf der Translational Research Unit (TRU) die strategische Ausrichtung unseres Instituts immer klarer umgesetzt: Mittels in-vivo-Experimenten an Mausmodellen,

in-vitro-Untersuchungen an Zellen und Untersuchungen an Gewebeproben von Patienten werden die Bereiche Immunpathologie und Tumorpathologie intensiv erforscht. In der TRU ist die grosse Anzahl von Abstracts, die im Jahr 2014 auf Pathologiekongressen angenommen wurden, ein Zeichen der gesteigerten wissenschaftlichen Aktivität. So sind beim europäischen Pathologie-Kongress zwei der drei Preise ans Institut für Pathologie Bern gegangen. Das Projekt Next-Generation Tissue Microarrays (ngTMA) der TRU ist dank dem grossen Einsatz aller Beteiligten ein Erfolg und wird innerhalb des Hauses und in Kollaborationen rege genutzt (siehe www.ngtma.com).

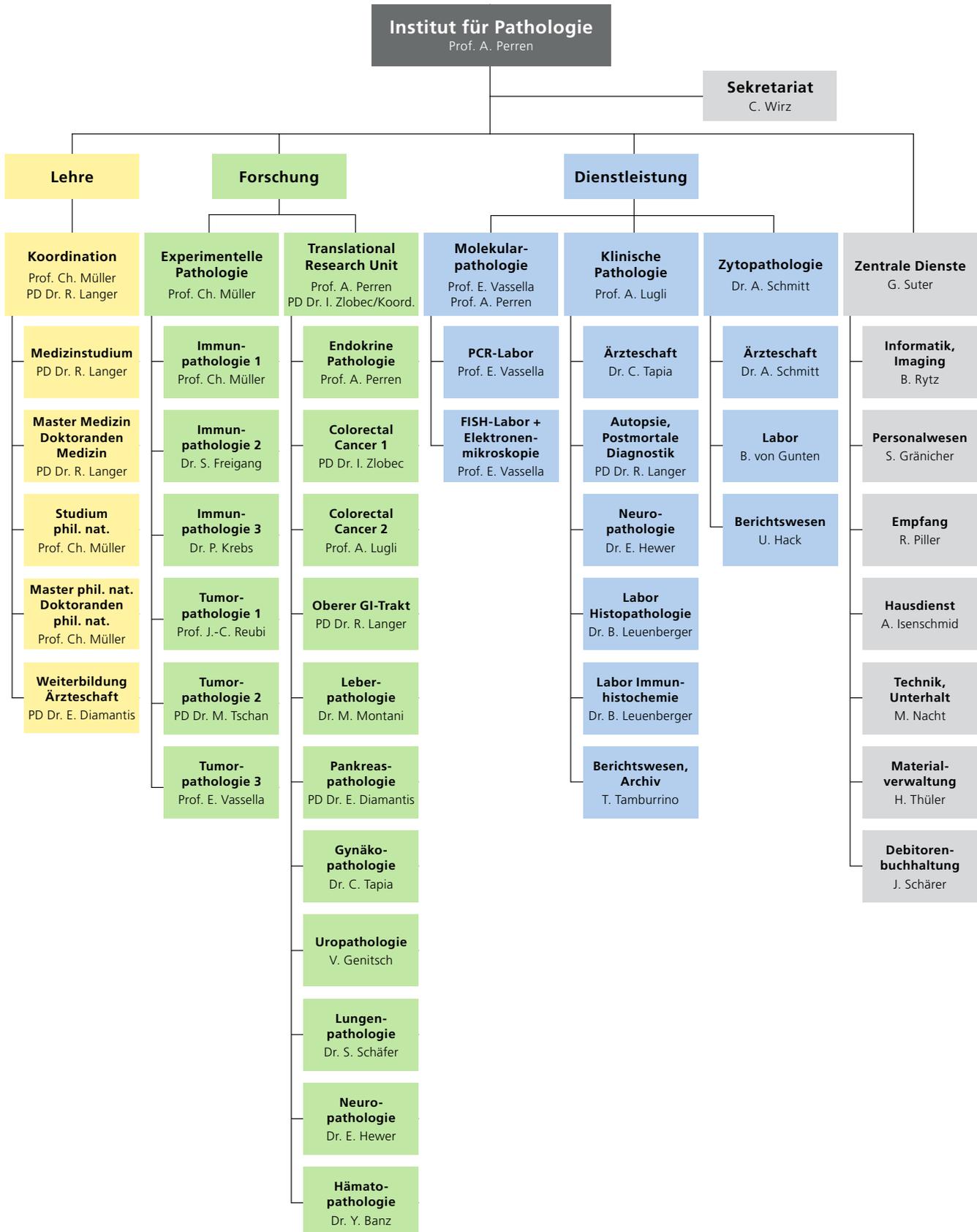
Das kantonale Krebsregister Bern, das administrativ vom Institut für Pathologie geführt wird, hat 2014 die Aufbauarbeiten abschliessen können und es wurden seit Juni 2013 bereits über 8000 Patienten erfasst. Herzlichen Dank an alle Mitarbeitenden und an alle externen Stellen, welche die Daten an das Register liefern.

Ich bin stolz auf mein Institut und freue mich auf die Herausforderungen, welche uns 2014 erwarten. Im Zentrum wird die Planung des Umbaus der Laborräumlichkeiten stehen. Der Regierungsrat des Kantons Bern hat einen entsprechenden Kredit genehmigt; dieser Umbau ist die Chance, die Räumlichkeiten an die durch die Lean-Projekte neu definierten Abläufe anzupassen.

Zahlreiche Details zu den oben erwähnten Ereignissen und mehr finden Sie im folgenden Bericht. Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre,

Ihr Aurel Perren

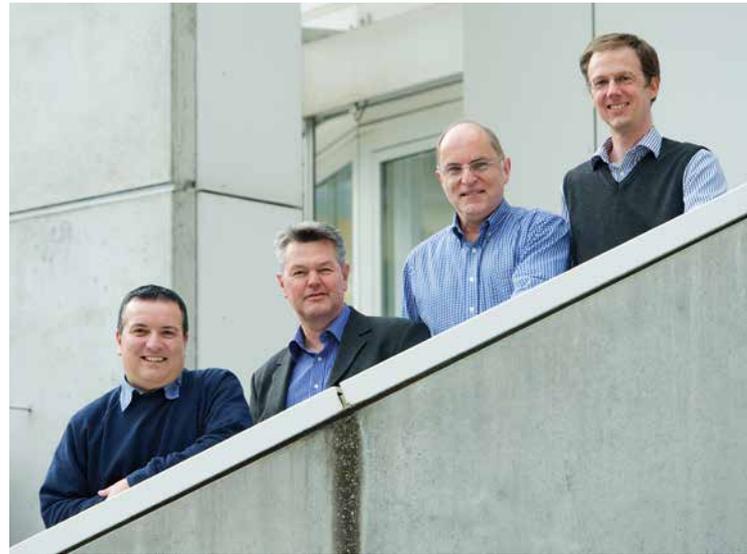
>>> Organigramm



>>> Institut für Pathologie der Universität Bern

Die Universität Bern beschäftigte im Berichtsjahr mit acht Fakultäten und 160 Instituten rund 3954 Personen (Vollzeitstellen). Davon sind 1211 Personen an der Medizinischen Fakultät tätig. Als universitäres Institut mit 164 Mitarbeitenden ist die Pathologie Teil der Medizinischen Fakultät. Die Pathologie hat den öffentlichen Auftrag in ihrem Fach, die klinische Diagnostik, die Lehre, die Ausbildung von Ärzten sowie die angewandte Forschung und Grundlagenforschung zu betreiben und weiterzuentwickeln.

Direktion



Von rechts nach links: Prof. A. Perren, Institutsleiter; Prof. Ch. Müller, PhD, Leiter Experimentelle Pathologie; G. Suter, Klinikmanager; Prof. A. Lugli, Leiter Klinische Pathologie.



Mitarbeitende des Instituts für Pathologie, Universität Bern.



Ärzeschaft.



Fallabgabe im Rahmen der Weiterbildung.

>>> Dienstleistung

1 Klinische Pathologie

Leiter: Prof. med. Alessandro Lugli

Die Abteilung Klinische Pathologie setzt sich aus der Ärzteschaft, den Labors Histopathologie und Immunhistochemie und dem Berichtswesen zusammen.

1.1 Ärzteschaft

Im Rahmen der Spezialisierung innerhalb des Faches Pathologie deckt die Fachärzteschaft in 17 Fachgruppen sämtliche klinischen Gebiete ab. Die Hauptaufgaben der jeweiligen Fachgruppen sind der enge Kontakt mit den klinischen Kollegen, die Teilnahme an den Tumorboards/Fallbesprechungen sowie die Tätigkeit auf den Gebieten der Lehre und Forschung. Diese Kombination von Dienstleistung, Lehre und Forschung fördert eine hochkompetente Betreuung der Fachgebiete.

Als letzte Phase in der «Lean» Re-Organisation der Abteilung wurden vier professionell ausgestattete Diagnostikräume eingeführt. In diesen Räumen erfolgt konzentriert die Befundung von Präparaten: Alle Wege sind jetzt kurz, die Kommunikation zwischen den Bereichen der Abteilung ist einfach und die Aus- und Weiterbildung wurde weiter optimiert. Für das Jahr 2014 sind folgende Projekte definiert worden: 1. Reorganisation der Weiterbildung der Assistenärztinnen und -ärzte und 2. die Restrukturierung des Autopsiebetriebes.

1.2 Neuropathologie

Der Bereich Neuropathologie bearbeitete im Jahr 2013 rund 1100 neurochirurgische Einsendungen und zählt damit zu den diagnostisch aktivsten Neuropathologien in der Schweiz. Mit 250 Schnellschnittuntersuchungen zählt die Neuropathologie gleichzeitig zu den am stärksten in der intraoperativen Diagnostik involvierten Fachgebieten. Aufgrund des im Schweizer Vergleich grossen Einzugsgebiets und der Ausrichtung der Neurochirurgischen Klinik des Inselspitals besteht der diagnostische Schwerpunkt in der Tumordiagnostik, umfasst jedoch das gesamte Spektrum der Surgical Neuropathology einschliesslich vaskulärer und pädiatrischer Neurochirurgie sowie Proben aus der Epilepsie-Chirurgie. Hinzu kommen zahlreiche Einsendungen weiterer Disziplinen aus dem Bereich des peripheren Nervensystems. In Zusammenarbeit mit dem Neuromorphologischen Labor der Neurologischen Klinik des Inselspitals wurden rund 80 Muskel- und Nervenbiopsien bearbeitet. 120 Hirnsektionen vervollständigen das diagnos-

tische Spektrum des Fachbereichs. Darüber hinaus ist das Fach Neuropathologie einer der Schwerpunkte der Medizinischen Allianz Bern/Basel (MBA). In diesem Rahmen fanden weiterhin regelmässige Fallbesprechungen statt und Proben zur hoch spezialisierten Diagnostik (molekulare Tumordiagnostik, Diagnostik von Muskeldystrophien, seltene neurodegenerative Erkrankungen) wurden wechselseitig zugesandt.

1.3 Autopsie

Seit Jahresmitte steht die Autopsie unter der Leitung von PD Dr. R. Langer. Es wurden im Jahr 2013 155 Autopsien durchgeführt, davon 59 für das Inselspital. Als Vorbereitung auf das Projekt Lean-Autopsie, mit dem Mitte des Jahres 2013 begonnen wurde, war eine Kundenumfrage hinsichtlich der Überprüfung der Qualität unserer Autopsieberichte durchgeführt worden. Die inhaltlichen Aspekte (Beantwortung der Fragestellungen, schlüssige Todesursache, praxisgerechte Terminologie, pathologisch-klinische Korrelation und Verständlichkeit des Autopsieberichtes) wurden positiv bewertet. Allein die Tatsache, dass nicht alle Berichte innerhalb einer als nützlich angesehenen Frist erstellt worden waren, wurde in einigen Fällen als Kritikpunkt gewertet. Insgesamt wurde eine sehr gute Übereinstimmung der autopsischen mit den klinischen Befunden gefunden. Laut unserer Umfrage wurden in 22% der Autopsien Befunde erhoben, die die aktuelle Behandlung beeinflusst hätten, und in 32% der Autopsien wurden nicht vorbekannte Erkrankungen diagnostiziert, die zu einem späteren Zeitpunkt relevant geworden wären. Sehr positiv wurden abschliessend die Autopsiedemonstrationen bewertet, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als lehrreich und interessant beurteilt wurden.

1.4 Labor Histopathologie und Immunhistochemie

Im Labor Histopathologie wurden im Jahre 2013 32'710 Einsendungen und 58'795 Lokalisationen untersucht. Auch im Jahre 2013 wurden gemäss Lean-Prinzip die Arbeitsprozesse weiter optimiert. So wurde unter anderem ein zweiter Entwässerungsautomat «Xpress» der neuen Generation angeschafft, um die Prozesse weiter zu rationalisieren und Arbeitsabläufe noch effizienter und flexibler zu gestalten. Dadurch konnten die Durchlaufzeiten für Biopsien im Schnitt weiter auf 33 Stunden und für die Exzisate auf 47 Stunden gesenkt werden. Die Zeit für die durchgeführten 1512 Schnellschnitte betrug im Schnitt 19 Minuten.



Makrozuschnitt.



Fachgruppe «Postmortale Diagnostik» im historischen Hörsaal.



Labor Immunhistochemie.

Im Labor Immunhistochemie wurde die Vorbereitungsphase hinsichtlich der Vollautomatisierung erfolgreich abgeschlossen. Im Jahre 2013 wurden 224 Antikörper für die Diagnostik etabliert, 57'984 Färbungen durchgeführt, wobei die durchschnittliche Anzahl Färbungen pro Tag 229 betrug. Zusätzlich wurde in einem Lean-Projekt im 2. Stock des Instituts für Pathologie ein neues Immunhistochemie-Labor definiert und errichtet, welches im Februar 2014 in Betrieb genommen worden ist.

1.5 Berichtswesen

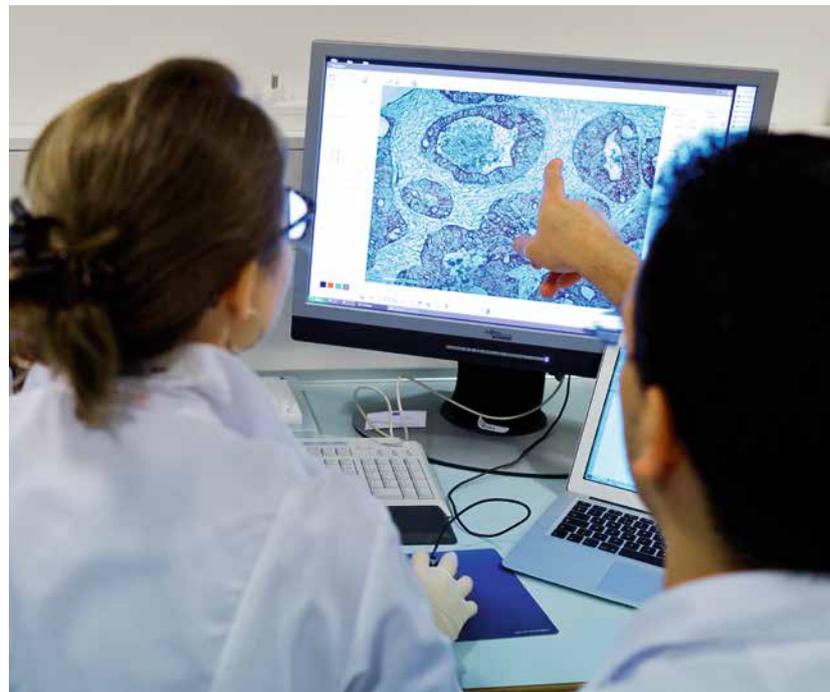
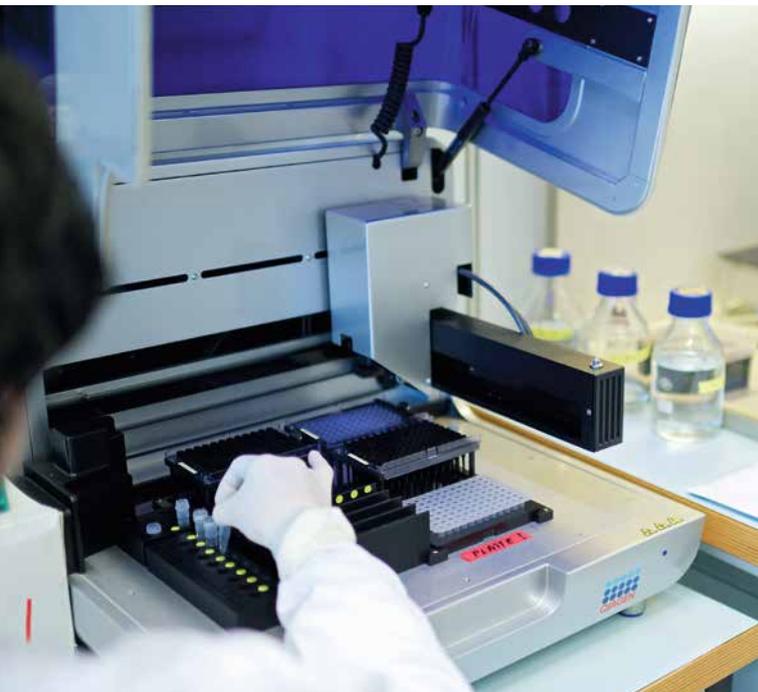
Die bisher räumlich getrennt arbeitenden medizinischen Sekretärinnen und das Archivsekretariat sind Anfang Jahr in ein Grossraumbüro umgezogen, was die Organisation und die Kommunikation erleichtert hat. Das Berichtswesen konnte sich dementsprechend Schritt für Schritt zu einer sehr wichtigen Drehscheibe entwickeln. Dank laufender Verbesserung der Schnittstellen zwischen Ärzteschaft, Labor und Sekretariat, der effizienteren Planung und der neuen Berichtsstruktur konnten die Durchlaufzeiten im gesamten Berichtswesen deutlich verbessert werden.



Verarbeitung von Biopsieproben im Labor der Histopathologie.



Team der Molekularpathologie und der Forschungsgruppe von Prof. E. Vassella.



Mittels Laser werden Tumorzellen für molekularpathologische Untersuchungen isoliert.

2 Molekularpathologie

Molekularpathologie (PCR-, FISH- und EM-Labor)

Wissenschaftlicher Leiter: Prof. pharm. Erik Vassella

Medizinischer Leiter: Prof. med. Aurel Perren,

Stv. Dr. Stephan Schäfer

In der Molekularpathologie verwenden wir die Methoden der PCR-Analyse und -Sequenzierung (PCR-Labor) sowie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Labor). Vor drei Jahren wurde zusätzlich die Elektronenmikroskopie (EM) in das FISH-Labor integriert.

Das Analysenspektrum des PCR-Labors beinhaltet Tests im Rahmen der Lymphomdiagnostik für die Klonalitätsanalyse von B- und T-Lymphozyten, für den Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität, Mutationen von Tumorgenen (z.B. k-RAS, EGFR, BRAF), Heterozygotieverlust, epigenetischen Veränderungen (MGMT-Promoter-Methylierung) und den Nachweis von verschiedenen bakteriellen und viralen Erregern. Die Tests haben diagnostische oder prädiktive Implikation und können alle an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem Gewebe durchgeführt werden. Im PCR-Labor hat die Zahl der durchgeführten Tests gegenüber dem letzten Jahr um etwa 10% zugenommen. Diese Zunahme fusst auf der Erweiterung des Spektrums der angebotenen Analysen (z.B. n-RAS Panel bei Therapie von Kolonkarzinom mit Cetuximab/Panitumumab). TP53- und CTNNB1-Mutationsanalysen sind weitere Tests, die neu angeboten werden. Im Jahr 2013 hat die Abteilung für Molekularpathologie erfolgreich die Methode des Next-Generation Sequencing, die mit einem Ion-Torrent-Gerät (Life Technologies) arbeitet, etabliert. Über diese zukunftssträchtige Methode wird im Abschnitt «Im Fokus» am Ende des Jahresberichts genauer berichtet.

Im Jahr 2013 hat das PCR-Labor ein Lean-Projekt zur Betriebsoptimierung durchgeführt. Die Arbeitsergonomie konnte für die Mitarbeitenden erhöht werden. Unsere Kunden profitieren von der erreichten Verkürzung der Turnaround-Zeiten.

Im FISH-Labor werden Analysen an Lungenkarzinomen, Non-Hodgkin-Lymphomen, Leukämien, Mammakarzinomen, Magenkarzinomen und Sarkomen durchgeführt. Es wurde 2013 die Untersuchung der ALK-Translokation beim Adenokarzinom der Lunge implementiert. Die Zunahme der Analysen gegenüber dem letzten Jahr beträgt 26%. In 95% der Untersuchungen liess sich ein sicheres Resultat erheben, nur in 5% der Analysen war die Qualität des untersuchten Materials nicht ausreichend für eine Befundung. Neu werden im FISH-Labor die Analysen für MET-Amplifikation (7q31.2), Break-Apart-Sonden für ROS1 (6q22.1) und RET (10q11.21) beim Adenokarzinom der Lunge sowie UroVysion beim Mesotheliom angeboten.

Im Elektronenmikroskopielabor werden Analysen für diagnostische Zwecke von Nieren und anderen Geweben sowie für wissenschaftliche Experimente durchgeführt.

Die Labors der Abteilung Molekularpathologie nehmen im Rahmen der Qualitätssicherung regelmässig an Ringversuchen teil. Das FISH-Labor hat im Jahr 2013 an vier Ringversuchen von UK-NEQAS teilgenommen und alle erfolgreich bestanden. Im PCR-Labor wurde der QUIP-Ringversuch zum molekularpathologischen Nachweis der RAS-Mutation beim metastasierten kolorektalen Karzinom (k-RAS/n-RAS Panel), organisiert durch die Deutsche Gesellschaft für Pathologie, mit maximaler Punktzahl bestanden.



Mitarbeitende der Abteilung Zytopathologie.

3 Klinische Zytopathologie

Leiterin: Dr. med. A. Schmitt

Die Abteilung gewährleistet eine schnelle, professionelle und moderne Diagnostik des zytologischen Einsendegutes. Dass die Zytologie eine schnelle und kostengünstige Methode der Diagnostik darstellt, zeigt sich in einer stetigen Zunahme der Proben im Bereich der Exfoliativzytologie und der Feinnadelpunkate (+5%) sowie der Anzahl der angefertigten Zellblöcke (+20%). Insbesondere im Rahmen der Diagnostik der interstiellen Lungenerkrankungen mittels der bronchioalveolären Lavage hat die Zytologie einen zunehmenden Stellenwert.

Im Jahr 2013 wurden 88 durchflusszytometrische Untersuchungen mittels FACS zur verfeinerten Lymphomdiagnostik durchgeführt. Im Rahmen des Bauchzentrums des Inselspitals führt die Abteilung seit Sommer 2013 einen speziellen Service für eine optimierte Patientenversorgung an: Im Rahmen der sogenannten ROSE «rapid on-site evaluation», Schnellbeur-

teilung vor Ort) führt ein Zytologie-Mikroteam eine unmittelbare Beurteilung des vor Ort endoskopisch gewonnenen Punktionsmaterials durch.

Neben den Bereichen Diagnostik und Dienstleistung sind auch Ausbildung (Zytotechnik) und Weiterbildung (Facharztschritt Zytologie FMH) eine Kernkompetenz der Abteilung. 2013 schloss eine Schülerin der Berner Laborschule ihr Praktikum erfolgreich ab. Zwei Pathologinnen erlangten im Frühling den FMH-Subtitel Zytopathologie.

4 Fachgruppen des Instituts für Pathologie der Universität Bern

Stand Februar 2014

Dermatopathologie		Endokrinopathologie		Gastrointestinalpathologie	
Y. Banz	031 632 88 75	A. Perren	031 632 32 22	A. Lugli	031 632 99 58
S. Berezowska	031 632 49 37	M. Dettmer	031 632 99 69	R. Langer	031 632 32 47
E. Hewer	031 632 32 76	A. Schmitt	031 632 32 48	E. Diamantis	031 632 87 68
				M. Montani	031 632 32 67

Mamma- und Gynäkopathologie		Hämatopathologie		Herz-, Gefäß- und Rheumapathologie	
C. Tapia	031 632 87 63	Y. Banz	031 632 88 75	Y. Banz	031 632 88 75
S. Schäfer	031 632 99 22	A. Schmitt	031 632 32 48	M. Montani	031 632 32 67
Y. Banz	031 632 88 75	E. Hewer	031 632 32 76	E. Diamantis	031 632 87 68
M. Montani	031 632 32 67	A. Perren	031 632 32 22	S. Schäfer	031 632 99 22

HNO-Pathologie		Leberpathologie		Lungenpathologie	
M. Dettmer	031 632 99 69	M. Montani	031 632 32 67	S. Schäfer	031 632 99 22
E. Diamantis	031 632 87 68	E. Diamantis	031 632 87 68	E. Hewer	031 632 32 76
Y. Banz	031 632 88 75	R. Langer	031 632 32 47	Y. Banz	031 632 88 75
E. Hewer	031 632 32 76			S. Berezowska	031 632 49 37
S. Schäfer	031 632 99 22				

Nephropathologie		Neuropathologie		Ophthalmopathologie	
E. Diamantis	031 632 87 68	E. Hewer	031 632 32 76	A. Schmitt	031 632 32 48
R. Langer	031 632 32 47	S. Berezowska	031 632 49 37	E. Hewer	031 632 32 76

Pädopathologie		Pankreaspathologie		Uropathologie	
S. Schäfer	031 632 99 22	E. Diamantis	031 632 87 68	E. Diamantis	031 632 87 68
C. Tapia	031 632 87 63	M. Montani	031 632 32 67	M. Dettmer	031 632 87 98
S. Berezowska	031 632 49 37	R. Langer	031 632 32 47	M. Montani	031 632 32 67
		A. Perren	031 632 32 22	S. Schäfer	031 632 99 22

Weichteil- und Knochenpathologie		Postmortale Diagnostik		Zytologie	
R. Langer	031 632 32 47	R. Langer	031 632 32 47	A. Schmitt	031 632 32 48
A. Schmitt	031 632 32 48	A. Lugli	031 632 99 58	E. Hewer	031 632 32 76
S. Schäfer	031 632 99 22	E. Diamantis	031 632 87 68		
		Y. Banz	031 632 88 75		



Einkapseln beim Zuschnitt, Labor für Klinische Pathologie.



Aufziehen eines Paraffinschnittes auf einen Objektträger, Labor für Klinische Pathologie.

5 Dienstleistungsstatistik

Klinische Pathologie

Histopathologie	2009	2010	2011	2012	2013
Anzahl Einsendungen	34'319	34'532	35'001	33'805	32'710
Anzahl Lokalisationen	58'926	59'291	61'693	61'015	58'795
Anzahl Proben Schnellschnitte	2'715	2'049	2'937	1'792	1'997

Autopsie

Anzahl durchgeführte Autopsien	223	198	170	195	155
--------------------------------	-----	-----	-----	-----	------------

Zytopathologie

Anzahl Proben Klinische Zytologie	7'670	7'844	8'849	8'218	8'361
Anzahl Proben Gynäkologische Zytologie	8'821	8'697	8'697	8'724	8'054
Total Anzahl Einsendungen	16'491	16'541	16'996	16'942	16'415
Anzahl Zellblöcke	272	1'216	1'705	1'830	2'277

Immunhistochemie

Anzahl Fälle Diagnostik (Paraffin)	7'149	6'777	7'472	6'692	7'104
Anzahl Färbungen Immunfluoreszenz (Nierenbiopsien)	2'808	2'712	2'820	2'844	2'101
Anzahl Fälle Immunzytologie am Ausstrich	681	388	359	302	302
Anzahl Färbungen Immunzytologie am Ausstrich	1'597	967	777	672	586
Anzahl Färbungen in situ Hybridisierungen	87	419	576	413	478

Molekularpathologie

Anzahl Fälle PCR-basierende Tests	1'019	1'042	1'325	1'235	1'420
Anzahl Fälle Lymphome (IgH-/TCR-Rearrangement)	217	139	200	171	214
Anzahl Fälle Methylierungsnachweis	177	133	156	155	180
Anzahl Fälle Mutationsanalysen (EGFR, KRAS, B-RAF, IH1/2)	279	361	511	521	532
Anzahl Fälle FISH	141	254	259	206	287
Anzahl Hybridisierungen FISH	176	328	354	304	391

Tumorbank

Anzahl Einsendungen Tumorbank	698	880	803	727	831
-------------------------------	-----	-----	-----	-----	------------



Mitarbeitende der Abteilung Experimentelle Pathologie.



Zellkultur Experimentelle Pathologie.



Probenannahme in der Klinischen Pathologie.

>>> Forschung

1 Forschungsberichte

1.1 Abteilung für Experimentelle Pathologie

Abteilungsleiter: Prof. Christoph Müller, PhD

Administration:

Christine Feller (40%, ab 1. August 2013 Mutterschaftsurlaub)

Christa Hagert (60%)

Martina Häusler (40%, seit 1. August 2013)

Thematisch lassen sich die Forschungsaktivitäten der aktuell sechs verschiedenen Forschungsgruppen zwei grösseren Gebieten zuordnen:

- Immunpathologie und Entzündung
- Experimentelle Tumorpathologie und Tumorbiologie

Am 1. Oktober 2013 hat Dr. Stefan Freigang die Nachfolge von Frau Prof. Verena Niggli als Forschungsgruppenleiter in der Abteilung für Experimentelle Pathologie angetreten. Nach dem Abschluss des Medizinstudiums an der Charité in Berlin (D) absolvierte er an der Universität Zürich den Postgraduate-Kurs in Experimenteller Medizin und Biologie, um dann als Post-Doc in den Arbeitsgruppen von Prof. Hans Hengartner und Prof. Rolf Zinkernagel an der Universität Zürich und bei Prof. Luc Teyton, Scripps, La Jolla, USA, seine wissenschaftliche Tätigkeit fortzusetzen. Vor seinem Wechsel an unser Institut hat Dr. Stefan Freigang in der Arbeitsgruppe von Prof. Manfred Kopf an der ETH Zürich sein aktuelles Forschungsgebiet, die Pathogenese der Atherosklerose, weiterentwickelt. Frau Prof. Verena Niggli wird nach ihrer Emeritierung weiterhin als Gastforscherin in der Abteilung tätig sein, was uns erlauben wird, von ihrer grossen Erfahrung und den von ihr entwickelten Methoden, beispielsweise im Bereich der konfokalen Mikroskopie und der FRET-Analyse, zu profitieren. Im Berichtsjahr wurde die Forschungsgruppe von PD Dr. Nadia Corazza in die Gruppe von Christoph Müller integriert. Hier wird Frau Corazza ihre Forschung zur Rolle von Lymphozyten in der intestinalen Immunität fortsetzen.

In der zweiten Hälfte 2013 zog das Labor für Molekulare Pathologie (Leiter: Prof. Erik Vassella) vom 5. Stock auf den 4. Stock des Instituts. Da gleichzeitig auch das Labor für diagnostische Immunhistochemie vom 5. auf den 2. Stock umziehen wird, wurden im Berichtsjahr auch die Labor- und Büroräumlichkeiten innerhalb der Abteilung neu auf- und zugeteilt. Diese umfangreichen Umzüge konnten aufgrund der Mitarbeit aller und dank sorgfältiger Planung und Vorbereitung pannen- und unfallfrei abgewickelt werden.

Viele Forschungsprojekte der Abteilung untersuchen grundlegende Aspekte zur Pathogenese von Entzündungs- und Tumorerkrankungen sowie auch translationale Aspekte. So wird die Forschungsgruppe von Prof. Jean-Claude Reubi weitgehend durch Lizenzgebühren aus aktuellen Patenten zum Peptidrezeptor-Targeting von Tumoren finanziert.

Unsere Forschungsaktivitäten sind auf nationaler und internationaler Ebene bestens integriert und vernetzt. Die einzelnen Forschungsgruppen nehmen dabei in verschiedenen Forschungskonsortien wichtige Aufgaben wahr, wie beispielsweise die Betreuung der Biobank der Schweizerischen IBD-Kohortenstudie. Bei der Durchführung der Forschungsarbeiten können wir neben den institutseigenen Einrichtungen, wie Laser Capture Microdissection oder konfokale Mikroskopie, auch die Einrichtungen des Departements für Klinische Forschung und der Medizinischen Fakultät, wie beispielsweise die Core Facilities für Durchflusszytometrie, Imaging (z.B. Live Cell Imaging; intravitale Mikroskopie) und Genomics (z.B. Ion Torrent, Illumina HiSeq2000), mitbenutzen. Weiter können wir auch auf den Support durch die interfakultäre Bioinformatik-Gruppe zählen und haben Zugang zu den universitären Labortierhaltungseinrichtungen. Unterstützt durch das R'Equip-Programm des Schweizerischen Nationalfonds und der Medizinischen Fakultät konnte 2013 ein Endoskopiegerät angeschafft werden, das auch zur Untersuchung kleiner Versuchstiere eingesetzt wird. Im Rahmen von Forschungszusammenarbeiten haben wir Zugang zu nationalen State-of-the-Art-Einrichtungen wie dem Functional Genomics Center (ETH ZH) oder der nanostrings®-Plattform der Universität Genf.

Aufgrund der vielen laufenden Forschungsprojekte ist ein vielfältiges Spektrum an Methoden der biomedizinischen Forschung in der Abteilung bestens etabliert: Durchflusszytometrische Analysen und Zellauftrennung, konfokale Mikroskopie und FRET-Analysen, FISH-Analysen und Laser Capture Microdissection von Paraffin- und Kryoschnitten zur anschliessenden Genexpressionsanalyse, kombinierte Immunhistochemie-Autoradiografie zum Nachweis von Peptidrezeptoren, Nachweis von microRNAs und deren Target-Sequenzen und verschiedene Methoden zur Transfektion und Transduktion verschiedener Zellpopulationen, z.B. mit rekombinanten Lentivirus-Konstrukten. Im Rahmen von Kollaborationen verwenden wir aktuell die Ion Torrent-Plattform zur 16S-rDNA-Sequenzierung von Darmbakterien und zur

Identifikation von Mutationen in Tumoren mithilfe des Ion AmpliSeq™ Cancer Panel. In den verschiedenen Forschungsgruppen sind Protokolle zur Isolation und In-vitro-Kultur verschiedenster primärer Zellen und Zelllinien etabliert. Dieses breite methodische und wissenschaftliche Know-how hat es auch 2013 erlaubt, verschiedene neue wissenschaftliche Kollaborationen innerhalb der Abteilung und des Instituts, aber auch auf nationaler und internationaler Ebene einzugehen.

Kommissionsarbeit und weitere administrative Aufgaben

Die Forschungsgruppenleitenden der Abteilung Experimentelle Pathologie nahmen auch 2013 verschiedene Aufgaben in Kommissionen und Berufs- und Interessenverbänden wahr. Bis zu ihrer Emeritierung per 31.7.2013 war Frau Prof. Verena Niggli Vorsitzende des fakultären Ernennungs- und Habilitationskomitees und repräsentierte die Medizinische Fakultät in der universitären Gleichstellungskommission von Frauen und Männern. Letztere Funktion wird seit 1. August 2013 durch PD Dr. Nadia Corazza wahrgenommen. Frau Prof. Verena Niggli war 2013 Mitglied der Graduate-School-Kommission «Biological Systems». Prof. Dr. Christoph Müller war Mitglied bzw. Vorsitzender in fünf fakultären Kommissionen und Mitglied des universitären Steuerungsausschusses des CAS (Certified Advanced Studies) «Forschungsmanagement». Er war weiterhin als Ad-hoc-Mitglied im Forschungsrat für das Ambizione-Programm des Schweizerischen Nationalfonds (Abteilung III) und Vorstandsmitglied sowie Quästor der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). Er war Organisator der Jahrestagung der SGAI (zusammen mit der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie) in Bern (17.–19. April 2013). Auch 2013 war PD Dr. Mario Tschan Mitglied des Programmausschusses der interfakultären Graduate School for Cellular and Biomedical Sciences, der die strategische Ausrichtung, die Administration und die Qualitätskontrolle dieses PhD/MD-PhD-Programms festlegt und gewährleistet. Im Rahmen dieser PhD Graduate School waren Mario Tschan und Dr. Philippe Krebs auch Mitglieder des Expertenkomitees für Cell Biology. Mario Tschan vertritt die Interessen der «Vereinigung der Dozentinnen und Dozenten der Medizinischen Fakultät Bern» im Kollegium der Medizinischen Fakultät und ist auch Mitglied der Kommission für das MSc-Programm «Biomedical Analysis». Philippe Krebs ist als Biosafety Officer für die entsprechenden Bereiche des gesamten Instituts für Pathologie zuständig.

Lehre

Im Jahre 2013 waren Dozierende der Abteilung für Experimentelle Pathologie aktiv am Unterricht für Studierende der Human- und Zahnmedizin, sowie für Studierende in Zellbiologie und Mikrobiologie der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät, im Rahmen des MSc-Programms «Biomedical Sciences» (Uni BE, Uni FR) und der interfakultären Graduate School in Cellular and Biomedical Sciences beteiligt.

Der Unterricht an der Medizinischen Fakultät umfasste Tutoriate im Rahmen des 1., 2. und 3. Studienjahres sowie Konzeptvorlesungen für Studierende der Human- und Zahnmedizin des 3. Studienjahres in Allgemeiner Pathologie.

Im Berichtsjahr wurden von Dozierenden der Abteilung Kurse für BSc/MSc-Studierende und für die Graduate School in Cellular and Biomedical Sciences organisiert und durchgeführt, und zwar zu folgenden Themen: «Histologie und Allgemeine Pathologie», «Molecular Pathology» und «Cellular and Molecular Immunology». Ferner wurde auch das Praktikum zu Immunologie II in der Abteilung für Experimentelle Pathologie organisiert. Verschiedene mehrwöchige Praktika für BSc-Studierende der Zellbiologie und Mikrobiologie (phil.-nat. Fakultät) rundeten das umfangreiche und zeitaufwändige Programm in der Lehre ab.

Die Forschungsgruppenleitenden der Experimentellen Pathologie sind aktiv an der Betreuung von BSc-, MSc- und PhD-Arbeiten beteiligt.

Im Jahre 2013 haben folgende Personen ihre Arbeiten, die zum Erwerb eines akademischen Diploms führten, erfolgreich in der Abteilung für Experimentelle Pathologie abgeschlossen:

- *Betreuerin*: PD Dr. Nadia Corazza
PhD: Anastasia Badmann
- *Betreuer*: Dr. Stefan Freigang (seit 1. Oktober 2013)
PhD: Peter Bretscher (ETH Zürich)
- *Betreuer*: Dr. Philippe Krebs
MSc: Maya Langenegger
- *Betreuer*: Prof. Christoph Müller
PhD: Jennifer Brasseit
- *Betreuer*: PD Dr. Mario Tschan
MSc: Jing Jin, BMA Master: Katarina Jagic, Fabienne Knörr
PhD (Ko-Examinator): Caroline Hora (PI: Prof. J.-F. Dufour, Dept. Klinische Forschung)
PhD (Mentor): Nina Eickel (PI: Prof. V. Heussler, Institut für Zellbiologie), Qing Huo (PI: Prof. D. Schümperli, Institut für Zellbiologie), Remo Schmidt (PI: Prof. P. Bütikofer, Institut für Biochemie und Molekulare Medizin)
MD (Thesis): Chantal Müller
MD (Master): Manuela Messikommer, Severin Gloor
- *Betreuer*: Prof. Erik Vassella
MSc: Elena Bondarenko
MSc: Ulrich Baumgartner



Probenaufbereitung für Pyrosequencing.

Gruppe von Stefan Freigang, MD

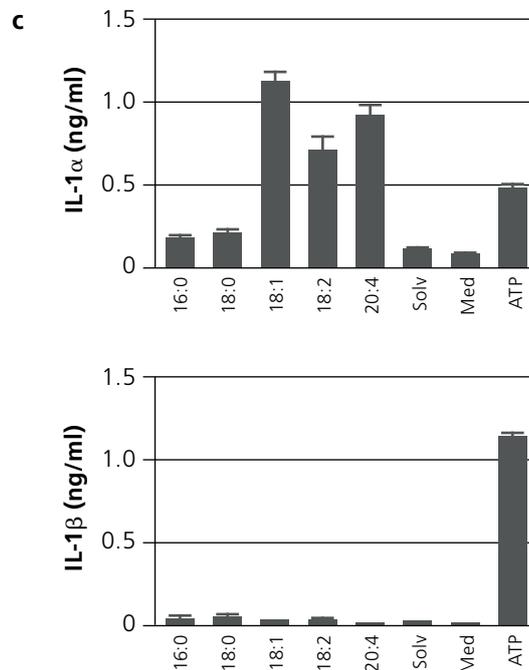
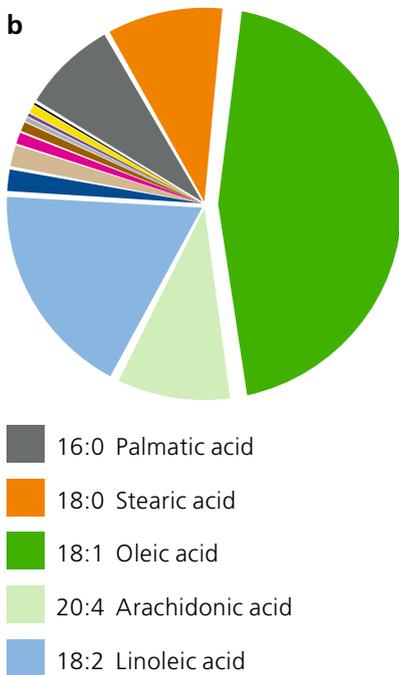
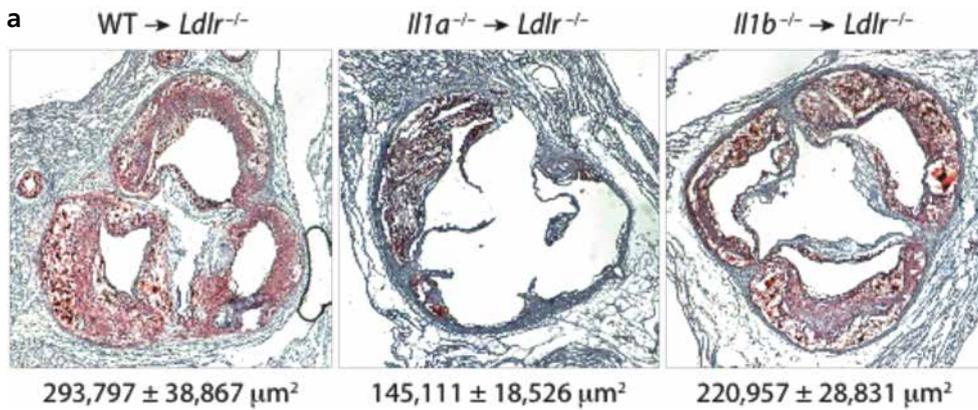
Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Rolle von lipidspezifischen Immunantworten im Rahmen von Entzündungsreaktionen, bei der antimikrobiellen Immunabwehr und in der Pathogenese der Arteriosklerose.

Stoffwechselstörungen und chronische Entzündungsreaktionen interagieren wechselseitig in der Pathogenese von metabolischen Krankheiten, wie Adipositas, Diabetes oder bei kardiovaskulären Erkrankungen. Metabolische Stresssignale können eine sterile Entzündung auslösen, indem sie pathogen-spezifische Rezeptoren des angeborenen Immunsystems aktivieren. Die Inflammasome sind eine Familie solcher pathogen-spezifischen Rezeptoren, die nicht nur gegen Infektionen schützen, sondern auch bei der Entstehung von metabolischen Erkrankungen beteiligt sind. In der Arteriosklerose wird die sterile Entzündungsreaktion durch Cholesterinkristalle ausgelöst, und bisherige Studien liessen vermuten, dass dies durch eine Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und die anschließende Ausschüttung des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin (IL)-1beta erfolgt. Im Jahr 2013 konnten wir jedoch nachweisen, dass die vaskuläre Entzündung in der Arteriosklerose stattdessen durch IL-1alpha verursacht wird,

und wir haben Fettsäuren als Auslöser einer inflammasom-unabhängigen, über IL-1alpha-vermittelten Entzündungsreaktion identifiziert. Wir fanden, dass Fettsäuren die Makrophagen selektiv zur Sekretion von IL-1alpha – nicht aber IL-1beta – anregen und dass dies über eine Entkopplung der mitochondrialen Atmung vermittelt wird (Freigang, 2013a). Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass die mitochondriale Entkopplung gleichzeitig das Inflammasom und die IL-1beta-Sekretion inhibiert und somit die von Cholesterinkristallen induzierte Entzündungsreaktion auf die selektive Ausschüttung von IL-1alpha ablenkt. Zusammengefasst identifizieren unsere Ergebnisse die fettsäureinduzierte mitochondriale Entkopplung als einen neuen Weg einer inflammasom-unabhängigen, IL-1alpha-medierte Gefäßentzündung, die als Reaktion auf einen gestörten Lipidstoffwechsel entsteht.

In einem weiteren Projekt untersuchen wir molekulare Mechanismen der Immunregulation durch oxidierte Phospholipide (OxPL). Es ist inzwischen zunehmend anerkannt, dass OxPL nicht nur Nebenprodukte von oxidativen Prozessen während der antimikrobiellen Abwehr darstellen, sondern dass sie auch aktiv Immunantworten des angeborenen und des erworbenen Immunsystems modulieren können. Wir haben das komplexe Spektrum von OxPL charakterisiert, das bei der Oxidation von Membranphospholipiden entsteht, und konnten zwei Haupt-



(a) Signifikante Reduktion der Arteriosklerose in IL-1alpha-defizienten, nicht aber in IL-1beta-defizienten Mäusen. Dargestellt sind die arteriosklerotischen Läsionen am Aortenursprung von LDL-Rezeptor-defizienten Mäusen nach Fütterung einer fett- und cholesterinreichen Diät. (b) Nach Fütterung der fettreichen Diät machen die fünf angezeigten Fettsäuren über 90% des gesamten Fettsäurepools in der arteriosklerotischen Läsion aus. Besonders angereichert wird die Ölsäure. (c) Von diesen fünf Fettsäuren regen die ungesättigten Fettsäuren Makrophagen selektiv zur Ausschüttung von IL-1alpha an.

komponenten dieses Gemisches identifizieren, die starke anti-entzündliche Effekte vermitteln (Egger et al., 2013; Bretscher et al., in preparation).

Natürliche Killer-T-(NKT-)Zellen sind eine Population von lipidspezifischen T-Lymphozyten mit regulatorischen Eigenschaften. Daher bilden die Glykolipid-Antigene, die NKT-Zellen in vivo aktivieren können, ein vielversprechendes Adjuvans für Immuntherapien. Wir haben bisher den Serumtransport und die rezeptorvermittelten Aufnahmewege für solche Glykolipide untersucht, um Lipidantigene in Zukunft effizienter in antigenpräsentierende Zellen zu bringen (Freigang, 2013b). In einem aktuellen Projekt untersuchen wir den Einfluss von lipidspezifischen T-Zell-Antworten auf die metabolische Homöostase.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

- Prof. Erick Carreira, ETH Zurich, Switzerland
- Prof. Marcus Groettrup, University of Konstanz, Germany
- PD Dr. Martin Hersberger, University Children's Hospital Zurich, Switzerland
- Prof. Yoichiro Iwakura, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan
- Prof. Thirumala-Devi Kanneganti, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA
- Dr. Harald Köfeler, Medical University of Graz, Austria
- Prof. Manfred Kopf, ETH Zurich, Switzerland
- Prof. Christoph Müller, University of Bern, Switzerland
- Prof. Wulf Palinski, University of California, San Diego, USA
- Prof. Paul Savage, Brigham Young University, Provo, USA

Drittmittelfinanzierung

- ETH Individual Investigator's Research Award ETH-18 09-1 (2010–2013), Co-PI, CHF 438'000



Forschungsgruppe Krebs (auf dem Bild fehlt R. Stuber).

Gruppe von Philippe Krebs, PhD

Ludmila Cardoso Alves, PhD-Studentin (seit September 2013)

Ivonne Köck, MSc-Studentin (seit August 2013)

Maya Langenegger, BSc-Studentin (März–April 2013)

Lukas Mager, MD, PhD-Student

Ludvine Odoul, PhD-Studentin (bis Ende August 2013)

Regula Stuber, Laborantin

Marie-Hélène Wasmer (ab 19. August 2013)

Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten

Es wird vermutet, dass bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD – Inflammatory Bowel Disease) oder mit bestimmten Formen von Krebserkrankungen eine chronische Entzündung mikrobiellen Ursprungs die Ursache ist. Wir gehen von der zentralen Hypothese aus, dass Mikroben, darunter auch Kommensale für genetisch empfängliche Patienten eine Hauptursache für eine durch eine Entzündung herbeigeführte Immunpathologie darstellen. Vor diesem Hintergrund verwenden wir zwei verschiedene Mausmutanten mit definierten genetischen Veränderungen. Im Einzelnen zielen wir darauf ab, eine detaillierte Analyse der an der mit Mikroben in Verbindung stehenden Pathogenese beteiligten molekularen und zellulären Prozesse in einem Modell der myeloproliferativen Erkrankung und einem Modell der IBD zu

erstellen. Wir gehen davon aus, dass die geplanten Untersuchungen nicht nur unseren derzeitigen Kenntnisstand bezüglich der Rolle von Mikroorganismen als Auslöser von Entzündungskrankheiten und Krebs erweitern – sie können uns darüber hinaus dabei helfen, Behandlungsstrategien zu entwickeln, die auf den klinischen Bereich übertragen werden können. Unsere Analysen könnten auch neue genetische Marker für die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten ergeben, wodurch eine gezielte Prävention möglich wäre.

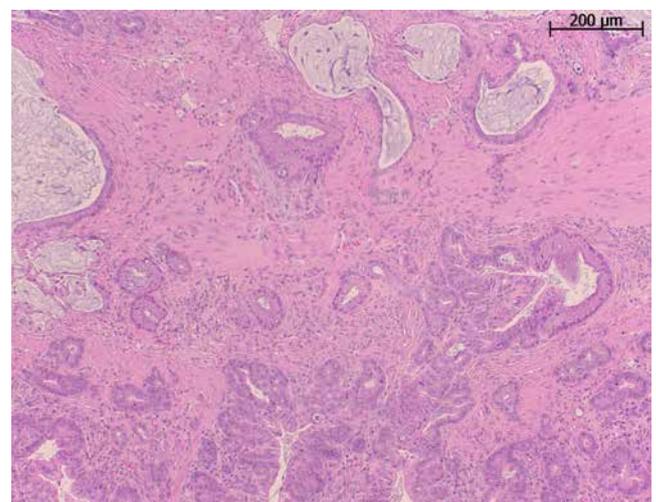
Ein weiteres Projekt umfasst eine Untersuchung der Interaktion zwischen angeborenen und adaptiven Immuneffektoren bei der Entwicklung von adaptiven Immunreaktionen. Es werden hierbei infektiöse Entzündungen mit sterilen Entzündungen verglichen.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

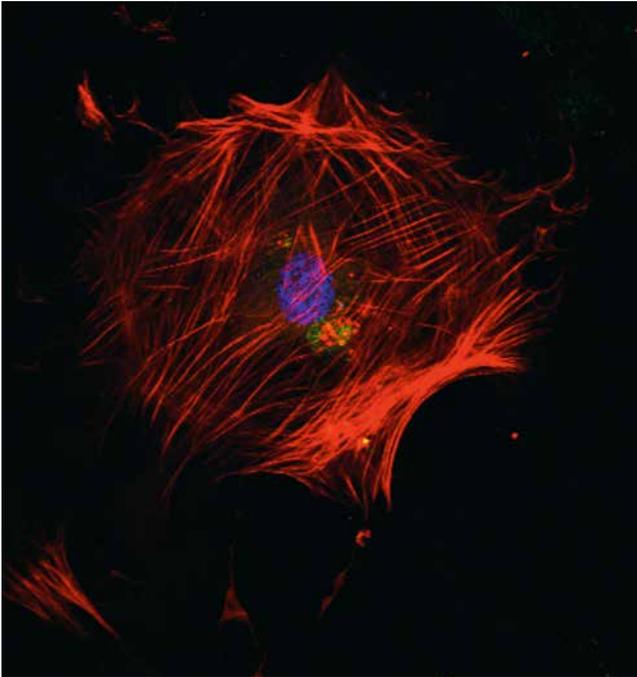
- Andrew Macpherson and Kathy McCoy, Bern, Switzerland
- Bruce Beutler, Center for Genetics of Host Defense, UT Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, 8505, Suite NB9-202D, Dallas, TX, 75390, USA
- Daniel Popkin, Department of Dermatology, Case Western Reserve University, 10900 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106, USA
- Edith Janssen & Kasper Hoebe, Division of Immunobiology, Cincinnati Children's Hospital, 240 Sabin Way, MLS 7021, S5.419, Cincinnati, OH 45244, USA
- Tobias Junt, Lab Head, Immunomodulation, Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel

Drittmittelfinanzierung

- SNF, 01.09.12–31.08.15, CHF 377'366
- PhD Fellowship Boehringer Ingelheim Fonds, 01.05.12–30.04.14, EUR 60'000
- SNF, 01.09.13–31.08.14, CHF 54'000



HE-Färbung eines invasiven Kolontumors in einer Wildtyp-Maus.



Primäre intestinale Myofibroblasten nach Kultur in vitro.
 α -Smooth Muscle Actin (rot); Podoplanin (grün), Nucleus (DAPI; blau).
 Aufnahme: Jakob Smolar.

Gruppe von Prof. Christoph Müller, PhD

Isabella Aebi, Laborantin (SIBDCS Biobank) (BG 40%)

Jennifer Brasseit, PhD-Studentin (bis 31. Januar 2013),
 Post-Doc (seit 1. Februar 2013)

PD Nadia Corazza, PhD, wissenschaftl. Mitarbeiterin (BG 60%)

Nina Dickgreber, PhD, Post-Doc

Martin Faderl, PhD-Student (seit 1. Oktober 2013)

Sandra Kummer, MSc-Studentin (seit 1. März 2013)

Mario Noti, PhD, Post-Doc (seit 1. Oktober 2013)

Silvia Rihs, Laborantin (BG 90%)

Leslie Saurer, PhD, wissenschaftl. Mitarbeiterin (BG 60%)

Jakub Smolar, MSc-Student (seit 1. März 2013)

Esther Steiner, DVM-PhD, Post-Doc (bis 30. September 2013)

Daniel Zysset, MSc, PhD-Student

Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten

Die Forschungstätigkeiten unserer Gruppe haben allgemein das Ziel, die komplexen immunregulatorischen Vorgänge in der intestinalen Mukosa und deren mögliche Beeinträchtigung in entzündlichen Prozessen des Gastrointestinaltrakts besser zu charakterisieren. Dazu verwenden wir diverse experimentelle Kolitis-Modelle, welche eine chronisch-entzündliche Darm-entzündung (Inflammatory Bowel Diseases; IBD) im Menschen widerspiegeln. Erkenntnisse gewinnen wir einerseits aus dem Vergleich von den verschiedenen Zellpopulationen und von immunologischen Mediatoren im gesunden und in entzündetem Darmgewebe; andererseits erlauben uns diverse transgene und Knock-out-Mauslinien auch ein gezieltes Überprüfen von möglichen pathogenetischen Mechanismen.

Eines der hauptsächlichen Projekte im Labor befasst sich mit den bis anhin nur schlecht charakterisierten CD8 $\alpha\alpha$ TCR $\alpha\beta$ intestinal intraepithelialen Lymphozyten (IEL). Diese Zellen sind unter homoeostatischen Bedingungen nur im Darmepithel vorhanden und weisen ein regulatorisches Genexpressionsprofil auf. Unsere Studien zeigen, dass CD8 $\alpha\alpha$ TCR $\alpha\beta$ IEL während einer experimentellen Kolitis ihr Genexpressionsprofil substantiell verändern, expandieren und in extraintestinale Gewebe einwandern, wo sie möglicherweise entzündliche Prozesse und/oder deren Resolution unterstützen können.

In einem weiteren Projekt untersuchen wir die Rolle von Interferon- γ in der Pathogenese einer experimentellen Kolitis. Frühere Studien haben gezeigt, dass Innate Lymphoid Cells (ILC) Interferon- γ sekretieren, was zur Pathogenese einer α CD40 induzierten Kolitis beiträgt. Interessanterweise zeigen aber unsere Resultate, dass Interferon- γ in einem CD4-T-Zell-vermittelten Kolitis-Modell nicht zum Krankheitsgeschehen beiträgt.

Im Kontext eines Sinergia-Projektes und in Kollaboration mit den Forschungsgruppen von Andrew Macpherson (Gastroenterologie, Bern), Daniela Finke (Universität Basel) und Wolf Hardt (ETH Zürich) haben wir zusätzlich ein experimentelles Kolitis-Modell etabliert, in welchem eine Remission gezielt eingeleitet und studiert werden kann. Mit diesem Modell möchten wir einerseits die zellulären und molekularen Ereignisse während einer Remissionsphase definieren und andererseits auch den Einfluss einer aktiven Kolitis bzw. einer Kolitis in Remission auf die Zusammensetzung der intestinalen Flora untersuchen.

Unsere früheren Resultate zur Rolle von Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) in der Pathogenese von IBD haben die Generierung und umfassende Charakterisierung einer TREM-1-defizienten (*Trem1*^{-/-}) Mauslinie veranlasst. Wie unsere kürzlich publizierten Resultate zeigen (Weber B et al., PLOS Pathogens 2014), weisen *Trem1*^{-/-} Mäuse nicht nur einen stark attenuierten Krankheitsverlauf in einer experimentellen Kolitis auf, sondern zeigen auch verminderte Läsionen während einer Infektion mit *Leishmania major* und eine deutlich tiefere Morbidität nach einer Infektion mit dem Influenzavirus. Interessanterweise ist in *Trem1*^{-/-} Mäusen (im Gegensatz zu *Tnf*^{-/-} Mäusen) die mikrobielle Abwehr trotz der substantiell reduzierten Immunpathologien nicht beeinträchtigt. Da eine Blockade von TREM-1 gerade in chronisch entzündlichen Krankheiten therapeutisch von grossem Interesse sein könnte, untersuchen wir in zwei neuen Projekten die Rolle von TREM-1 in Atherosklerose und beim Dickdarmkrebs.

Mario Noti, welcher das Labor Anfang Oktober 2013 als Post-Doc verstärkt hat, wird seine Arbeiten über die Rolle von TSLP und Basophilen in der Pathogenese von Nahrungs-

mittelallergien weiterführen, welche er in den USA im Labor von David Artis initiiert hat. In neuen Studien wird er die Rolle der murinen und humanen Mikrobiota in der Pathogenese von Nahrungsmittelallergien untersuchen. Zusätzlich wird er das Labor in verschiedenen Projekten mit keimfreien oder gnotobiotischen Tiermodellen unterstützen.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

Universität Bern

- Sigi Hapfelmeier, ifik
- Andrew Macpherson, Gastroenterologie/DKF (Sinergia)
- Pascal Juillerat, Gastroenterologie
- Markus Geuking, DKF
- Kathy McCoy, DKF
- Thomas Kaufmann, Pharmakologie
- Adrian Ochsenbein, Onkologie
- Carsten Riether, Onkologie
- Christian Schürch, Onkologie/Pathologie
- Willy Hofstetter, DKF
- Luregn Schlapbach, Kinderspital

Schweiz

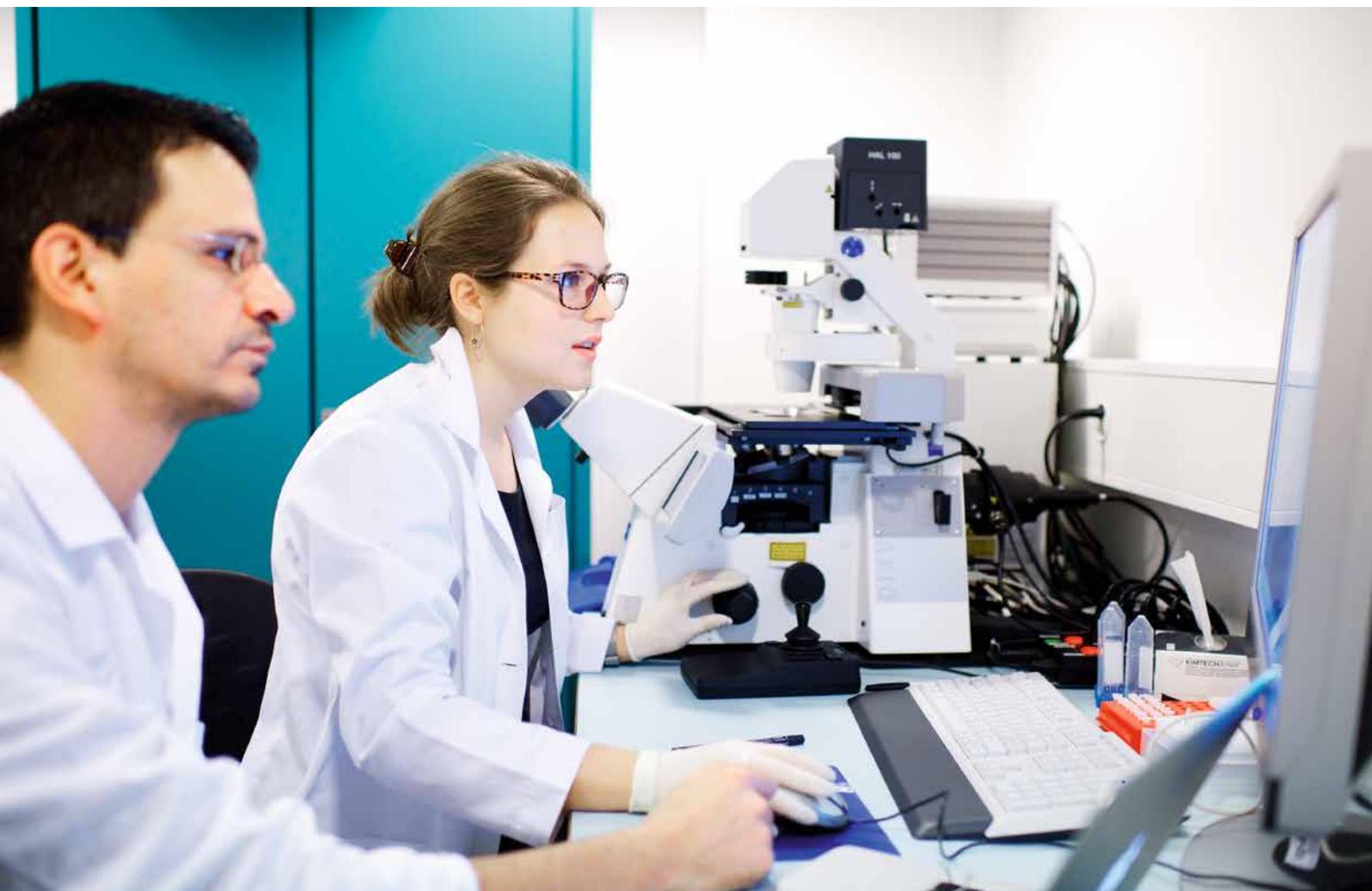
- Hans Acha-Orbea, Lausanne
- Daniela Finke, Basel (Sinergia)
- Stefan Freigang, ETH Zürich
- Wolf-Dieter Hardt, ETH Zürich (Sinergia)
- Manfred Kopf, ETH Zürich
- Annette Oxenius, ETH Zürich
- Uwe Sauer, ETH Zürich
- Walter Reith, Genf
- Fabienne Tacchini-Cottier, Lausanne
- Swiss IBD Cohort Study (SIBDCS)

International

- David Artis, Philadelphia, USA (Kollaboration mit M. Noti)
- Markus P. Radsak, Mainz, D

Drittmittelfinanzierung

- SNF, 01.11.11–31.10.14, CHF 623'000
- SNF (Sinergia), 01.12.11–30.11.14, CHF 399'000
- SNF (SIBDCS), 01.04.11–31.03.14, CHF 482'550
- SNF (small-nested project), 01.11.11–31.03.14, CHF 40'000
- Bernische Krebsliga, 01.10.13–30.09.15, CHF 45'000



Gruppe von Prof. Verena Niggli, PhD

(Pensionierung von V. Niggli per 1. August 2013)

*Sarah Affentranger, MSc, Laborantin (bis Juli 2013)***Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten**

Meine Forschung konzentriert sich auf die Rolle von Membran-Mikrodomänen in der Signalübertragung, der Reorganisation des Zytoskeletts, der Polarisierung und Wanderung von Leukozyten.

Membran-Mikrodomänen entsprechen speziellen Bereichen in zellulären Membranen, in welchen spezifische Moleküle angereichert sind. Sie könnten sehr wichtig sein für die lokale Aktivierung von Signaltransduktionswegen und Adhäsionsproteinen. Wir untersuchten die Rolle der in Membran-Mikrodomänen angereicherten Proteine Flotillin-1 und -2 in der Polarisierung von Leukozyten. Die Kappenbildung (= Aggregation) von Flotillinen erfolgt sehr rasch während der Chemokin-induzierten Polarisierung von Neutrophilen und T-Lymphozyten. Etwas später sind diese Proteine dann im hinteren Teil der polarisierten Zelle (= Uropod) angereichert.

Dies gilt auch für andere Proteine wie den Adhäsionsrezeptor PSGL-1, für die Proteine Ezrin und Moesin, welche F-Aktin an die Membran binden, und für das Enzym Phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type I γ 90 (PIPKI γ 90). Diese zeigen Kollokalisierung im Uropod mit den Flotillinen. Transfektion von humanen T-Zellen mit einer dominant-negativen Mutante von Flotillin-2 hemmt die Bildung des Uropods und die Aggregation der Uropod-Proteine. Die Flotilline könnten also eine wichtige Rolle spielen in der Uropod-Bildung und in der Rekrutierung von Adhäsionsproteinen, Zytoskelettproteinen und Signaltransduktionsmolekülen (Affentranger et al., 2011).

Im letzten Jahr haben wir mögliche Wechselwirkungen zwischen den Flotillinen, PSGL-1, Ezrin, Moesin und PIPKI γ 90 in humanen T-Zellen vor und nach Chemokin-Zugabe untersucht. Dazu verwendeten wir den Proximity Ligation Assay (PLA). Unsere Daten liefern Hinweise auf Wechselwirkungen von PSGL-1 sowohl mit Flotillinen wie auch mit Ezrin/Moesin und von PIPKI γ 90 mit Ezrin/Moesin. Diese Wechselwirkungen wurden vor und nach Chemokin-Zugabe beobachtet. Gemäss unseren Daten könnten vorgeformte kleine Komplexe dieser Proteine bei der Aktivierung zu grösseren Aggregaten verschmelzen (Baumann et al., 2013).

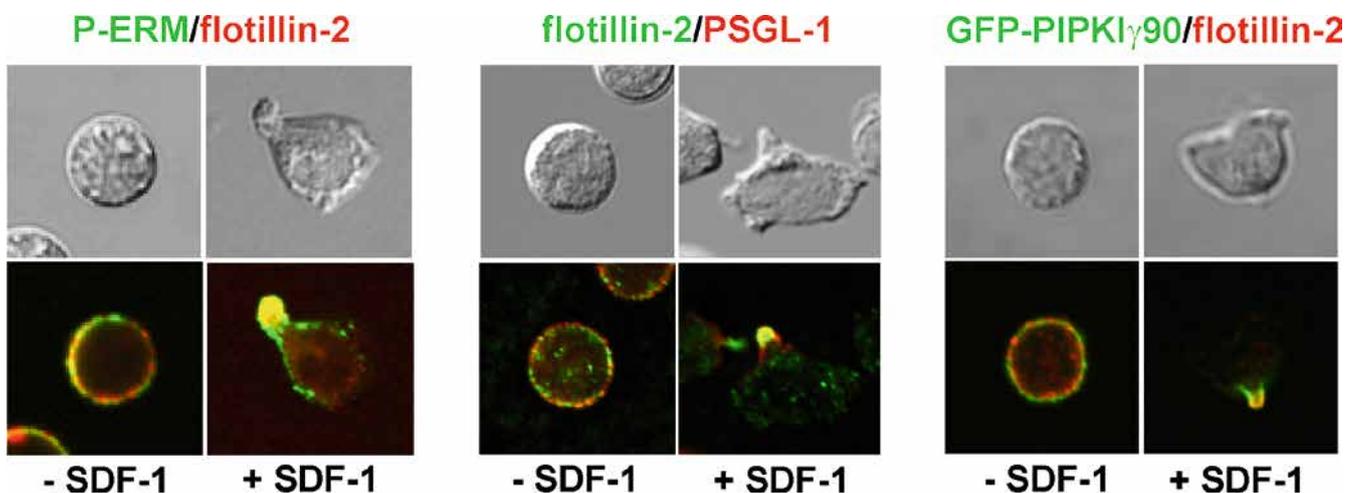
In einem anderen Projekt in Zusammenarbeit mit Dr. J. K. Burkhardt (Philadelphia, USA) haben wir die Wechselwirkungen zwischen Ezrin, Moesin und Flotillinen weiter untersucht. Gemäss unseren Daten erhöhen diese Proteine gegenseitig ihre Anreicherung im Uropod, und sie tragen gemeinsam zur Uropod-Bildung bei. Die Transfektion von humanen T-Zellen mit einer dominant-aktiven Mutante von Ezrin genügt, um Polarisierung und Wanderung in einem Teil der Zellen zu induzieren (Martinelli et al., 2013). In einem dritten Projekt in Zusammenarbeit mit Prof. A. Huttenlocher (Madison, USA) untersuchten wir die Rolle des Enzyms PIPKI γ 90 in der Uropod-Bildung in T-Zellen. Unsere Daten weisen auf eine Rolle dieses Enzyms in der Ablösung des Uropods von der extrazellulären Matrix hin (Mathis et al., 2013).

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

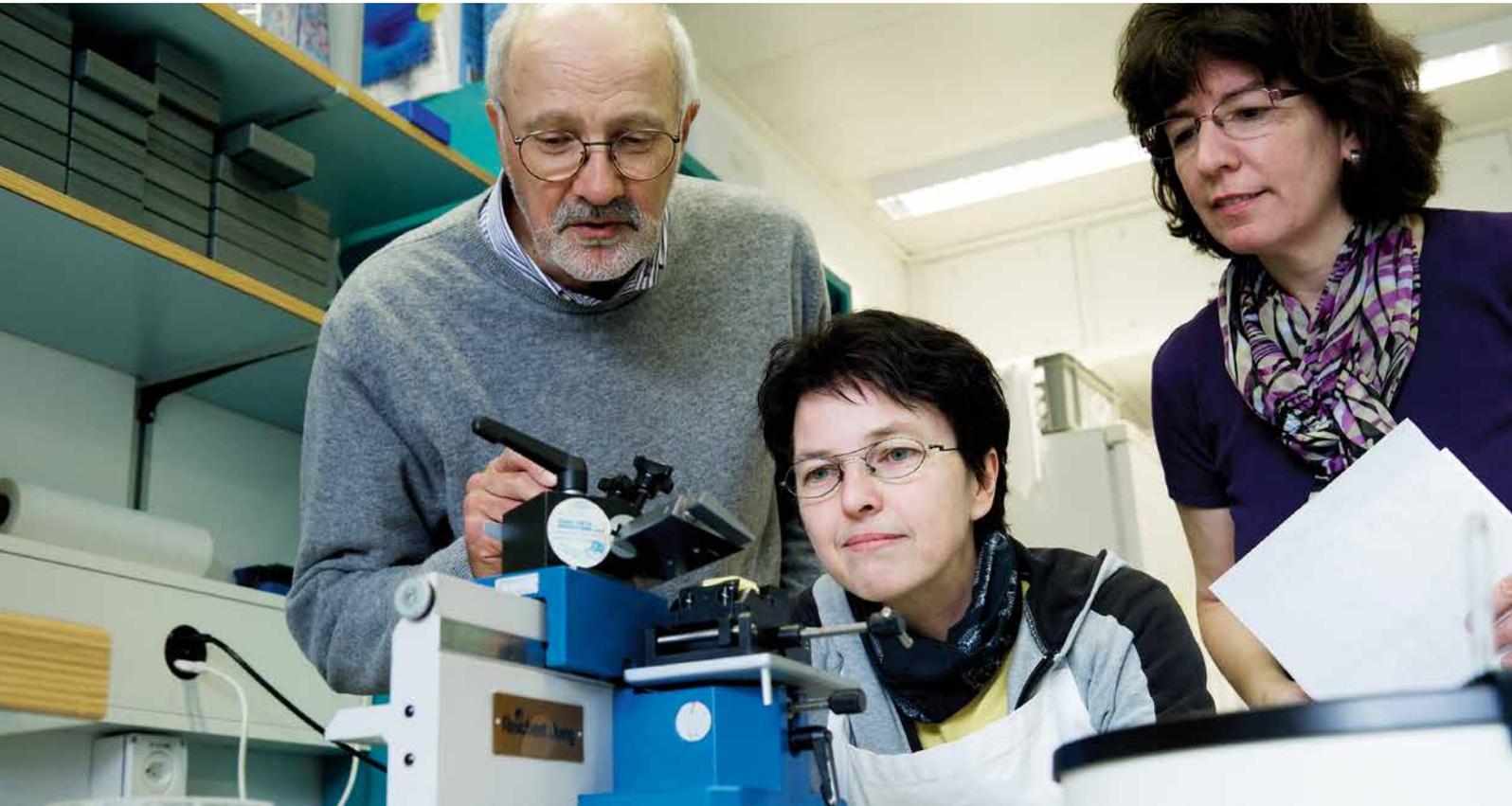
- Prof. Anna Huttenlocher, Madison, USA
- Dr. Janis K. Burkhardt, Philadelphia, USA

Drittmittelfinanzierung

- SNF, 01.05.10–30.04.13, CHF 238'920



Proteine, welche im Uropod von Chemokin-stimulierten humanen T-Lymphozyten angereichert sind, dargestellt mit Immunfluoreszenz-Färbung. Gelbe Farbe bedeutet, dass die Proteine kollokalisieren. P-ERM = phosphorylierte Ezrin/Radixin/Moesin-Proteine; PSGL-1 = P-selectin glycoprotein ligand-1; GFP = green fluorescent protein; SDF-1 = stromal cell-derived factor 1. Balken: 10 μ m.
Experiment und Aufnahmen: Sarah Affentranger.



Forschungsgruppe von Prof. Jean-Claude Reubi.

Gruppe von Prof. Jean-Claude Reubi, MD

Beatrice Waser, Laborantin

Meike Körner, MD, Pathologin

Myreille Kuonen, Sekretärin

Internationale Kollaborationspartner

Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten

Der Forschungsgegenstand dieses Langzeitprojekts lautet «Peptidrezeptoren als Targets für die Tumordiagnose und -therapie». Dies wird derzeit auf drei verschiedenen Ebenen untersucht: 1. Definition des Targets, 2. Hilfsmittel zu Nachweis und 3. Klinische Anwendungen. Im Berichtsjahr haben wir uns auf die nachstehenden Peptidrezeptoren konzentriert: Somatostatin-Rezeptoren, Gastrin-releasing-Peptide-Rezeptoren (GRP), GLP-1-Rezeptoren und Neurotensin-Rezeptoren.

ad 1) Die Definition des Targets umfasst die Identifizierung humanpathologischen Gewebes in bestimmten Tumoren, die Peptidrezeptoren überexprimieren. Eines der interessantesten neuen Resultate ist die sehr frühe, massive Überexprimierung von GRP-Rezeptoren in der Prostatakarcinogenese. Es deutet daraufhin, dass GRP-Analoga schon in diesem Stadium (diagnostisch, therapeutisch) eine Rolle spielen könnten.

ad 2) Ein DOTA-Neurotensin mit einer Beta-Amino-Gruppe wurde im Berichtsjahr synthetisiert und charakterisiert. Wir konnten ferner in Tierversuchen zeigen, dass Radiotherapie

mit GRP-Rezeptoren-Antagonisten in Prostatakrebs sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Rapamycin effizient ist.

ad 3) Klinische Anwendungen der neu entwickelten Hilfsmittel umfassten die klinische Evidenz dafür, dass ^{68}Ga -DOTA-NOC für den Tumornachweis besser ist als ^{68}Ga -DOTA-TATE, aufgrund der Bindung zu mehr Somatostatin-Rezeptoren-Subtypen. Wir konnten auch von einem Fall von nicht funktionierendem Hypophysenadenom berichten, der erfolgreich mit ^{177}Lu -DOTATOC behandelt wurde. Ferner haben wir die erste gross angelegte Studie von GLP-1-Rezeptor-Szintigrafie in Insulinomas publiziert.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

- E. Christ, Universitätsspital Bern, CH
- D. Wild, Universitätsspital Basel, CH
- H. Mäcke, Nucl. Med., Universität Freiburg, D
- D. Seebach, ETH, Zürich, CH
- T. Maina, Demokritos, Athen, GR
- D. Fourmy, INSERM, Toulouse, F
- A. Schonbrunn, UTMS, Houston, Texas, USA

Drittmittelfinanzierung

- Juvenile Diabetes Research Foundation 37-2012-4
- Desirée and Niels Yde Foundation 383-12
- Patent licence fees



Forschungsgruppe von Mario Tschan.

Gruppe von Mario Tschan, PhD

Daniel Brigger, PhD-Student

Aladin Haimovici, PhD-Student

*Katarina Jagic, Master-Studentin, BMA
(Dezember 2012 bis Mai 2013)*

Jing Jin, PhD-Student

*Fabienne Knörr, Master-Studentin, BMA
(Dezember 2012 bis Mai 2013)*

Julia Parts, PhD-Studentin

*Nadine Perroulaz, Master-Studentin, BMA
(Dezember 2013 bis Mai 2014)*

Anna Schläfli, PhD-Studentin

Deborah Shan, Laborantin

Julian Wampfler, MD-PhD Student

Tabea Wiedmer, PhD-Student, Ko-Supervision Prof. A. Perren

Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten

Meine Forschungsgruppe konzentriert sich auf die Untersuchung der Autophagie in der Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie (AML), welche sich durch eine Ansammlung unreifer, nicht voll funktionsfähiger weisser Blutzellen auszeichnet. Ein bestehender Therapieansatz für eine AML-Untergruppe ist die orale Behandlung des Patienten mit Retinsäure, welche den Reifungsstopp in den Leukämiezellen

aufhebt. Der Prozess der Autophagie, sprichwörtlich Selbstverdauung, erlaubt es unseren Zellen, eigene Zellbausteine zu verdauen, ohne dabei Schaden zu nehmen. In gesunden Zellen dient dieser Prozess zur Energiegewinnung in Stresssituationen, z.B. bei Nährstoffmangel.

Fehlerhafte Autophagie kann Nervenleiden, Herzkrankheiten oder Krebs zur Folge haben. Wir interessieren uns dafür, wie die Autophagie einerseits zur Differenzierung, andererseits zur Resistenz von AML-Zellen gegenüber zytotoxischen Therapien beiträgt. Wir entdeckten eine spezielle Form der Autophagie, welche für die Reifung von AML-Zellen essenziell ist. Die Aktivierung der Autophagie zur Überwindung des Reifungsstopps in AML könnte deshalb einen neuen oder ergänzenden Therapieansatz darstellen. Andererseits zeichnen sich Leukämiezellen durch eine erhöhte Überlebensrate aus, was sie oft auch resistenter gegenüber aktuell verwendeten Chemotherapien macht. Eine Aktivierung der Autophagie in behandelten AML-Zellen oder generell in Krebszellen könnte einen neuen Resistenzmechanismus darstellen.

Wir untersuchen, wie AML-Zellen unter Anthrazyklin- oder Kinase-Inhibitoren-Therapie die Autophagie aktivieren und ob eine gleichzeitige Blockierung der Autophagie den Zelltod von AML-Zellen fördert.

Im Rahmen dieses Projektes interessieren wir uns auch für eine Proteinkinase, DAPK2, welche in AML inaktiviert ist und möglicherweise ein Bindeglied zwischen Zelldifferenzierung, Zelltod und Autophagie darstellt. Mit Maus- und humanen Zelllinien-Modellen, in denen wir DAPK2 genetisch inaktivieren, wollen wir herausfinden, ob DAPK2 ein neues Tumorsuppressor-Gen in der AML ist. Zusätzlich soll die Frage beantwortet werden, ob DAPK2 ein wichtiges Effektormolekül des therapeutisch-induzierten Zelltodes und/oder in der Autophagie ist. Falls sich herausstellt, dass DAPK2 eine Schlüssel-funktion in der AML-Entstehung, vor allem aber auch in Resistenzen gegenüber aktuellen Therapien innehält, kann die Aktivität von DAPK2 mit bereits erhältlichen pharmakologischen Substanzen moduliert werden.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

Universität Bern

- Prof. Aurel Perren, Institute of Pathology
- Prof. Erik Vassella, Institute of Pathology
- PD Dr. Rupert Langer, Institute of Pathology
- Prof. Thomas Kaufmann, Institute of Pharmacology
- Prof. Hans-Uwe Simon, Institute of Pharmacology
- PD Dr. Deborah Stroka, Visceral and Transplantation Surgery

International

- Prof. Bruce E. Torbett, TSRI, La Jolla, CA, USA
- Prof. Anne Simonsen, Dpt. of Biochemistry, University of Oslo, Norway
- Prof. Tassula Proikas-Cezanne, Dpt. of Molecular Biology, University of Tübingen, Germany
- Dr. Nelson J. Dusetti, INSERM U1068, Marseille, France
- Prof. Gerhard Behre, Dpt. of Internal Medicine, University Hospital Leipzig, Germany

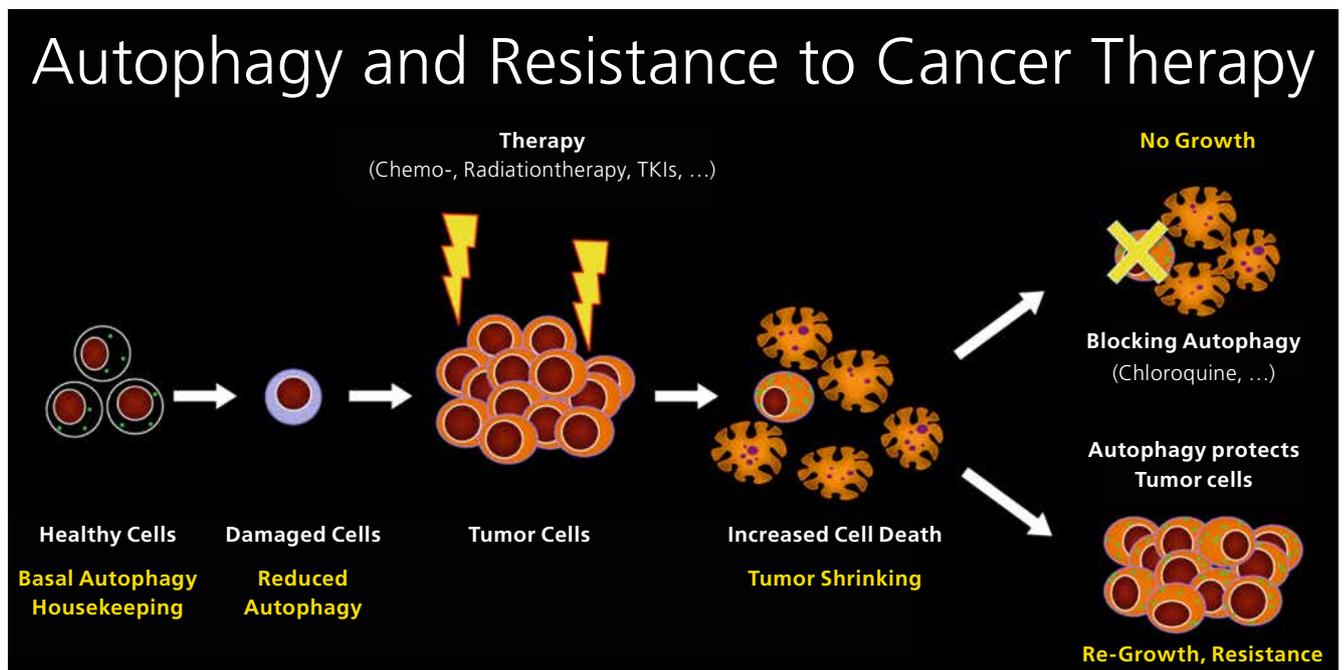
- Prof. Sharon McKenna, Biosciences Institute, University College Cork, Cork, Ireland
- PD Dr. Philipp Jost, Dpt. of Hematology/Oncology, TUM, Munich, Germany
- Prof. Enrico Garattini, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italy

Drittmittelfinanzierung

- SNF, 01.01.13–31.12.15, CHF 390'000
- Klinische Experimentelle Tumorforschung, 02.01.10–05.01.12, CHF 183'000
- SNF, 02.01.10–31.12.13, CHF 375'000
- Cancer Research Switzerland, 09.01.13–09.01.15, CHF 240'000
- SNF, 09.01.11–09.01.14, CHF 180'000



Zellkultur Experimentelle Pathologie.



Gruppe von Erik Vassella, Prof. pharm.

Ulrich Baumgartner, PhD-Student (seit Dezember 2013)

Karin Blaser, Laborantin

Isabelle Estella, Laborantin (bis August 2013)

Stefan Haemmig, PhD-Student (seit September 2012)

Jonas Heim, Master-Student (seit September 2013)

Brigitte Jossen, Laborantin (seit August 2013)

Stephanie Langsch, PhD-Studentin (seit September 2012)

Maja Neuenschwander, Laborantin

Cornelia Schlup, Laborantin

Elena Stübi-Bondarenko (bis November 2013)

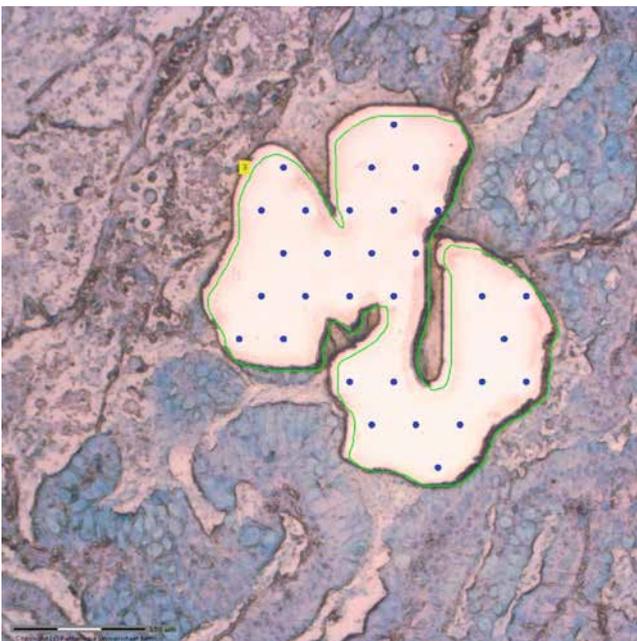
Verena Winkelmann

Claudia Zurbuchen, Laborantin

Zusammenfassung der Forschungstätigkeiten

Bei microRNAs handelt es sich um kurze regulatorische RNAs, die auf posttranskriptioneller Ebene an einer Vielzahl von biologischen Prozessen beteiligt sind, darunter auch der Proliferation, der Differenzierung und der Apoptose. Sie zeigen zudem tumorsuppressorische oder onkogenische Funktionen und spielen somit auch in der Tumorbilogie eine wichtige Rolle.

Wir sind an der Rolle der microRNAs bei der Zellzyklusregulation, der Apoptose und der Medikamentenresistenz interessiert. Dies untersuchen wir bei zwei Tumorsystemen, dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer) und den Gliomen. Wir haben bereits früher nachweisen können, dass miR-15a, miR-16 und miR-34a zusammen dazu beitragen, einen Zellzyklusarrest auf synergistische und Rb-abhängige Art und Weise herbeizuführen, und



Tumorgewebe, das mittels Laser Capture Microdissection isoliert wurde.

haben physiologisch bedeutende Zielgruppen dieser NSCLC-Zellen identifiziert (Bandi et al 2009, Bandi et Vassella 2011). Derzeit untersuchen wir microRNAs, die durch den EGFR-Signalübertragungsweg angeregt werden, und untersuchen deren Rolle bei Chemoresistenz, Apoptose, Invasion und Proliferation von NSCLC-Zellen. Dieses Projekt wird derzeit von der Krebsliga Schweiz drittmittelfinanziert.

Der NF-KappaB-Signalweg spielt bei der Resistenzentwicklung von glialen Tumoren gegenüber Temozolomid eine bedeutende Rolle. Hierbei sind zwei Schlüsselenzyme in diesem Pathway, TNFAIP3 und NKIRAS2, massgeblich beteiligt. Wir konnten zeigen, dass eine hohe Expression von miR-125b im Tumorgewebe mit einem kürzeren Überleben von Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden, assoziiert ist. Im Zellmodell liess sich zeigen, dass sowohl TNFAIP3 wie NKIRAS2 relevante Targets dieser microRNA sind. Eine Überexpression von miR-125b führt in Glioblastoma-Zelllinien zu einer Aktivierung des NF-KappaB-Signalwegs und als Folge davon zu einer Temozolomid-Resistenzentwicklung.

Unsere Resultate weisen auf einen neuen Resistenzmechanismus hin, in welchem miR-125b eine entscheidende Rolle spielt. Dieses Projekt wird derzeit vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Bernischen Krebsliga drittmittelfinanziert.

Externe wissenschaftliche Kollaborationen

- Jean-Louis Boulay and Luigi Mariani, Universitätsspital, Basel
- Stephan Schäfer, Institute of Pathology, University of Bern
- Rolf Jaggi, DKF, Bern
- Ekkehard Hewer, Institute of Pathology, University of Bern
- Mario Tschan, Institute of Pathology, University of Bern
- Ilaria Marinoni and Aurel Perren, Institute of Pathology, University of Bern
- Inti Zlobec, Institute of Pathology, University of Bern
- Eva Diamantis, Institute of Pathology, University of Bern

Drittmittelfinanzierung

- SNF, 01.04.12–31.03.15, CHF 90'066
- Krebsforschung, 01.02.12–31.01.15, CHF 204'400



Team Translational Research Unit (TRU).

1.2 Translational Research Unit (TRU)

Operative Leitung: PD Inti Zlobec, PhD

Administration: Marlène Aeschlimann

Technische Mitarbeiter: Mary Economou; José Galván, PhD; Caroline Hammer; Dominique Müller, PhD; Liliane Schöni

Bei der Translational Research Unit (TRU) handelt es sich um eine Forschungseinrichtung, welche eine technische Plattform sowie Forschungsunterstützung für klinische Pathologen, Grundlagenforscher, Projektmitarbeiter, Kollaborationspartner und externe Kunden anbietet. Die folgenden Ziele werden von TRU verfolgt:

Unterstützung und Förderung von Translational Research

Die TRU stellt mit ihrer Fachkompetenz ein zentrales Labor zur Verfügung und bietet eine technische und logistische Unterstützung in fünf Bereichen:

1. *Histologie*: Konventionelle Methoden und Tissue Microarrays
2. *Visualisierung*: Digitale Pathologie, Slide Scanning, Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung sowie kombinierte Methoden für mRNA, miRNA und Proteine. Image Analysis werden für nächstes Jahr erwartet.
3. *Molekulare Methoden*: Mutationsanalyse und Methylierungsassays werden mittels Pyrosequenzierung angeboten. Laser Capture Microdissection sowie Next-Generation Sequencing werden für nächstes Jahr in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekularpathologie erwartet.

4. *Biostatistische Analysen*: Prognostische und prädiktive Marker werden mittels klinischer und «patient-derived» Endpunkte statistisch verglichen.

5. *Next-Generation Tissue Microarrays (ngTMA®)*: www.ngtma.com

Koordination von Forschungsprojekten sowie anderen zugeordneten Dienstleistungen

Die TRU koordiniert die Forschungsprojekte der verschiedenen Forschungsgruppen der klinisch tätigen Pathologen.

Förderung der Interaktion von «basic science» und klinischer Forschung

Bei der Translation und Reverse-Translation handelt es sich um eine wechselseitige Beziehung zwischen klinischer und Grundlagenforschung. Dabei wird die Zusammenarbeit zwischen TRU und Mitgliedern von experimentellen pathologischen Bereichen unterstützt.

Ausbildung von medizinischen Studenten

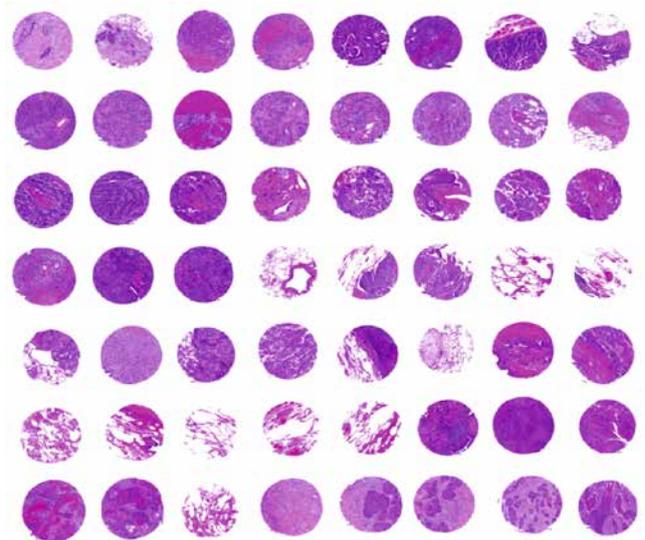
Die TRU unterstützt die medizinischen Studenten während deren Master- und Dissertationsarbeiten. Den Studierenden wird die Möglichkeit geboten, mit verschiedenen Labortechniken, digitaler Pathologie, Histopathologie, Statistiken und Cohort Data zu arbeiten.



Immunhistochemie in der TRU.



Tissue Microarray mit einem ganzen Archiv in einem Block.



HE-Färbung von einem Next-Generation Tissue Microarray.

Endokrine Pathologie

Mitglieder:

Aurel Perren, MD, Gruppenleiter
 Ilaria Marinoni, PhD, Senior Research Assistant
 Anja Schmitt, MD, Fachpathologin
 Matthias Dettmer, MD, Fachpathologe
 Annika Blank, MD, Assistenzärztin
 Laura Boos, MD, Assistenzarzt
 Tabea Wiedmer, MSc, PhD-Studentin
 Astrid Wiederkehr, BSc, Master-Studentin
 Silvan Pasquinelli, Medizindoktorand
 Fabio Hunger, Medizindoktorand
 Thomas Rudolph, Laborant

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Die Gruppe befasst sich mit der Untersuchung endokriner Tumoren, insbesondere mit sporadischen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) und Schilddrüsenkarzinomen. Diese Tumoren können aufgrund von unkontrollierter Hormonsekretion zu lebensbedrohlichen Symptomen führen. Von genetischer Seite sind diese pNET heterogen und die Mechanismen, welche zu ihrer Entstehung beitragen, sehr wenig bekannt.

Wir konzentrieren uns auf die molekulare Grundlage der Entstehung, Progression und Entwicklung von Resistenzmechanismen gegenüber gängigen Therapien von pNET. Wir führen einen interdisziplinären Ansatz und integrieren molekularbiologische (in vitro und in vivo) mit klinischen (gewebebasierten) Forschungsansätzen. Dieser Ansatz widerspiegelt sich in der Zusammensetzung der Gruppe mit Medizinern und Biologen.

Laufende Projekte

Die Rolle von DAXX und ATRX in pNET

Vor Kurzem wurden somatische Mutationen dieser Gene mit einem korrespondierenden Verlust der Proteinexpression in 40% sporadischer pNET gefunden. Wir untersuchen die Mechanismen, welche diesem noch schlecht untersuchten Entstehungsweg von Tumoren zugrunde liegen.

Die Rolle von Hypoxiesignalen in pNET

Etwa 10% der Patienten mit VHL-Syndrom entwickeln ein pNET. Diese Tumoren sind durch Aktivierung von Hypoxiesignalkaskaden charakterisiert. Wir haben in einer Gruppe von sporadischen pNET somatische genetische und epigenetische VHL-Alterationen gefunden, welche ebenfalls mit aktivierten Hypoxiesignalkaskaden und einem verkürzten Überleben assoziiert waren. Wir untersuchen die zugrunde liegenden Mechanismen in pNET-Zelllinien und korrelieren die Ergebnisse mit Gewebeproben von pNET-Patienten.

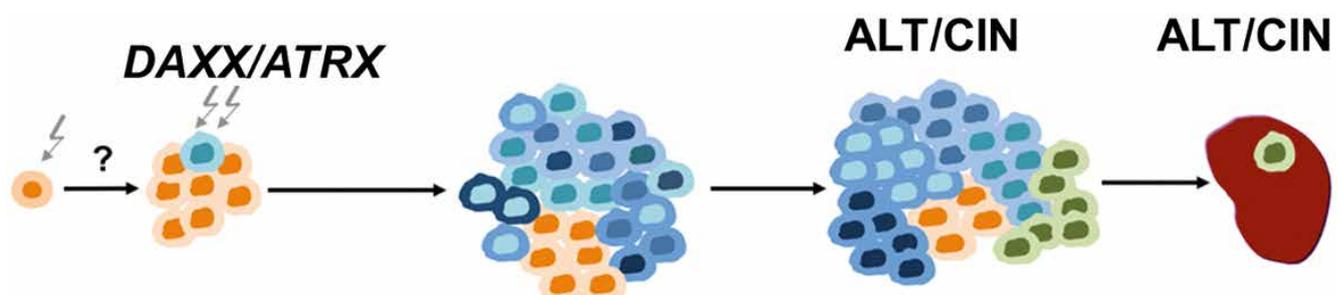
Autophagie in Biologie und Behandlung von pNET

Autophagie, eine Art «Selbstverdauung von Zellen», hat anti- und pro-tumorigene Funktionen in Abhängigkeit von Tumortyp und -stadium. Autophagie scheint ebenfalls eine Rolle beim Ansprechen auf Therapien und bei der Entwicklung von Resistenzen zu spielen. Wir untersuchen die Rolle von Autophagie in pNET in vitro und in vivo. Wir wollen den Stellenwert dieser Selbstverdauung insbesondere im Rahmen der Resistenzentwicklung von pNET-Chemotherapien, aber auch bei der Progression von pNET besser verstehen und damit einen neuen Therapieansatz für diese Patienten schaffen.

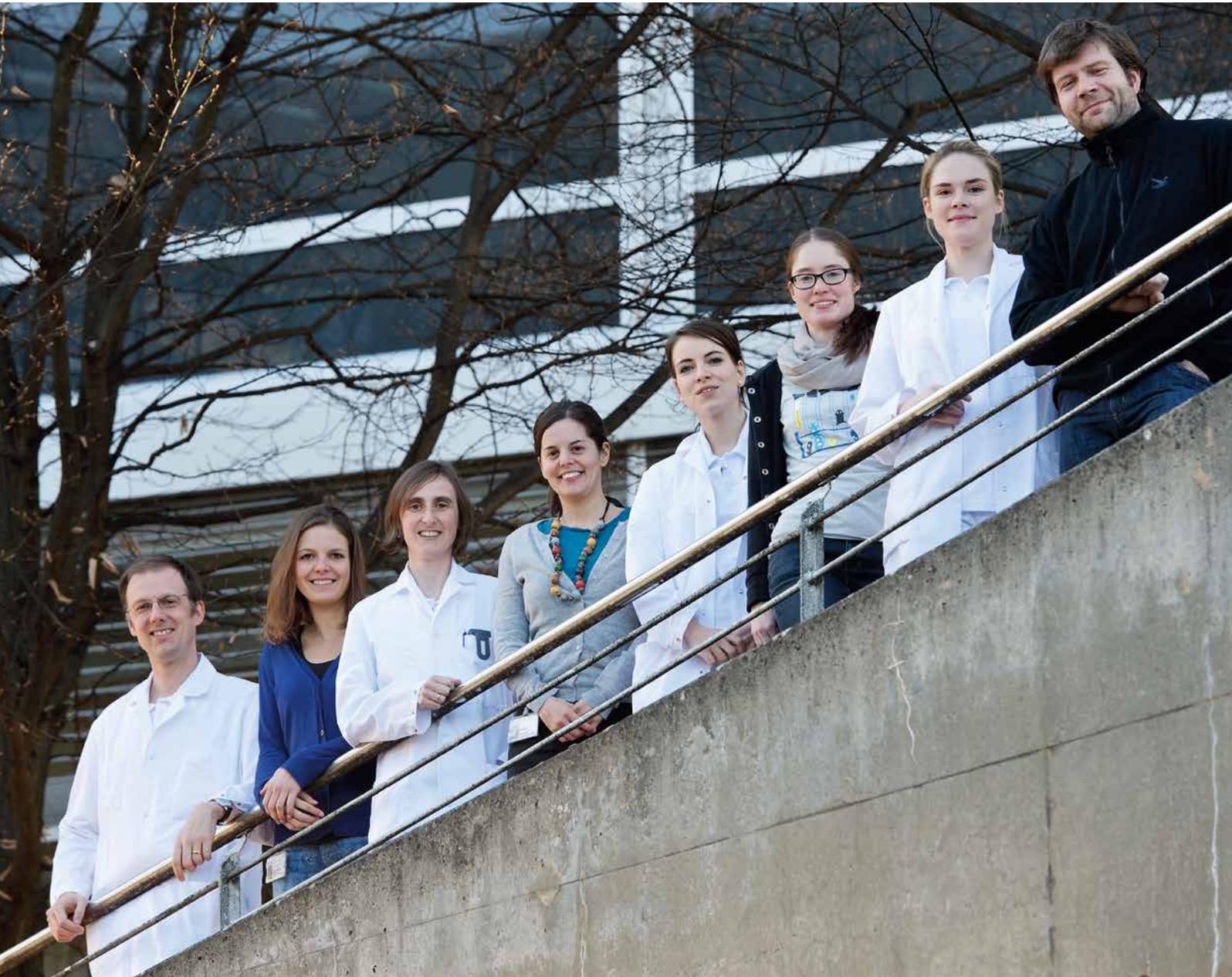
Micro-RNAs in Schilddrüsenkarzinomen

Morphologisch definierte Subtypen von Schilddrüsenkarzinomen sind inzwischen genetisch gut definiert. Diese genetischen Veränderungen, wie z.B. BRAF-Mutationen in einem Teil der papillären Schilddrüsenkarzinome, können jedoch den Verlauf der Erkrankung nur ungenügend vorhersagen. Mittels eines Genom-weiten microRNA-Screening-Ansatzes in einer grossen Serie klinisch/pathologisch gut charakterisierter Schilddrüsenkarzinome haben wir einige dysregulierte microRNA entdeckt.

Jetzt untersuchen wir die Möglichkeit einer klinischen Relevanz in Diagnose und Therapie spezifischer dysregulierter microRNA sowie die molekulare Konsequenz dieser Dysregulation in unterschiedlichen klinisch relevanten Gruppen von Schilddrüsenkarzinomen.



Hypothese für die Entstehung von pNET: Nach einem unbekanntem initiierendem genetischen Ereignis führen Mutationen in DAXX oder ATRX zu ALT (alternative lengthening of telomeres) und CIN (chromosomaler Instabilität). Daraus entstehen multiple genetisch unterschiedliche Subklone und durch eine Selektion erwirbt der Tumor zusätzliche Fähigkeiten, die schlussendlich die Metastasierung erlauben.



Gruppen von Prof. A. Perren und Dr. I. Marinoni.

Interne Zusammenarbeit

- PD. Mario Tschan, Institute of Pathology, University of Bern
- Dr. Philippe Krebs, Institute of Pathology, University of Bern
- Prof. Erik Vassella, Institute of Pathology, University of Bern

Externe Zusammenarbeit

- Prof. Ernst-Jan Speel, Institute of Pathology, Maastricht UMC, Holland
- Prof. G. Christofori, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland
- Prof. Marianne Pavel, Medizinische Klinik, Hepatologie Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

- Prof. Gunter Klöppel, Department of Pathology, Technical University of Munich, Munich, Germany
- Dr. Yuri Nikiforow, Department of Pathology, University of Pittsburg, Pittsburg, US
- PD Natalia Pellegata, Institute of Pathology, Helmholtz Zentrum, Munich, Germany
- PD Martin Anlauf, Institute of Pathology, University of Düsseldorf, Düsseldorf Germany

Drittmittelfinanzierung

- Bernische Krebsliga grant to Anja Schmitt Kurrer (2012–2014)
- SNF Grant No. 310030_144236 to Aurel Perren (2012–2015)
- Gertrud Hagmann Stiftung für Malignomforschung to Matthias Dettmer (2013–2014)

Neuropathologie

Mitglieder:

Sabina Berezowska, MD, Fachpathologin

Ekkehard Hewer, MD, Fachpathologe

Fabienne Brügger, cand. med.

Elsa Sartori, cand. med.

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Wir beschäftigen uns wissenschaftlich mit der Pathologie verschiedener Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems. Ein Schwerpunkt dabei ist die Interaktion zwischen genetischen Merkmalen und Morphologie sowie deren diagnostische Relevanz. Darüber hinaus haben wir ein starkes Interesse an neuromuskulärer Pathologie, insbesondere an der Pathologie hereditärer und entzündlicher Muskelerkrankungen.

Exokrines Pankreas

Gruppenmitglieder:

PD Dr. med. Eva Diamantis, Fachpathologin

Dr. med. Martin Wartenberg, Assistenzarzt

Petra Schmid, cand. med.

José Galván, PhD, Laborant

Zusammenfassung der Forschungsaktivitäten

Das Hauptinteresse der Gruppe ist die Untersuchung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC). Die wissenschaftlichen Ziele der Gruppe im Detail sind:

- die Identifizierung von molekularen Veränderungen, welche die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) und die Krebsstammzellen-Funktionen fördern
- die Bestimmung der Rolle von microRNAs- und PTEN-Pathway-Veränderungen in der Progression von PDAC, insbesondere betreffend die Identifizierung von charakteristischen miRNA- und PTEN-Profilen in Korrelation mit der EMT in Form von Tumor budding
- die Charakterisierung der Tumor budding-Zellen auf einer Protein- und molekularen Ebene

Interne Kollaborationen

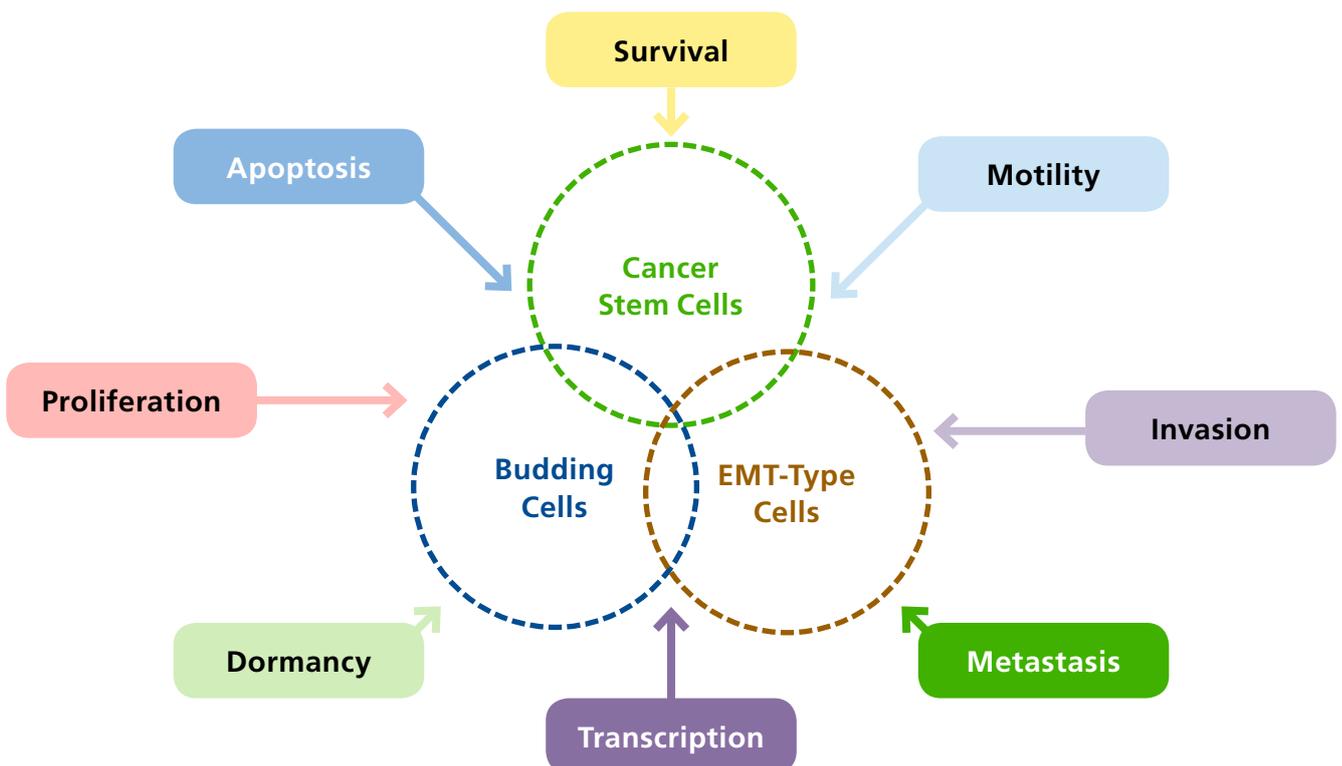
- Prof. med. Aurel Perren
- Prof. Erik Vassella, PhD

Externe Kollaborationen

- Prof. med. Beat Gloor, Klinik für Viszeralchirurgie, Inselspital, Universität Bern
- Prof. med. A. Kondi-Pafiti, Departement für Pathologie, Areteion University Hospital, University of Athens
- Prof. K. Gennatas, Departement für Onkologie, Areteion University Hospital, University of Athens
- Prof. med. L. Terracciano, Institut für Pathologie, Universität Basel

Drittmittelfinanzierung

- Fondation Johanna Dürmüller-Bol, 20'000 CHF (2013)
- Bernische Krebsliga, 70'000 CHF (2013)
- Werner und Hedy Berger-Janser Stiftung zur Erforschung der Krebskrankheiten, 33'410 CHF (2013)



Mögliche Interaktionen von Tumor budding Zellen, EMT-Typ-Zellen und Krebsstammzellen.



Sekretariat TRU.

CRC-(Colorectal Cancer-)Forschungsgruppe

Mitglieder:

PD I. Zlobec, PhD, Oberassistentin

Prof. A. Lugli, MD, Leiter Klinische Pathologie

Dr. med. V. Kölzer, Assistenzarzt

Dr. med. H. Dawson, Assistenzärztin

S. Burren, cand. med.

K. Canonica, cand. med.

L. Christe, cand. med.

M. Flury, cand. med.

M. Helbling, cand. med.

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Unsere Gruppe führt im Rahmen eines multidisziplinären Settings translationale Forschungsprojekte durch mit Unterstützung unserer klinischen Kollegen in den Bereichen Viszeralchirurgie, Onkologie und Gastroenterologie an den Berner Standorten Inselspital und Tiefenau.

Laufende Projekte

Unsere Forschung hat folgende Schwerpunkte:

- Tumor Budding
- Tumorummunologie
- Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Tumor Budding

Tumor Budding, definiert als Tumoreinzelzellen bzw. kleine Tumorzellverbände an der Invasionsfront des Kolonkarzinoms, ist mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert. Unsere Forschungsaktivitäten, welche sich mit dem Thema Tumor budding befassen, werden auf drei Ebenen durchgeführt: 1. Etablierung einer standardisierten Auswertungsmethode in Resektaten und präoperativen Biopsien, 2. Charakterisierung der «Tumor Microenvironment» in Bezug auf die Interaktion zwischen Tumor Buds und der immunogenen Wirtsreaktion und deren prognostische Relevanz und 3. molekulare und Proteinexpressionsprofile derjenigen kolorektalen Karzinome, welche High-Grade Budding zeigen und die entsprechenden Profile der Buds selber.

Aktuelle und geplante Projekte umfassen eine multizentrische Studie mit dem Ziel, Tumor Budding als standardisierten Bestandteil pathologischer Berichte zu integrieren. Weitere Projekte beschäftigen sich mit miRNAs innerhalb der Tumor Microenvironment, zudem werden mittels Next-Generation-Sequenzierungsmethoden molekulare Profile kolorektaler Karzinome mit High-Grade und Low-Grade budding im Vergleich mit Fernmetastasen untersucht.

Tumorimmunologie

Die adaptive und die angeborene Immunantwort sind für die Wirtsreaktion des kolorektalen Karzinoms von zentraler Bedeutung. Patienten, welche eine starke immunogene lokale Immunreaktion zeigen, präsentieren nur selten Lymphknoten- oder Fernmetastasen, was sich durch deutlich längere Langzeitüberlebensraten äussert. Unsere aktuellen Projekte beschäftigen sich mit neuen Anwendungsmethoden, um den prognostischen Wert tumorinfiltrierender T-Zellen des kolorektalen Karzinoms im klinischen Alltag zu integrieren. Das Institut für Pathologie der Universität Bern ist auch Teil der schweizweiten Immunoscore-Arbeitsgemeinschaft. Zudem untersuchen wir immunogene Evasionsmechanismen und das Phänomen des «Immunoeditings» während der epithelialen-mesenchymalen Transition. Indem wir den Fokus auf genetische Regulationsmechanismen der Tumor Microenvironment setzen (microRNA, CIMP, somatische Mutationen) und deren Auswirkung auf die immunogene Reaktion, hoffen wir zum Verständnis der Interaktion zwischen Tumor und Wirt beizutragen.

Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Ungefähr 20% aller kolorektalen Karzinome gehen aus dem sogenannten serratierten Karzinogeneseweg hervor. Solche Karzinome zeigen bestimmte molekulare Eigenschaften wie BRAF-Mutationen, CpG-Insel-Methylator-Phänotyp (CIMP) und Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Bei unseren Forschungsprojekten in diesem Bereich geht es um das Verständnis genetischer Aberrationen und Proteinexpressionsprofile in dieser Gruppe kolorektaler Karzinome. CDX2 beispielsweise, ein intestinaler Transkriptionsfaktor, wird in praktisch allen BRAF-mutierten Karzinomen nicht mehr exprimiert, vor allem in denjenigen mit CIMP und MSI. Dieser Befund geht auch mit aggressiven morphologischen Tumoreigenschaften und einer

deutlich schlechteren Prognose einher. Aktuelle und künftige Arbeiten werden sich mit den Mechanismen beschäftigen, welche den Verlust von CDX2 zur Folge haben, und der Frage, zu welchem Zeitpunkt dieses Ereignis bei Vorläuferläsionen innerhalb des serratierten Karzinogeneseweges stattfindet.

Interne Kollaborationen

- Dr. Philippe Krebs, Institut für Pathologie, Universität Bern
- Prof. Erik Vassella, Dr. pharm., Institut für Pathologie, Universität Bern

Externe Kollaborationen

Klinische Forschungspartner:

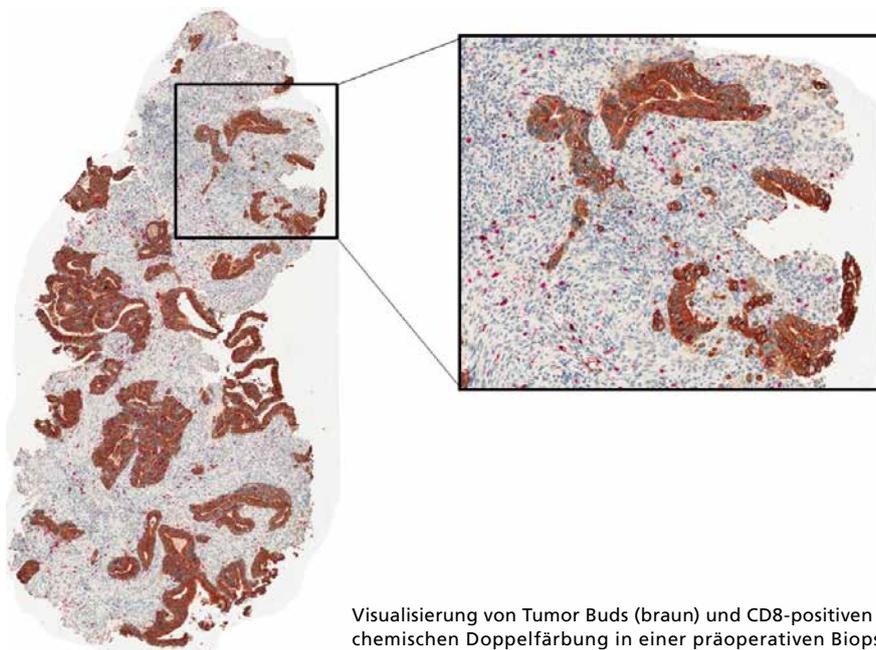
- D. Inderbitzin (Tiefenauspital, Spitalnetz, Bern)
- M. Berger (Inselspital Bern)
- M. Hädrich (Inselspital Bern)
- M. Mallaev (Tiefenauspital, Bern)
- M. Borner (Center Hospital, Biel)

Weitere Forschungskollaboratoren:

- Immunoscore Working Group (Research Director J. Galon, INSERM, Paris)
- U. Stein (Charité, University of Berlin)
- I. Nagtegaal, Radboud University Medical Center, (Nijmegen)
- K. Baker (Brigham and Women's Hospital, Boston)
- C. Saucier (University of Sherbrooke, Montreal)
- A. Hartmann (University of Erlangen)

Drittmittelfinanzierung

- Schweizer Nationalfonds
- Bernische Krebsliga
- Novartis Foundation
- Tumorforschung Bern
- Oncosuisse
- Werner und Hedy Berger-Janser Stiftung



Visualisierung von Tumor Buds (braun) und CD8-positiven T-Lymphozyten (rot) mittels einer immunhistochemischen Doppelfärbung in einer präoperativen Biopsie eines kolorektalen Karzinoms.

Oberer Gastrointestinaltrakt

Mitglieder:

PD Dr. Rupert Langer, Oberarzt

Dr. Svenja Thies, stv. Oberärztin

Lars Guldener, Master-Student

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Unsere Gruppe hat ihren Fokus auf der Untersuchung der histomorphologischen und molekularen Charakterisierung von Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, speziell des Oesophaguskarzinoms. Wir versuchen, diese Eigenschaften mit klinischen und anderen biologischen Faktoren zu vergleichen, insbesondere dem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie. Wir wollen damit potenzielle Marker für eine Responseprädiktion untersuchen, aber auch Resistenzmechanismen verstehen oder molekulare Muster identifizieren, die als Grundlage für neue Therapiemöglichkeiten dienen können.

Speziell die zelluläre Stressantwort des Tumors und sogenannte «Todesmechanismen», wie Autophagie und Apoptose, stehen in diesem Zusammenhang im Vordergrund. Hier existiert eine enge Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Mario Tschan, Experimentelle Pathologie. Auf rein morphologischer Ebene fokussieren wir uns auf die Möglichkeit der histopathologischen Responseabschätzung auf Chemo- oder Radiochemotherapien und auf die Untersuchung potenziell prognostischer Tumorcharakteristika wie Tumor Budding oder Tumorimmunologie.

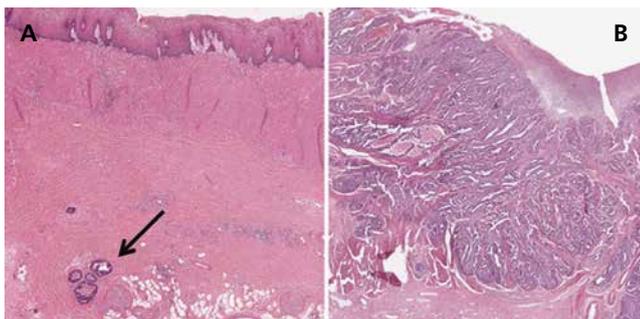
Interne Kollaborationen

Experimentelle Pathologie:

- Arbeitsgruppe PD Mario Tschan, Institute of Pathology, University of Bern

Klinische Pathologie:

- PD Dr. Eva Diamantis, MD, Institute of Pathology, University of Bern
- PD Inti Zlobec, PhD, Institute of Pathology, University of Bern (TRU)
- Dr. Viktor Kölzer
- Dr. Sabina Berezowska



Histologische Beispiele von zwei Adenokarzinomen des Oesophagus nach neoadjuvanter Chemotherapie: A) gutes Ansprechen mit nur wenigen Resten des Tumors (Pfeil); B) schlechtes Ansprechen mit fast vollständig vitalem Tumor.

Externe Kollaborationen

Wir arbeiten mit den Abteilungen für Viszerale Chirurgie des Inselspitals Bern (Prof. Christian Seiler and Dr. Dino Kröll), der Universität Heidelberg (Prof. Katja Ott) und der Technischen Universität München (Prof. Marcus Feith, Dr. Ulrich Nitsche) sowie mit Arbeitsgruppen der Institute für Pathologie der Technischen Universität München (Dr. Julia Slotta-Huspenina und Prof. Karl-Friedrich Becker), dem Helmholtz-Zentrum München (Prof. Axel Walch) und der Universität Leuven, Belgien (Prof. X. Sagaert), zusammen.

Förderung

- Swiss Cancer League (2013-2015), CHF 236'000

Lungenpathologie

Mitglieder:

Dr. S. Schäfer, MD, Fachpathologe

Prof. E. Vassella, Dr. pharm., Leiter Molekular-Pathologie

Dr. Y. Banz, MD, PhD, Fachpathologin

Dr. S. Berezowska, MD, Fachpathologin

L. Pescia, cand. med.

Zusammenfassung der Forschungsaktivitäten

- Adenosquamoses Karzinom
- NSCLC
- interstitielle Lungenfibrose

Externe Kollaborationen

- T. Marti (Thoraxchirurgie)
- Dr. H. von Tengg (Radiologie)
- Dr. M. Funke (Pneumologie)

Mamma- und Gynäkopathologie

Mitglieder:

Dr. C. Tapia, MD, Fachpathologin

Dr. M. Tripple, Assistenzärztin

Student, cand. med.

C. Läderach, cand. med.

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

- Mamma- und Endometriumkarzinom

Interne Kollaborationen

- Frauenklinik Inselspital (Brust- und Tumorzentrum und Gynäkologisches Krebszentrum)
- Radiologie Inselspital, Strahlentherapie Inselspital

Externe Kollaborationen

- DKF Universität Bern und Kollaborationspartner (USA und Europa)

Drittmittelfinanzierung

- Claudia von Schilling Foundation



Hämatopathologie und kardiovaskuläre Pathologie

Mitglieder Hämatopathologie:

Yara Banz, MD, PhD, Fachpathologin

Christian Schürch, MD, PhD, Assistenzarzt

Serena Galli, cand. med.

Mitglieder kardiovaskuläre Pathologie:

Yara Banz, MD, PhD

Anna-Lisa Spranger, cand. med.

Zusammenfassung der Forschungsaktivitäten (Hämatopathologie)

Die Forschungsaktivitäten der Gruppe für Hämatopathologie konzentrieren sich momentan auf die Erforschung myeloischer Neoplasien. Ein Projekt konzentriert sich auf die Untersuchung von CD47, einem transmembranären Glykoprotein, welches durch eine Signaltransduktion via Signal Regulatory Protein-Alpha (SIRPa), die Phagozytose inhibiert. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass CD47 in der akuten myeloischen Leukämie (AML) aufreguliert ist und sowohl in Patienten mit einem normalen Karyotypen (NK) als auch in der NK-FLT3-ITD-negativen AML-Subgruppe mit einem schlechteren Überleben korreliert ist. Momentan untersuchen wir die vorgeschlagene inverse Korrelation zwischen CD47-Expression und klinischem

Outcome mittels einer Analyse von Knochenmarksbiopsien der am Universitätsspital (Inselspital) Bern diagnostizierten AML-Patienten. Um diese Untersuchungen durchführen zu können, wurde eigens eine durch vollständige klinische Angaben ergänzte Knochenmarks-Tissue-Microarray hergestellt.

Zusätzlich besteht eine rege Kollaboration mit der Tumor-Immunologie-Forschungsgruppe am Departement für klinische Forschung (DKF) der Universität Bern zur Analyse von sowohl akuter (AML) als auch chronischer myeloischer Leukämie (CML). AML wird mittels verschiedener In vivo-Mausmodellen wie z.B. retrovirale Transduktion von Onkogenen, Transplantation von Knochenmark und Xenotransplantation von Proben von Leukämiepatienten in immunkompromittierten Mäusen in-vivo-generiert und -analysiert. Diverse Knock-out- und transgene Mausmodelle erlauben eine detaillierte Untersuchung der Rolle des erworbenen Immunsystems, insbesondere die Signaltransduktion durch Moleküle der TNF-Superfamilie, in der Pathogenese der myeloischen Leukämien. Weitere In-vitro-Modelle mit Leukämie-Zelllinien und Patientenproben ergänzen die Forschungsaktivitäten.

Des Weiteren besteht eine neue interne Kollaboration im Bereich der chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) mit Philippe Krebs und seiner Gruppe. Ausgedehnte Analysen



der sogenannten «Styx»-Maus, einer ENU-generierte Mutante als Modell einer MPN, konnten die mögliche wichtige Rolle des Interleukin-33 in MPN aufzeichnen. Während Philippe Krebs' Gruppe die molekularen Mechanismen angeht, ist es unser Ziel, die mögliche Rolle von IL-33 in humaner MPN genauer zu untersuchen. Das Ziel dieses Projektes ist es, die in-vivo-generierten Daten in humanen Proben aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut genauer zu untersuchen und zu validieren. Diese Studie wird in Zusammenarbeit mit dem Departement Hämatologie am Inselspital Bern durchgeführt.

Interne Kollaborationen (Hämatopathologie)

- Philippe Krebs und Lukas Mager (ExPath, Pathologie Bern)

Externe Kollaborationen (Hämatopathologie)

- Carsten Riether und Adrian Ochsenbein (Tumorimmunologie, Departement für klinische Forschung, Universität Bern)
- Urban Novak, Adrian Ochsenbein und Thomas Pabst (Onkologie, Inselspital Bern)
- Peter Keller und Anne Angelillo-Scherrer (Hämatologie, Inselspital Bern)
- Stephan Dirnhofer und Alexander Tzankov (Pathologie, Universitätsspital Basel)

Zusammenfassung der Forschungsaktivitäten (kardiovaskuläre Pathologie)

Die hauptsächliche Forschungsaktivität der Gruppe für kardiovaskuläre Pathologie konzentriert sich auf die Untersuchung der Aortenpathologien im klinischen Setting der Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. Die Arbeit stellt eine enge Kollaboration mit Florian Schönhoff und dem Team der kardiovaskulären Chirurgie dar und untersucht im Detail die verschiedenen Pathologien, die hinter der Erkrankung des Aortenaneurysmas stecken.

Ziel ist es, ein Scoring System sowohl für Patienten mit trikuspider (TAV) und bikuspider (BAV) Aortenklappe als auch für Patienten mit Marfansyndrom zu etablieren. Eine solche Arbeit erscheint uns essenziell, da momentan international anerkannte und standardisierte diagnostische Kriterien zur Beurteilung aortaler Pathologien fehlen.

Die gewonnene Erfahrung und die Resultate sollen dazu dienen, die Kommunikation und Zusammenarbeit mit den klinischen Kollegen zu vereinfachen und eine vollständige Aufarbeitung des chirurgischen Probematerials zu garantieren. Im Anschluss an extensive Voranalysen in einer Testkohorte ist momentan eine grosse Untersuchung von chirurgischem Probematerial im Gange, um die initialen Resultate zu validieren und um diese Resultate mit zusätzlichen genetischen Analysen und die Untersuchung relevanter Signaltransduktionen (z.B. TGF-beta) zu ergänzen.

Externe Kollaborationen (kardiovaskuläre Pathologie)

- Florian Schönhoff, Thierry Carrel, Jürg Schmidli (Departement Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern)
- Robert Rieben (DKF, Universität Bern)
- Thusitha Gajanayake (DKF, Universität Bern)
- Christian Weisstanner und Gerhard Schroth (Departement für Neuroradiologie, Inselspital Bern)

Gruppe Uropathologie

Mitglieder:

*Prof. Achim Fleischmann, Fachpathologe
Vera Genitsch, Assistenzärztin*

Zusammenfassung der Forschungsaktivität

Unsere Forschungsinteressen beinhalten prognostische und prädiktive Marker in urologischen Tumoren, in erster Linie Prostatakarzinome und Harnblasenkarzinome. Diese Marker auf der Ebene von Genen, microRNA und Proteinen. In diesem Kontext kollaborieren wir mit nationalen und internationalen Institutionen.

Kollaborationen

- Dr. Roland Seiler, Inselspital, Universitätsklinik für Urologie

Drittmittelfinanzierung

- Bernische Krebsliga
- Novartis

2 Akademische Grade

2.1 Akademische Grade intern

Baumgartner Ulrich, Master

MicroRNA miR-125b constitutively activates the NF- κ B signaling by regulating NKIRAS2 and TNFAIP3 in glioma cells lines

Hauptbetreuer: E. Vassella

Brasseit Jennifer, PhD

Effects of CD8 α TCR α intraepithelial lymphocytes and innate lymphoid cells on intestinal immune responses during homeostasis and inflammation

Graduate School for Cellular and Biomedical Sciences, Bern,

Hauptbetreuer: C. Müller

Helbling Melina, MD Masterarbeit

Investigation of IL-23 (p19, p40) and IL23R expression in the colorectal adenoma-carcinoma-metastasis cascade

Medizinische Fakultät Universität Bern, Bern

Hauptbetreuerin: I. Zlobec

Jagic Katarina, BMA Master

Die Rolle von TP53INP1 der Neutrophilen Differenzierung von akuten promyelozytischen Leukämie-(APL-)Zellen

MEDI Fachhochschule, Bern

Hauptbetreuer: M.P. Tschan

Knörr Fabienne, BMA Master

«Die Funktion von DOR in der Neutrophilen Differenzierung von akuten promyelozytischen Leukämie-(APL-)Zellen

MEDI Fachhochschule, Bern

Hauptbetreuer: M.P. Tschan

Langenberger Maya, Bachelor

Evaluation of CD44 expression in a mouse model for inflammatory bowel disease

Hauptbetreuer: P. Krebs

Messikommer Manuela, MD Master

«The role of death-associated protein kinase 2 in autophagy in APL»

Medizinische Fakultät Universität Bern, Bern

Hauptbetreuer: M.P. Tschan

Müller Chantal, Dr. med.

Inhibition of damage-regulated autophagy modulator-1

(DRAM-1) impairs neutrophil differentiation of NB4 APL cells

Medizinische Fakultät Universität Bern, Bern

Hauptbetreuer: M.P. Tschan

Stübi-Bondarenko Elena, Master

miR-19b, miR-135b and miR-630 are implicated in the regulation of PI 3-kinase activity, migration and cell cycle control in NSCLC

Hauptbetreuer: E. Vassella



3 Publikationen

3.1 Originalarbeiten

- Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, Brändle M, Clerici T, Fischli S, Stettler C, Ell PJ, Seufert J, Gloor B, **Perren A**, **Reubi JC**, Forrer F: Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(2):115–122
- Dumont RA, Tamma ML, Braun F, Borkowski S, **Reubi JC**, Maecke H, Weber WA, Mansi R: Targeted radiotherapy of prostate cancer with a gastrin-releasing peptide receptor antagonist is effective as monotherapy and in combination with rapamycin. *J Nucl Med*, 54(5):762–769
- Komor J, **Reubi JC**, Christ ER: Peptide receptor radionuclide therapy in a patient with disabling non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* in press
- Mikkola K, Yim CB, Fagerholm V, Ishizu T, Elomaa VV, Rajander J, Jurttila J, Saanijoki T, Oikonen V, Tolvanen T, Tirri M, Eleni G, Béhé M, Gotthardt M, **Reubi JC**, Mäcke H, Roivainen A, Solin O, Nuutila P: Comparison between 64Cu- and 68Ga-labelled [Nle14,K40(Ahx-NO-DAGA)NH2]Exendin-4 for pancreatic beta-cell imaging in rats. *Mol Imaging Biol* in press
- Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, **Reubi JC**, Caplin ME: Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT Within Patients with astroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl med*, 54:364–372
- Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewicz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, Kieseewetter F, Hartmann A, Zamboni G, **Perren A**, Klöppel G: ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol*, 26(7):995–1003
- Aichler M, Elsner M, Ludyga N, Feuchtinger A, Zangen V, Maier SK, Balluff B, Schöne C, Hierber L, Braselmann H, Meding S, Rauser S, Zischka H, Aubele M, Schmitt M, Feith M, Hauck SM, Ueffing M, **Langer R**, Kuster B, Zitzelsberger H, Höfler H, Walch AK: Clinical response to chemotherapy in oesophageal adenocarcinoma patients is linked to defects in mitochondria. *J Pathol*. 2013 Aug; 230(4):410–9
- Al-Chalabi A, Matevossian E, V Thaden AK, Luppa P, Neiss A, Schuster T, Yang Z, Schreiber C, Schimmel P, Nairz E, **Perren A**, Radermacher P, Huber W, Schmid RM, Kreymann B: Evaluation of the Hepa Wash® treatment in pigs with acute liver failure. *BMC Gastroenterol*, 2013 May 13;13:83
- Baker K, Rath T, Flak MB, Arthur JC, Chen Z, Glickman JN, **Zlobec I**, **Karamitopoulou E**, Stachler MD, Odze RD, Lencer WI, Jobin C, Blumberg RC: Neonatal Fc receptor expression in dendritic cells mediates protective immunity against colorectal cancer. *Immunity*, 2013 Dec 12;39(6):1095–107
- Baker K, **Zlobec I**, **Karamitopoulou E**: Neonatal Fc Receptor Expression in Dendritic Cells Mediates Protective Immunity against Colorectal Cancer. *Immunity*, 39:6:1095-107
- Baumann T, Affentranger S, **Niggli V**: Analysis of close associations of uropod-associated proteins in human T-cells using the proximity ligation assay. *PeerJ*, 1, e186
- Berezowska S**, **Langer R**: Association between HSP90 and Her2 in gastric and gastroesophageal carcinomas. *PLoS One*, 11;8(7):e69098. doi: 10.1371/journal.pone.0069098
- Bettstetter M, **Berezowska S**, Keller G, Walch A, Feuchtinger A, Slotta-Huspenina J, Feith M, Drecolli E, Höfler H, **Langer R**: Epidermal growth factor receptor, phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit/PTEN, and KRAS/NRAS/BRAF in primary resected esophageal adenocarcinomas: loss of PTEN is associated with worse clinical outcome. *Hum Pathol*, 44(5):829–36
- Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM, Triantafyllou M, Bains LJ, Petralia G, Vermathen P, **Fleischmann A**, Thoeny HC: Combined Ultrasound Superparamagnetic Particles of Iron Oxide-Enhanced and Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Facilitates Detection of Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes of Patients with Bladder and Prostate Cancer. *Eur Urol*, 64 / 953–60
- Blank S, **Langer R**: A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Aug; 39(8):823–30
- Boos LA**, **Dettmer M**, **Schmitt A**, **Rudolph T**, Steinert H, Moch H, Sobrinho-Simões M, Komminoth P, **Perren A**: Diagnostic and prognostic implications of the PAX8-PPAR γ translocation in thyroid carcinomas-a TMA-based study of 226 cases. *Histopathology*, 2013 Aug; 63(2):234–41. doi: 10.1111/his.12150. Epub 2013 Jun 6
- Daniel Brigger, Bruce E Torbett, Joy Chen, Martin F Fey, **Tschan MP**: Inhibition of GATE-16 attenuates ATRA-induced neutrophil differentiation of APL cells and interferes with autophagosome formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 438(2):283–8
- Dawson H**, **Kölzer VH**, **Lugli A**, **Zlobec I**: Loss of Cdx2 Expression in Primary Tumors and Lymph Node Metastases is Specific for Mismatch Repair-Deficiency in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, 3:265
- Dawson H**, **Kölzer VH**, **Karamitopoulou E**, **Economou M**, **Hammer C**, **Müller DE**, **Lugli A**, **Zlobec I**: The apoptotic and proliferation rate of tumour budding cells in colorectal cancer outlines a heterogeneous population of cells with various impacts on clinical outcome. *Histopathology*, doi: 10.1111/his.12294
- Dawson H**, André S, **Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, Gabius HJ: The growing galectin network in colon cancer and clinical relevance of cytoplasmic galectin-3 reactivity. *Anticancer Res*, 2013 Aug;33(8):3053–9
- Dawson H**, **Galván Hernandez J**, **Helbling M**, **Muller D**, **Karamitopoulou E**, **Koelzer V**, **Economou M**, **Hammer C**, **Lugli A**, **Zlobec I**: Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island Methylator Phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer*, 2013 Oct 26. doi: 10.1002/ijc.28564
- Dawson H**, **Koelzer VH**, **Lugli A**, **Zlobec I**: Loss of Cdx2 Expression in Primary Tumors and Lymph Node Metastases is Specific for Mismatch Repair-Deficiency in Colorectal Cancer. *Front Oncol*, 11;3:265
- Dettmer M**, Glaser-Gallion N, Stolzmann P, Glaser-Gallion F, Fornaro J, Feuchtinger G, Jochum W, Alkadhi H, Wildermuth S, Leschka S: Quantification of coronary artery stenosis with high-resolution CT in comparison with histopathology in an ex vivo study. *Eur J Radiol*, 2013 Feb; 82(2):264–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.09.021. Epub 2012 Oct 29
- Dettmer M**, **Perren A**, Moch H, Komminoth P, Nikiforov YE, Nikiforova MN: Comprehensive MicroRNA expression profiling identifies novel markers in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013 Nov; 23(11):1383–9. doi: 10.1089/thy.2012.0632. Epub 2013 Sep 19
- Dettmer M**, Vogetseder A, Durso MB, Moch H, Komminoth P, **Perren A**, Nikiforov YE, Nikiforova MN: MicroRNA expression array identifies novel diagnostic markers for conventional and oncocytic follicular thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Jan; 98(1):E1–7. doi: 10.1210/jc.2012-2694. Epub 2012 Nov 12
- Droeser R, **Zlobec I**, **Lugli A**: Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 49(9):2233–2242
- Droeser RA, **Zlobec I**, **Lugli A**: High myeloperoxidase positive cell infiltration in colorectal cancer is an independent favorable prognostic factor. *PLoS One*, 8;5:e64814
- Egger J, **Freigang S**: Synthesis of epoxyisoprostanes: effects in reducing secretion of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-12. *Angew Chem Int*, 52:5382–5 OPR
- Federzoni EA, Humbert M, Valk PJ, Behre G, Leibundgut EO, Torbett BE, Fey MF, **Tschan MP**: The actin-binding protein CORO1A is a novel PU.1 (SPI1)- and CEBPA-regulated gene with significantly lower expression in APL and CEBPA-mutated AML patients. *Br J Haematol*, 160(6):855–9
- Fleischmann A**: Comment on: Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2013, Aktuel Urol, 44 / 258–9
- Freigang S**: Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 14:1045–53

- Gallmeier E, **Berezowska S**: Loss of TRAIL-receptors is a recurrent feature in pancreatic cancer and determines the prognosis of patients with no nodal metastasis after surgery. *PLoS One*, 8(2):e56760. doi: 10.1371/journal.pone.0056760. Epub 2013 Feb 27
- Gollwitzer H, Gloeck T, Roessner M, **Langer R**, Horn C, Gerdesmeyer L, Diehl P: Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) induces new bone formation in vivo: results of an animal study in rabbits. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Jan; 39(1):126–33
- He Z, Liu H, Agostini M, Yousefi S, **Perren A**, **Tschan MP**, Mak TW, Melino G, Simon HU: p73 regulates autophagy and hepatocellular lipid metabolism through a transcriptional activation of the ATG5 gene. *Cell Death Differ*. 2013 Oct; 20(10):1415–24
- Heger U, **Langer R**: Interim endoscopy results during neoadjuvant therapy for gastric cancer correlate with histopathological response and prognosis. *Gastric Cancer*. 2013 Sep 1
- Hewer E**, **Vassella E.**, **Vajtai I.**: Anaplastic oligodendroglioma arising from the brain stem and featuring 1p/19q co-deletion. *Neuropathology*
- Holzschneider M, **Langer R**: Lack of Host Gut Microbiota Alters Immune Responses and Intestinal Granuloma Formation during Schistosomiasis. *Clin Exp Immunol.* 2013 Oct 30
- Horic, **Koelzer VH**, **Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, **Lugli A**: Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer. *Hum Pathol*, 44;5:697–705
- Humbert M, Medová M, Aebersold DM, Blaukat A, Bladt F, Fey MF, Zimmer Y, **Tschan MP**: Protective autophagy is involved in resistance towards MET inhibitors in human gastric adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 8;431(2):264–9
- Humbert M, Federzoni EA, Britschgi A, Schläfli AM, Valk PJ, Kaufmann T, Haferlach T, Behre G, Simon HU, Torbett BE, Fey MF, **Tschan MP**: The tumor suppressor gene DAPK2 is induced by the myeloid transcription factors PU.1 and C/EBP α during granulocytic differentiation but repressed by PML-RAR α in APL. *J Leukoc Biol*, 95(1):83–93
- von Felden J, **Montani M**, Kessebohm K, Stickel F: Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 51: 3. 219–223 Mar
- Karamitopoulou E**: Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Is Tumor Budding the Missing Link? *Front Oncol*, 2013 Sep 17; 3:221
- Karamitopoulou E**: Tumor budding cells, cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition-type cells in pancreatic cancer. *Front Oncol*, 2013 Jan 4; 2:209
- Karamitopoulou E**, Gloor B: Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. Reply to comment. *Eur J Cancer*, 2013 Jul; 49(10):2458–9
- Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, **Born D**, Kondi-Pafiti A, Patsouris E, Gennatas K, Lykoudis P, Gloor B, **Lugli A**: Tumor budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*, 2013; 49(5):1032–9
- Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, Gloor B, Kondi-Pafiti A, **Lugli A**, **Perren A**: Loss of Raf-1 kinase inhibitor protein (RKIP) is strongly associated with high-grade tumor budding and correlates with an aggressive phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Transl Med*, 2013 Dec 14; 11(1):311
- Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, **Kölzer V**, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, **Lugli A**: Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol*, 2013; 26(2):295–301
- Karamitopoulou E**, **Zlobec I**, **Born D**, **Lugli A**: Tumour budding is a strong and independent prognostic factor in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*, 49;5:1032–9
- Kölzer VH**, **Karamitopoulou E**, **Dawson H**, **Zlobec I**, **Lugli A**: Geographic analysis of RKIP expression and its clinical relevance in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 108(10):2088–2096
- Körner M**, **Waser B**, **Rehmann R**, **Reubi JC**: Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *Prostate*, 74(2):217–224
- Körner M**, **Reubi JC**: Somatostatin/NPY. In: Handbook of Peptides: Cancer/Anticancer Peptides Section; Kastin A (ed). Elsevier: Amsterdam/Boston, 2nd edition, pp. 548–555
- Langer R**, **Zlobec I**: A multifactorial histopathologic score for the prediction of prognosis of resected esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov 27
- Le Magnen, **Zlobec I**: Klf4 transcription factor is expressed in the cytoplasm of prostate cancer cells. *Eur J Cancer*, 49;4:955–63
- Lehr HA, Rochat C, Schaper C, Nobile A, Shanouda S, Vijgen S, Gauthier A, Obermann E, Leuba S, Schmidt M, C CR, Delaloye JF, Simiantonaki N, **Schaefer SC**: Mitotic figure counts are significantly overestimated in resection specimens of invasive breast carcinomas. *Mod Pathol*, 2013; 26(3):336–342
- Leu S, **Vassella E**, **Vajtai I**, **Marinoni I**: IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol.*, 15:469–79
- Aichler M, Elsner M, Ludyga N, Feuchtinger A, Zangen V, Maier SK, Balluff B, Schöne C, Hierber L, Braselmann H, Meding S, Rausser S, Zischka H, Aubele M, Schmitt M, Feith M, Hauck SM, Ueffing M, **Langer R**, Kuster B, Zitzelsberger H, Höfler H, Walch AK: The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jan 1; 19(1):50–61
- Mansi R, **Fleischmann A**, Mäcke HR, **Reubi JC**: Targeting GRPR in urological cancers – from basic research to clinical application. *Nature Rev. Urol*, 10(4):253–244
- Marinoni I**, **Kurrer AS**, **Vassella E**, **Dettmer M**, **Rudolph T**, Banz V, Hunger F, Pasquinelli S, Speel EJ, **Perren A**: Loss of DAXX and ATRX are Associated with Chromosome Instability and Reduced Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology*, 2013 Oct 19. Epub
- Martinelli S, Affentranger S, **Niggli V**: Ezrin/radixin/moesin proteins and flotillins cooperate to promote uropod formation in T cells. *Frontiers in Immunology* 4, 84
- Maskey D, Yousefi S, Schmid I, **Zlobec I**, **Perren A**, Friis R, Simon HU: ATG5 is induced by DNA-damaging agents and promotes mitotic catastrophe independent of autophagy. *Nat Commun*, 2013 Aug 15; 4:2130
- Mathis L, Affentranger S, **Niggli V**: Determinants of phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type I γ 90 uropod location in T-lymphocytes and its role in uropod formation. *PeerJ* 1, e131
- Moghadamrad S, **Montani M**, De Gottardi A: Reply to: Bile salt export pump expression: Can immunohistochemistry in isolation mislead? *Hepatology (Baltimore, Md.)*
- Moghadamrad S, **Montani M**, Weimann R, De Gottardi A: Cholestasis in a patient with gallstones and a normal gamma-glutamyl transferase. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57: 6. 2539–2541 Jun
- Montani M**, Hermanns T, Müntener M, Wild P, Sulser T, Kristiansen G: Multidrug resistance protein 4 (MRP4) expression in prostate cancer is associated with androgen signaling and decreases with tumor progression. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 462: 4. 437–443 Apr
- Obermann EC, **Zlobec I**: Prediction of outcome in patients with low-grade squamous intraepithelial lesions by fluorescence in situ hybridization analysis of human papillomavirus, TERC, and MYC. *Cancer Cytopathol*, 121;8:423–31
- Ott K, Blank S, Becker K, **Langer R**, Weichert W, Roth W, Sisc L, Stange A, Jäger D, Büchler M, Siewert JR, Lordick F: Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg*. 2013
- Pittet V, Swiss IBD Cohort Study Group (**Müller C**): Penetrating or stricturing diseases are the major determinants of time to first and repeat resection surgery in Crohn's disease. *Digestion*, 87(3):212–21
- Portmann S, Fahrner R, Lechleiter A, Keogh A, Overney S, Laemmle A, Mikami K, **Tschan MP**, Candinas D, Stroka D: Antitumor effect of SIRT1 inhibition in human HCC tumor models in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*, 12(4):499–508

- Reber R, **Banz Y**, Garamvölgyi E, **Perren A**, Novak U: Determination of the molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphomas using immunohistochemistry: a case series from the Inselspital, Bern, and a critical appraisal of this determination in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013 Apr 18;143
- Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, **Langer R**, Becker K, Höfler H, Siveke J, Bassermann F, Friess H, Schuhmacher C: Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10; 31(2):263–71
- **Reubi JC**, Schonbrunn A: Illuminating somatostatin analog action at neuroendocrine tumor receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 34(12):678–688
- Salm F, **Zlobec I**, **Schaefer SC**: RNA interference screening identifies a novel role for autocrine fibroblast growth factor signaling in neuroblastoma chemoresistance. *Oncogene*, 32;34:3944–53
- Schlapbach LJ, **Müller C**: Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis. *Intensive Care Med.*, Apr; 39(4):754–63
- Schmitz I, **Freigang S**: IL-21 restricts virus-driven Treg cell expansion in chronic LCMV infection. *PLoS Pathog*, 9:e1003362
- Schoepfer AM, IBD Cohort Study Group (**Müller C**): Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*, 108(11):1744–53
- Schwitalla S, Ziegler PK, Horst D, Becker V, Kerle I, Begus-Nährmann Y, Lechel A, Rudolph KL, **Langer R**, Slotta-Huspenina J, Bader FG, Prazeres da Costa O, Neurath MF, Meining A, Kirchner T, Greten FR: Loss of p53 in Enterocytes Generates an Inflammatory Microenvironment Enabling Invasion and Lymph Node Metastasis of Carcinogen-Induced Colorectal Tumors. *Cancer Cell*. 2013 Jan 14; 23(1):93–106
- Seiler R, Thalmann GN, Rotzer D, **Perren A**, **Fleischmann A**: CCND1/CyclinD1 status in metastasizing bladder cancer: a prognosticator and predictor of chemotherapeutic response. *Mod Pathol*, 2013 Jul 26
- Siebert U, Swiss IBD Cohort Study Group (**Müller C**): Predictors of temporary and permanent work disability in patients with inflammatory bowel disease: results of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Inflamm Bowel Dis.*, Mar–Apr; 19(4):847–55
- Slotta-Huspenina J, **Langer R**: A specific expression profile of heat-shock proteins and glucose-regulated proteins is associated with response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2013 Jul 23; 109(2):370–8.
- Sparr C, Purkayastha N, Yoshinari T, Seebach D, Maschauer S, Prante O, Hübner H, Gmeiner P, Kolesinska B, Cescato C, **Waser B**, **Reubi JC**: Synthese, Receptor Binding, in-vitro and in-vivo Stabilities and Bio-distribution of DOTA-Neurotensin(8–13) Derivatives Containing β -Amino-acid Residues – A lesson about the importance of animal experiments. *Chem Biodiversity*, 10(12):2101–2121
- Stutz E, Gautschi O, Fey MF, Gugger M, **Tschan MP**, Rothschild S: Crizotinib inhibits migration and expression of ID1 in MET-positive lung cancer cells: implications for MET-targeting in oncology. *Future Oncol*, 10(2):211–7
- Sulz MC, Swiss IBD Cohort Study Group (**Müller C**): Predictors for hospitalization and outpatient visits in patients with inflammatory bowel disease: results from the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Jul; 25(7):790–7
- Swarts DR, Scarpa A, Corbo V, Van Criekinge W, van Engeland M, Gatti G, Henfling ME, Papotti M, **Perren A**, Ramaekers FC, Speel EJ, Volante M: MEN1 Gene Mutation and Reduced Expression Are Associated with Poor Prognosis in Pulmonary Carcinoids. *J Clin Endocrinol Metab*
- Thelemann C, **Brasseit J**, **Mueller C**: Interferon- γ Induces Expression of MHC class II on Intestinal Epithelial cells and Protects Mice from Colitis. *PLoS One*, (in press)
- Triantafyllou M, Studer UE, Birkhäuser FD, **Fleischmann A**, Bains LJ, Petralia G, Christe A, Froehlich JM, Thoeny HC: Ultrasmall super-paramagnetic particles of iron oxide allow for the detection of metastases in normal sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and/or prostate cancer. *Eur J Cancer*, 49 / 616–24
- **Vajtai I**, **Hewer E**, Neuenschwander M, **Schäfer SC**, **Kappeler A**, Lukes A: Myoepithelioma of the cerebellopontine angle: a previously not documented benign salivary gland-type neoplasm within the cranium. *Clin Neuropathol*, 2013; 32(3):176–82
- **Weber B**, **Zysset D**, **Rihs S**, **Dickgreber N**, **Genitsch V**, **Saurer L**, **Mueller C**: TREM-1 deficiency can attenuate disease severity without affecting pathogen clearance. *PLOS Pathogen*, (in press)
- Zellweger T, **Zlobec I**: Estrogen receptor β expression and androgen receptor phosphorylation correlate with a poor clinical outcome in hormone-naive prostate cancer and are elevated in castration-resistant disease. *Endocr Relat Cancer*, 20;3:403–13
- **Zlobec I**, **Dawson H**, **Koelzer VH**, **Lugli A**: Intratumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients. *British Journal of Cancer*, doi: 10.1038/bjc.2013.797
- **Zlobec I**, **Kölzer VH**, **Dawson H**, **Perren A**, **Lugli A**: Next-generation tissue microarray (ngTMA) increases the quality of biomarker studies: an example using CD3, CD8, and CD45RO in the tumor microenvironment of six different solid tumor types. *Journal of Translational Medicine*, 11:104
- **Zlobec I**, **Dawson H**, **Koelzer VH**, **Borner M**, **Lugli A**: Intratumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients. *Br J Cancer*, Epub ahead of print
- **Zlobec I**, **Koelzer VH**, **Dawson H**, **Perren A**, **Lugli A**: Next-generation tissue microarray (ngTMA) increases the quality of biomarker studies: an example using CD3, CD8, and CD45RO in the tumor microenvironment of six different solid tumor types. *J Transl Med*, 11;1:104

3.2 Abstracts

- **Berezowska S**, **Langer R**: Initiation of a tumor tissue-bank in Malawi. *Virchows Arch*, 463:105
- **Dawson H**, **Zlobec I**, **Kölzer VH**, **Karamitopoulou E**, **Lugli A**: Expression pattern of TrkB in colorectal cancer supports anoikis-resistance as a survival mechanism for tumor budding cells. *Virchows Archive*, 463(2):107
- **Dawson H**, **Economou M**, **Hammer C**, **Lugli A**, **Zlobec I**: Pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG. *Modern Pathology*, 26:148A
- **Dawson H**, **Koelzer VH**, **Zlobec I**, **Lugli A**: Intratumoral budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastasis in colon and rectal cancer patients. *Der Pathologe*, 34;6:602
- **Dawson H**, **Koelzer VH**, **Zlobec I**, **Lugli A**: Intratumoral Budding (ITB) in Pre-Operative Biopsies: A Strong Indicator of Lymph Node Positivity in Colon and Rectal Cancer Patients. *Lab Invest*, 93:148A–148A
- **Dawson H**, **Helbling M**, **Karamitopoulou E**, **Koelzer VH**, **Lugli A**, **Zlobec I**: Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Der Pathologe*, 34;6:591
- **Dawson H**, **Koelzer VH**, **Karamitopoulou E**, **Lugli A**, **Zlobec I**: TrkB expression in colorectal cancers highlights anoikis-resistance as a possible survival mechanism of tumor budding (EMT-like) cells. *Der Pathologe*, 34;6:602
- **Feller S**, **Zlobec I**, **Schaefer SC**: Immunohistochemistry Helps To Discriminate between Symplastic Leiomyoma and Leiomyosarcoma of the Uterus. *Lab Invest*, 93:274A–274A
- **Feller S**, **Zlobec I**, **Schaefer SC**: Immunohistochemistry Helps To Discriminate between Symplastic Leiomyoma and Leiomyosarcoma of the Uterus. *Mod Pathol*, 26:274A–274A
- **Fleischmann A**, **Zlobec I**: Prostate Cancer Cells with TMPRSS2-ERG Gene Fusion or ERG Overexpression Are Not Selected in the Metastatic Process. *Lab Invest*, 93:210A–211A
- **Fleischmann A**, **Zlobec I**: Prostate Cancer Cells with TMPRSS2-ERG Gene Fusion or ERG Overexpression Are Not Selected in the Metastatic Process. *Mod Pathol*, 26:210A–211A

- **Fleischmann A, Zlobec I:** TMPRSS2-ERG gene fusion: frequency and prognostic significance in prostate cancer patients with positive lymph node. *J Urol*, 189;4:E84–85
- Galli S, **Schuerch C, Zlobec I, Perren A, Banz Y:** Analysis of CD47 expression in acute myeloid leukemia in a bone marrow tissue microarray. *Der Pathologe*, 34;6:608
- **Genitsch V, Zlobec I, Fleischmann A:** MUC1 in lymph node metastases independently predicts survival in advanced prostate cancer patients. *Virchows Archiv*, 463;2:346–346
- **Genitsch V, Zlobec I, Fleischmann A:** MUC1 in lymph node metastases predicts survival in advanced prostate cancer. *Der Pathologe*, 34;6:596
- **Karamitopoulou E, Zlobec I, Perren A, Lugli A:** Increased tumor-budding/CD8+lymphocytes ratio is associated with metastasis and venous invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Virchows Archive*, 463(2):106
- **Karamitopoulou E, Zlobec I, Gloor B, Kondi-Pafiti A, Lugli A, Perren A:** Loss of Raf-1 Kinase Inhibitor Protein (RKIP) promotes Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) and correlates with aggressive phenotype in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) *Virchows Archive*, 462(2):139
- **Karamitopoulou Em Lugli A, Perren A, Zlobec I:** Decreased CD8+ lymphocytes/tumor budding ratio is associated with metastasis and venous invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Der Pathologe*, 34;6:601
- **Karamitopoulou E, Zlobec I, Lugli A,** Loss of PTEN expression in tumor microenvironment correlates with aggressive behaviour and detects synergistic roles of tumor and stromal cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC). *Virchows Archiv*, 463;2:290–291
- **Karamitopoulou E, Zlobec I, Lugli A, Perren A:** PTEN Loss in the Neoplastic Stroma of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Is a Strong Predictor of Distant Metastasis. *Gastroenterology*, 144;5:S868–S868
- **Koelzer VH, Zlobec I, Dawson H, Lugli A:** CD8/CD45RO T-cell infiltration in pre-operative biopsies of colorectal cancer predicts histopathologic features of the matched resection specimen and survival outcome. *Der Pathologe*, 34;6:603
- **Koelzer VH, Dawson H, Karamitopoulou E, Lugli A, Zlobec I:** Loss of RKIP Expression in Colorectal Cancer Is Associated with Activation of the NF-kappa B Signaling Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Lab Invest*, 93:161A–161A
- **Koelzer VH, Dawson H, Karamitopoulou E, Lugli A, Zlobec I:** Loss of RKIP Expression in Colorectal Cancer Is Associated with Activation of the NF-kappa B Signaling Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Mod Pathol*, 26:161A-161A
- **Koelzer VH, Canonica K, Dawson E, Karamitopoulou E, Lugli A, Zlobec I:** Stromal macrophages closely interact with infiltrating tumor cells in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Der Pathologe*, 34;6:604
- **Koelzer VH, Zlobec I, Dawson H, Lugli A:** The CD8/CD45RO immunoscore in biopsy specimens of colorectal cancer predicts histopathologic features of the matched resection specimen and survival outcome. *Virchows Archiv*, 463;2:139-139
- **Kölzer VH, Dawson H, Karamitopoulou E, Lugli A, Zlobec I:** Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Modern Pathology*, 26:161A
- **Trippel M, Pfaltz K, Zlobec I, Tapia C:** Tumor Budding Is Significantly Associated with Lymph Node Metastasis in Invasive Ductal Breast Cancer. *Lab Invest*, 93:72A–72A
- **Trippel M, Pfaltz K, Zlobec I, Tapia C:** Tumor Budding Is Significantly Associated with Lymph Node Metastasis in Invasive Ductal Breast Cancer. *Mod Pathol*, 26:72A-72A
- **Zlobec I, Helbling M, Karamitopoulou E, Dawson H, Koelzer VH, Lugli A:** CpG promoter hypermethylation of CTNNB1 (B-catenin) and TWIST2 promote a high-grade tumor budding phenotype in colorectal cancer. *Der Pathologe*, 34;6:603

- **Zlobec I, Helbling M, Dawson H, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Lugli A:** Hypermethylation of ZEB2 represents a novel mechanism of colorectal cancer progression and is a highly unfavourable prognostic factor in KRAS wild-type tumors. *Virchows Archiv*, 463;2:139–139
- **Zlobec I, Helbling M, Dawson H, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Lugli A:** Investigation of IL23 (p19, p40) and IL23R highlights nuclear IL23p19 expression as a marker of indolent tumor features and favorable outcome in colorectal cancer patients. *Virchows Archiv*, 463;2:139–140
- **Zlobec I, Koelzer VH, Dawson H, Perren A, Lugli A:** Next-generation tissue microarray (ngTMA) strengthens pathology biomarker research: An exemplary study of the tumor microenvironment using CD3, CD8, and CD45RO in six different solid tumor types. *Virchows Archiv*, 463;2:108–108
- **Zlobec I, Helbling M, Dawson H, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Lugli A:** ZEB2 CpG promoter methylation in colorectal cancer is associated with lymph node metastases and invasion in KRAS wild-type patients. *Der Pathologe*, 34;6:592

3.3 Case reports

- Moghaddam N, **Langer R,** Ross S, Nielsen E, Lösch S: Multiple osteosclerotic lesions in an Iron Age skull from Switzerland (320–250 BC) – an unusual case. *Swiss Med Wkly*. 2013 Jul 29;143:w13819
- Roumy A, de Leval L, Niclauss L, **Schaefer SC,** Kurtin P, Dogan A, von Segesser LK, Ruchat P: Localized amyloid light-chain amyloidosis and extramedullary plasmacytoma of the mitral valve. *Ann Thorac Surg*, 2013;95(5):1782–4
- Runge T, **Blank A, Schäfer SC,** Candinas D, Gloor B, Angst E: A retroperitoneal bronchogenic cyst mimicking a pancreatic or adrenal mass. *Case Rep Gastroenterol*, 2013 Oct 5;7(3):428–32
- Sajjadi K, **Tapia C:** Paraneoplastisches Syndrom, NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bei reifem Teratom. *Frauenheilkunde aktuell*, 22 (4): 34–36
- Thommen F, **Hewer E, Schäfer SC, Vassella E, Kappeler A, Vajtai I:** Rosette-forming glioneuronal tumor of the cerebellum in statu nascendi: an incidentally detected diminutive example indicates derivation from the internal granule cell layer. *Clin Neuropathol*, Epub ahead of print

3.4 Reviews

- Ascierto PA, **Lugli A:** The additional facet of immunoscore: immunoprofiling as a possible predictive tool for cancer treatment. *Journal of Translational Medicine*, 11:54
- **Freigang S:** Transport and uptake of immunogenic lipids. *Mol Immunol*, 55:179–81
- **Hewer E, Genitsch V, Schäfer SC, Vajtai I:** Cytokeratin-positive epithelioid gastrointestinal stromal tumor of the stomach – A comment on «Gastric undifferentiated carcinoma with diffuse c-kit overexpression and focal neuroendocrine differentiation». *Pathol Res Pract.*, 2013;209(7):467–8
- **Kölzer VH, Lugli A:** T-cell infiltrates and tumor budding: promising prognostic factors in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Future Medicine Colorectal Cancer*, 2(3):1–4
- **Lugli A:** Standortbestimmung in der Pathologie des Kolorektalarzinoms. *Histopathologische, immunohistochemische und molekulare Aspekte. Schweizerische Zeitschrift für Onkologie*, 1/2013:1–9
- **Thies S, Langer R:** Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol*. 2013 Oct 7
- **Zlobec I:** Novel biomarkers for the prediction of metastasis in colorectal cancer. *Expert Opin Med Diagn*, 7;2:137–46

4 Vorträge

Berezowska Sabina

- 01.09.13, Initiation of a tumor tissue-bank in Malawi, 25. European Congress of Pathology, Lissabon, Portugal

Brigger Daniel

- 30.01.13, A WIPI-dependent autophagy pathway operating in neutrophil differentiation of acute myeloid leukemia cells, GCB Students' Symposium 2013, Bern, CH, GCB graduate school

Dickgreber Nina

- 18.03.13, Altered responses of CD8 $\alpha\alpha$ TCR β intestinal intraepithelial lymphocytes during chronic intestinal inflammation, WIRM VII, Davos

Freigang Stefan

- 10.10.13, Molecular mechanisms of chronic vascular inflammation Global Health Institute, EPFL, Lausanne, Prof. N. Harris
- 17.11.13, A novel pathway of inflammasome-independent IL-1 α and vascular inflammation, Annual Meeting American Heart Association (AHA), Dallas, Prof. G. Randolph, Kongressveranstalter

Haimovici Aladin

- 08.05.13, The myeloid transcription factor PU.1 and the DISC, International Summer School, Jongny, CH, Prof. H.U. Simon
- 31.05.13, Microtubule-associated protein 1S (MAP1S) is a novel PU.1 transcriptional target in neutrophil differentiation of APL cells, Jahresversammlung Schweizerische Gesellschaft fuer Hämatologie, Basel, Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH)

Krebs Philippe

- 13.02.2013, Cross-talk of innate and adaptive immunity in sterile and infectious conditions, CHUV
- 17.04.–19.04.2013, Annual Meeting Swiss Society of Allergology and Immunology SSAI 2013, Workshop Chair, Bern

Langer Rupert

- 06.06.13, Tumor regression grading in gastrointestinal carcinomas Colloquium Gastroenterologie, Neuchatel
- 29.08.13, Adenocarcinomas slightly above, slightly below and within the gastroesophageal junction: what are their specific sites of origin, and how can we tell, 12th OESO World Congress – Cancers of the esophagus, Paris
- 29.08.13, What should the pathologist report in the resected specimen?, 12th OESO World Congress – Cancers of the esophagus, Paris

Lugli Alessandro

- 23.01.13, Fundamentals in inflammation, Swiss Eye Week, Swiss Society of Ophthalmology, Biel, Switzerland, PD Dr. I. Shipper, MD
- 14.03.13, Aussagekraft der Magenbiopsie, Interdisziplinäre Viszerale Chirurgie und Medizin, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Bern, Switzerland, Prof. D. Candinas, MD; Prof. A. Macpherson, MD
- 25.04.13, Next generation Tissue Microarray, SILAMED 2013, Sysmex, Roche, Sarstedt, Horgen, Switzerland, A. Gehrig
- 17.07.13, Gastrointestinal tumors and immune-related tumor micro-environment biomarkers, Frontiers in Translational Medicine, Summer University CEU San Pablo, Madrid, Spain, Prof. F. Vidal-Vanaclocha, MD
- 15.08.13, Was kann der Pathologe dem Kliniker mitteilen?, Interdisziplinäre Viszerale Chirurgie und Medizin, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Bern, Switzerland, Prof. D. Candinas, MD; Prof. A. Macpherson, MD
- 01.09.13, Digital integrated TMA for research, Digital Pathology Symposium, European Society of Pathology, Lisbon, Portugal, Dr. B. Molnar, MD

- 02.09.13, Raiders of the Ultimate Morphological Biomarkers, What's hot in digestive disease pathology?, European Society of Pathology, Lisbon, Portugal, Prof. F. Carneiro, MD
- 12.09.13, Complex Rectal Cancer: the view of the pathologist, Annual Meeting of the SSG, Swiss Society of Gastroenterology, Basel, Switzerland, Prof. L. Degen, MD
- 14.10.13, Histological diagnosis and molecular pathology of colorectal polyps, UEG Week, United European Gastroenterology, Berlin, Germany, Prof. J. Atherton, MD
- 16.10.13, What's new in lower GI pathology?, UEG Week, United European Gastroenterology, Berlin, Germany, Prof. J. Atherton, MD

Müller Christoph

- 03.04.–05.04.2013, Chair, Wolfsberg Meeting, Ermatingen
- 17.04.–19.04.2013, Organisator, Annual Meeting Swiss Society of Allergology and Immunology SSAI, Bern
- 17.04.–19.04.2013, Chair, Annual Meeting Swiss Society of Allergology and Immunology SSAI, Bern
- 17.07.–20.07.2013, Altered Responses of CD8 $\alpha\alpha$ + TCR β + Intestinal Intraepithelial Lymphocytes During Chronic Intestinal Inflammation, International Congress of Mucosal Immunology, Vancouver Canada

Niggli Verena

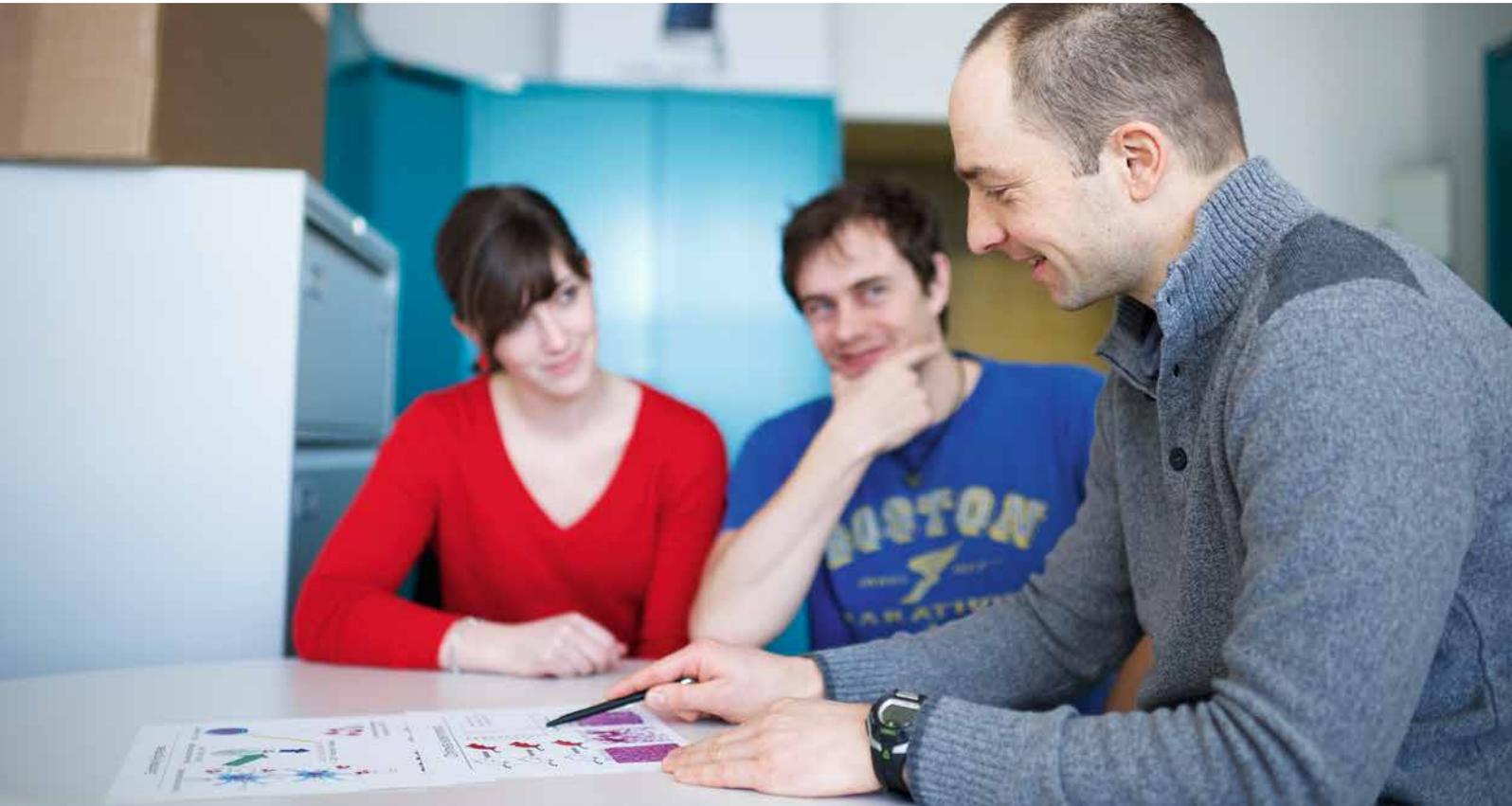
- 29.01.13, Cytomeet, Bern, V. Niggli, Organizer
- 20.01.–25.01.2013, Uropod formation in chemokine-stimulated T-cells, Gordon Research Conference on «Directed cell Migration», Galveston, Texas, Prof. P. Friedl, Organizer

Perren Aurel

- 18.01.13, Neuroendocrine Tumours 4th Meeting (NET), Institut für Pathologie, Bern, Ipsen
- 21.02.13, Der Pathologe auf Primärtumorsuche, Vortrag Onkologie, Inselspital, Bern, Prof. M. Fey
- 18.04.13, Highlights and perspectives in NEN, 12th Swiss Course on Cancer Surgery, Spitalzentrum Biel, Biel, Prof. M. Zuber
- 04.05.13, Are they all different?, SAMO Interdisciplinary Workshop on Esophageal, Rectal and Neuroendocrine Tumors, Luzern, A. Hiltbrunner
- 23.05.–25.05.2013, Sporadic and familial neuroendocrine tumors of the pancreas, 97. Jahrestagung DGP, Heidelberg, Prof. Schirmacher
- 24.05.13, Moderation Hepatopankreatobiliäre Pathologie-experimentell, 97. Jahrestagung DGP, Heidelberg, Prof. Schirmacher
- 20.06.13, How to anonymize DNA?, 4. Symposium SCTO (Swiss clinical trial organisation), HUG, Genf, Dr. A. Magnin
- 26.06.–29.06.2013, Pancreatic endocrine tumors: the genetic approach to their diversity, 45th Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Zürich, Prof. R. Graf
- 07.11.13, Workshop Endocrine Pathology, 97. Jahrestagung SGPath/SSPath/ÖGP, Baden, Prof. Singer
- 25.11.13, Weiterbildung Tumorbanken in HFG, für Ethikkommission, KEK, Bern, Dr. Schubiger

Reubi Jean Claude

- 17.01.13, Incretin receptors in NET, NET Meeting, Institute of Pathology Bern, CH
- 06.03.13, G-protein coupled receptors in NET: Incretin receptors as new members, 10th Annual Conference of the ENETS, Barcelona, Spain
- 04.10.13, Novel G-protein coupled receptor candidates in NETs, 6th Annual NANETS Neuroendocrine Tumor Symposium, Charleston, USA
- 19.10.13, 3 Abstracts, «EANM Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine» Lyon, France



Gruppe Krebs: Besprechung von Forschungsergebnissen.

Saurer Leslie

- 17.04.–19.04.2013, Mice deficient in TREM-1 exhibit attenuated disease but no defect in microbial control in distinct models of inflammation and infection, Annual Meeting Swiss Society of Allergology and Immunology SSAI, Bern

Schäfer Stephan

- 07.11.13, Gene mutation profiling of adenosquamous carcinoma of the lung, Jahrestagung der schweizerischen Gesellschaft für Pathologie, Baden (CH)

Tschan Mario

- 08.05.13, Transcriptional Regulation of Autophagy Pathways in Acute Myeloid Leukemia, International Summer School, Jongny, CH, Prof. H.U. Simon
- 17.05.13, Transcriptional and post-transcriptional regulation of autophagy in acute myeloid leukemia, Fortbildungsreihe des Instituts, Institut für Molekularbiologie, LaJolla, CA, Prof. B.E. Torbett
- 24.05.13, Deregulated Autophagy Gene Expression Contributes to the Differentiation Block in Acute Myeloid Leukemia, Fortbildungsreihe des Instituts, UCSD, Moor Cancer Center, LaJolla, CA, Prof. D.E. Zhang
- 24.05.13, Cytoprotective Autophagy in Resistance Mechanisms Towards Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment, Seminar, Celgene, LaJolla, CA, Celgene
- 20.09.13, Transcriptional and post-transcriptional regulation of autophagy in acute myeloid leukemia, Seminar, Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, CH, Prof. M. Molinari
- 02.11.13, PU.1-regulated survival pathways in neutrophil differentiation of APL, Fortbildungsreihe des Instituts, University of Ferrara, Ferrara, Italien, Prof. S. Capitani
- 18.11.13, Autophagy in APL pathology, Seminar, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italien, Prof. E. Garattini

Vassella Eric

- 25.04.13, «Cytology and molecular pathology in diagnostics and research», Minisymposium in framework of the special interest course «Biochemical Pharmacology», University of Konstanz, Konstanz, D
- 02.11.13, MicroRNAs implicated in the regulation of NF- κ B activity in glioma tumours, MicroRNAs Meeting, Cambridge UK

Wampfler Julian

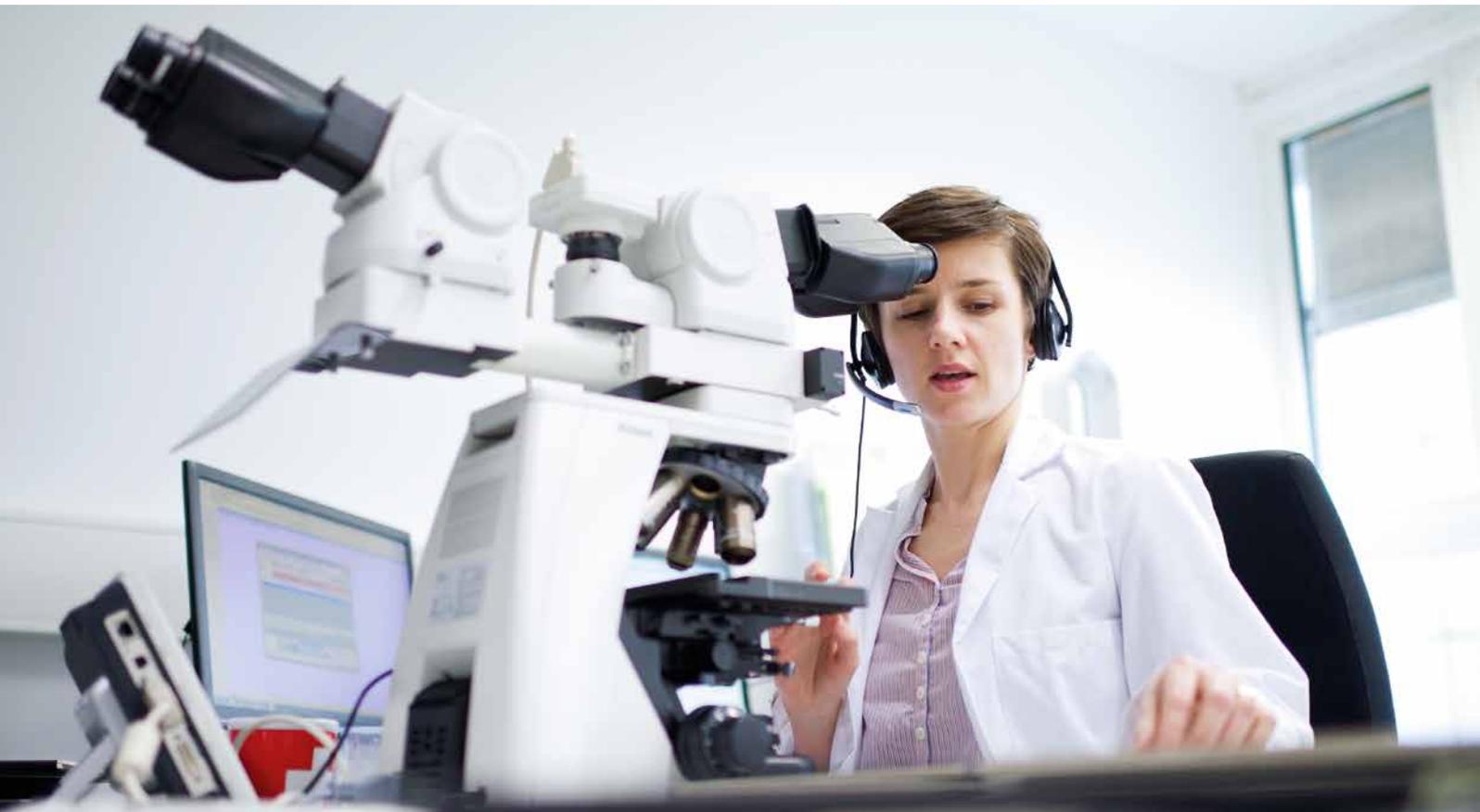
- 08.05.13, Novel function for Dicer1 in APL cells differentiation and AML pathophysiology, International Summer School, Jongny, CH, Prof. H.U. Simon
- 31.05.13, New function for Dicer1 in APL differentiation, Jahresversammlung Schweizerische Gesellschaft fuer Hämatologie, Basel, Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH)

Zlobec Inti

- 31.05.2013, Profiling a serial killer: colorectal cancer, Symposium Sherlock Holmes und die Suche nach der Wahrheit, Swiss Histotech Society
- 23.10.2013, Translational Research Unit and next-generation Tissue Microarray Facility (ngTMA), Wednesday Lecture Series, Institute of Pathology, University of Turku, Finland

Zysset Daniel

- 18.03.13, Mice deficient in TREM-1 exhibit attenuated disease but no defect in microbial control in distinct models of inflammation and infection, WIRM VII, Davos



Diagnosediktat einer Oberärztin.



Zellkultur in der Sterilbank.

5 Drittmittel

Berezowska Sabina

- Monika Kutzner Stiftung, 09.10.12–31.12.14, EUR 21'900, Nebengesuchsteller R. Langer, Pathologie

Fey Martin F.

- SNF, 02.01.10–31.12.13, CHF 375'000, Verlängerung bis 09.2013, Nebengesuchsteller Mario P. Tschan, Pathologie

Fleischmann Achim

- Thurgauische Krebsliga, CHF 53'000

Krebs Philippe

- SNF, 01.09.12–31.08.15, CHF 377'366
- SNF, 01.09.13–31.08.14, CHF 54'000

Langer Rupert

- Schweizerische Krebsliga, September 13–September 15, CHF 236'000, The impact of autophagy on biology and chemoresistance of esophageal adenocarcinomas, Nebengesuchsteller Mario P. Tschan, Pathologie

Lugli Alessandro

- Oncosuisse, 01.01.14–31.12.15, CHF 233'700, Nebengesuchsteller V. Kölzer
- SNF, 01.10.11–30.09.14, CHF 216'000, Nebengesuchsteller I. Zlobec, Pathologie; G. Iezzi, Zentrum für Lehre und Forschung, Basel; L. Terracciano, Pathologie

Mager Lukas

- Ingelheim Fonds, 01.05.12–30.04.14, EUR 60'000

Müller Christoph

- SNF, 310030_138392/1 01.11.2011–31.10.2014
- SNF (Sinergia), 136286, 01.12.2011–30.11.2014 (Nebengesuchsteller)
- SNF (SIBDCS), 33CS30_134274/1, 01.04.2011–31.03.2014 (Nebengesuchsteller)
- SNF (small nested project), 33CS30_134274/1, 01.11.2011–31.03.2014 (Nebengesuchsteller)
- Bernische Krebsliga, 01.10.2013–30.09.2015 (Nebengesuchsteller)

Niggli Verena

- SNF, 01.05.10–30.04.13, CHF 238'920

Perren Aurel

- GLP1-R-Expression, 01.04.11–31.03.50, CHF 40'000
- SNF DAXX, 01.12.12–30.11.15, CHF 367'573

Saurer Leslie

- Bernische Krebsliga, 01.10.13–30.09.15, CHF 45'000, Nebengesuchsteller C. Müller, Pathologie
- SNF (small nested project), 01.11.11–31.03.14, CHF 40'000, Nebengesuchsteller C. Müller, Pathologie

Schmitt Anja

- Bernische Krebsliga, 01.10.2012–01.10.14, CHF 76'000

Tschan Mario

- Klinische Experimentelle Tumorforschung, 02.01.10–05.01.12, CHF 183'000, Verlängerung bis September 2014
- SNF, 01.01.13–31.12.15, CHF 390'000

Vassella Eric

- Krebsforschung, 01.02.12–31.01.15, CHF 204'400, Nebengesuchsteller Mathias Gugger, Pathologie
- SNF, 01.04.12–31.03.15, CHF 290'066, Nebengesuchsteller Istvan Vajtai, Pathologie

Wampfler Julian

- SNF Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), 09.01.11–09.01.14, CHF 180'000, Nebengesuchsteller Mario P. Tschan, Pathologie

Zlobec Inti

- Bernische Krebsliga, 01.10.11–30.09.13, CHF 100'000, Nebengesuchsteller A. Lugli, E. Diamantis, D. Kassahn
- Krebsliga Hypoxie, 01.12.12–30.11.14, CHF 76'000
- Novartis Stiftung, 01.10.11–30.09.13, CHF 55'700, Nebengesuchsteller A. Lugli, E. Diamantis, D. Kassahn
- Stiftung für klinisch-experimentelle Tumorforschung Bern, 01.11.13–31.10.14, CHF 53'226, Nebengesuchsteller E. Vassella

6 Preise, Ernennungen, Auszeichnungen

Dawson Heather

- 12.06.13, Preis für bestes Poster der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie, Jubiläumskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie, Bern, siehe unter www.sgc-ssc.ch

Freigang Stefan

- 16.03.13, Poster Prize of WIRM VII, World Immune Regulation Meeting (WIRM VII), Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos

7 Patente

PD Dr. I. Zlobec

- 17.04.13, Nr.: 647470, ngtma, Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum

PD Dr. I. Zlobec

- 27.11.13, registration no. 1 182 052, ngtma, World Intellectual Property Organization

>>> Lehre

PD Dr. R. Langer

Die Studierenden der Humanmedizin werden während ihrer gesamten klinischen Ausbildung vom 3. bis zum 6. Studienjahr vom Fach Pathologie begleitet. Sie erhalten in dieser Zeit in Vorlesungen, Makroskopie- und Mikroskopiekursen sowie wöchentlichen Falldemonstrationen einen mehrjährigen strukturierten Unterricht, der die Kenntnisse und das Verständnis für Mechanismen, Zusammenhänge und Morphologie von Erkrankungen vermittelt. In den Kursen werden hierbei makroskopische Präparate aus unserer umfassenden Sammlung zum «Begreifen» der morphologischen Veränderungen als Lehrmittel eingesetzt. Zudem können die Studierenden neben den klassischen mikroskopischen Schnittpräparaten nun schon im zweiten Jahr auch auf den «virtuellen histologischen Schnittkasten» zurückgreifen, der nach seiner erfolgreichen Premiere im letzten Jahr unter Mithilfe von Herrn Dr. Woermann, Anatomisches Institut, noch weiter entwickelt wurde.



Mikroskopie



Falldemonstration

Im 3. Studienjahr (Einführungskurs 1) lernen die Studierenden die Grundlagen der Allgemeinen Pathologie. Dies geschieht zum einen eingebettet in interdisziplinäre Vorlesungsveranstaltungen, die spezielle Themenblöcke behandeln, zum anderen im Fachpraktikum Pathologie, wo unterstützt durch die Histologie die Grundmechanismen der Pathologie und entsprechenden wesentlichen morphologischen Veränderungen behandelt werden.

Im 4. Studienjahr (Einführungskurs 2) und im 5. Studienjahr (Schlusskurs 1) lernen die Studierenden, ihr Wissen auf die spezielle, organbezogene Pathologie anzuwenden. Hierbei wird ein Curriculum durchlaufen, das sämtliche Organsysteme und ihre wichtigsten Erkrankungen abdeckt. Es besteht aus theoretischen Vorlesungen und praktischen Kursen, in denen die Studierenden sich mittels Makroskopie und Mikroskopie vertiefende Kenntnisse aktiv erarbeiten. Ergänzt wird das Curriculum durch die wöchentlichen Autopsiedemonstrationen, in denen die aktive Erarbeitung pathophysiologischer Zusammenhänge und Sequenzen verschiedenster Krankheiten im Vordergrund steht, die anhand aktueller Fallbeispiele diskutiert werden.

Im 6. Studienjahr fand 2013 zum letzten Mal das Pathologie-Repetitorium im Schlusskurs 2 statt. Im neu reformierten Schlusskurs 2 wird die Pathologie als fachübergreifende Disziplin an mehreren interdisziplinären Vorlesungen beteiligt sein, jedoch auch eigene Schwerpunkte, wie die «Klinische Pathologische Konferenz», die nun neu fest im Stundenplan verankert ist, betreuen.

Zuletzt bieten wir Studierenden, die ihre Kenntnisse im Fach Pathologie vertiefen wollen oder sich für eine spätere Fachausbildung in diesem Fach interessieren, die Möglichkeit eines 2-monatigen Einsatzes im Rahmen des Wahlstudienjahrs an. Seit diesem Jahr durchlaufen die Wahlstudierenden in einem strukturierten Curriculum alle Tätigkeitsgebiete der Pathologie einschliesslich der Autopsie, der makroskopischen und histologischen Histologie und der Zytologie, aber auch der Molekularpathologie.

Ein weiterer Einsatz der Pathologie im universitären Lehrbetrieb bestand, wie die Jahre zuvor, in Vorlesungen und Kursen für die Studenten der Zahnmedizin und der Humanbiologie.

Montagsseminare 2013

	Titel	ReferentIn
14.01.	Diagnostic, prognostic and predictive value of recurrent structural genetic aberrations in diffuse large B-cell lymphoma	Prof. A. Tzankov, Institut für Pathologie Universität Basel
21.01.	Molecular alterations and neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer: Perspectives of new therapeutic options?	Prof. Gisela Keller, TU München
28.01.	HPV-Rolle beim Oropharynxkarzinom	PD Dr. Roland Giger, HNO Klinik, Inselspital
11.02.	In vitro meets in vivo diagnostic – Schnittstellen und Synergien von Radiologie und Pathologie	PD Dr. Stephan Puig, Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital Bern
18.02.	Mucosal-Associated Invariant T cells: an evolutionarily conserved subset with antimicrobial activity	Prof. Olivier Lantz, Institut Curie, Paris
25.02.	Immunoscore and Malignant Melanoma	Prof. P. Ascierto, MD, National Cancer Institute, Italy
11.03.	Impact of stromal cells on lymphoid organ development	Prof. Burkhard Ludewig, Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St.Gallen
25.03.	MicroRNAs in thyroid carcinomas	Dr. Matthias Dettmer, Institut für Pathologie, Universität Bern
15.04.	Molecular diagnostics and research in soft tissue tumors	PD Katja Specht, TU München
29.04.	Cytokine Control of the Development of the Mononuclear Phagocyte System	Melanie Greter, PhD, Universität Zürich
28.05.	Tumor microenvironment in solid tumors	Prof. Fernando Vidal-Vanaclocha, Institute of Applied Molecular Medicine (IMMA), CEU-San Pablo University, Madrid
17.06.	Practice of Breast Pathology in 21st Century	Prof. A. Sahin, MD, Anderson Cancer Center
16.09.	Role of Autophagy in Response to Cancer Therapy	Dr. Sharon McKenna, Cork Cancer Research Center, Ireland
23.09.	TP53INP1 and cell death in early steps of pancreatic cancer with comments on the PaCaOMICS project on chemotherapy against pancreatic cancer	Dr. Nelson Dusetti, INSERM U1068, Marseille
30.09.	Stem cells and colorectal cancer	PD Dr. med. Timo Gaiser Leiter Molekularpathologie Pathologisches Institut Universitätsmedizin Mannheim
14.10.	Driver or Passenger – Understanding Predictive Biomarkers in Cancer	Dr. Jochen Lennerz, Universität Ulm
21.10.	Stellenwert der FISH in der molekularpathologischen Diagnostik von Lungenkarzinomen	PD Dr. H.-U. Schildhaus, Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Köln
28.10.	CCL2 neutralization treatment in metastatic breast cancer	Tobias Junt, PhD, Novartis Institute of Biomedical Research in Basel
11.11.	Molecular Pathology of Colorectal Polyps	Dr. T. Rau, Institute of Pathology, University of Erlangen
18.11.	Interleukin-17-mediated Host Defense against Fungal Infection	Frau Salomé Leibundgut, SNF Assistant Professor, ETH Zürich
25.11.	Molecular classification of colorectal cancer	Prof. Ian Tomlinson, Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford
09.12.	Phenotype and genotype of diffuse large B-cell lymphoma	Prof. Stephan Dirnhofer, Institut für Pathologie, Universität Basel
16.12.	Molecular Pathology of Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Prof. Luigi Terracciano, Institut für Pathologie, Universität Basel

>>> Im Fokus

Next-Generation Sequencing in der molekularpathologischen Diagnostik und translationalen Forschung

Die personalisierte Medizin ermöglicht eine auf den Krebspatienten massgeschneiderte Therapie. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie erlaubt sie ein gezieltes Abschalten bestimmter Signalübertragungswege, die spezifisch in Tumoren aktiviert sind. Tumorzellen sind von diesen Signalübertragungswegen abhängig und gehen während der Behandlung zugrunde, während gesunde Zellen in ihrer Funktion kaum beeinträchtigt sind. Der Vorteil einer solchen Therapie sind in der Regel geringe Nebenwirkungen.

Patienten, die für eine solche Therapie zugänglich sind, müssen eine spezifische molekularbiologische Konstellation aufweisen. Zum Beispiel sind nur solche Lungenkarzinompatienten für eine «first line»-Therapie mit den Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Gefitinib/Erlotinib zugänglich, die im Tumor eine spezifische Mutation im EGFR-Rezeptortyrosinkinase-Gen aufweisen. In der Molekularpathologie werden solche Mutationen nachgewiesen, indem bestimmte Abschnitte der DNA mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert werden und anschliessend deren Basenabfolge mittels Sanger-Sequenzierung bestimmt wird. Für eine optimale Wahl der Therapie des Patienten ist die Sequenzierung einer grösseren Anzahl an Genen erforderlich, was mit der herkömmlichen Sanger-Methode kaum mehr zu bewältigen ist. Zudem würden die Kosten für eine solche Analyse mittels der Sanger-Sequenzierung ins Unermessliche steigen.

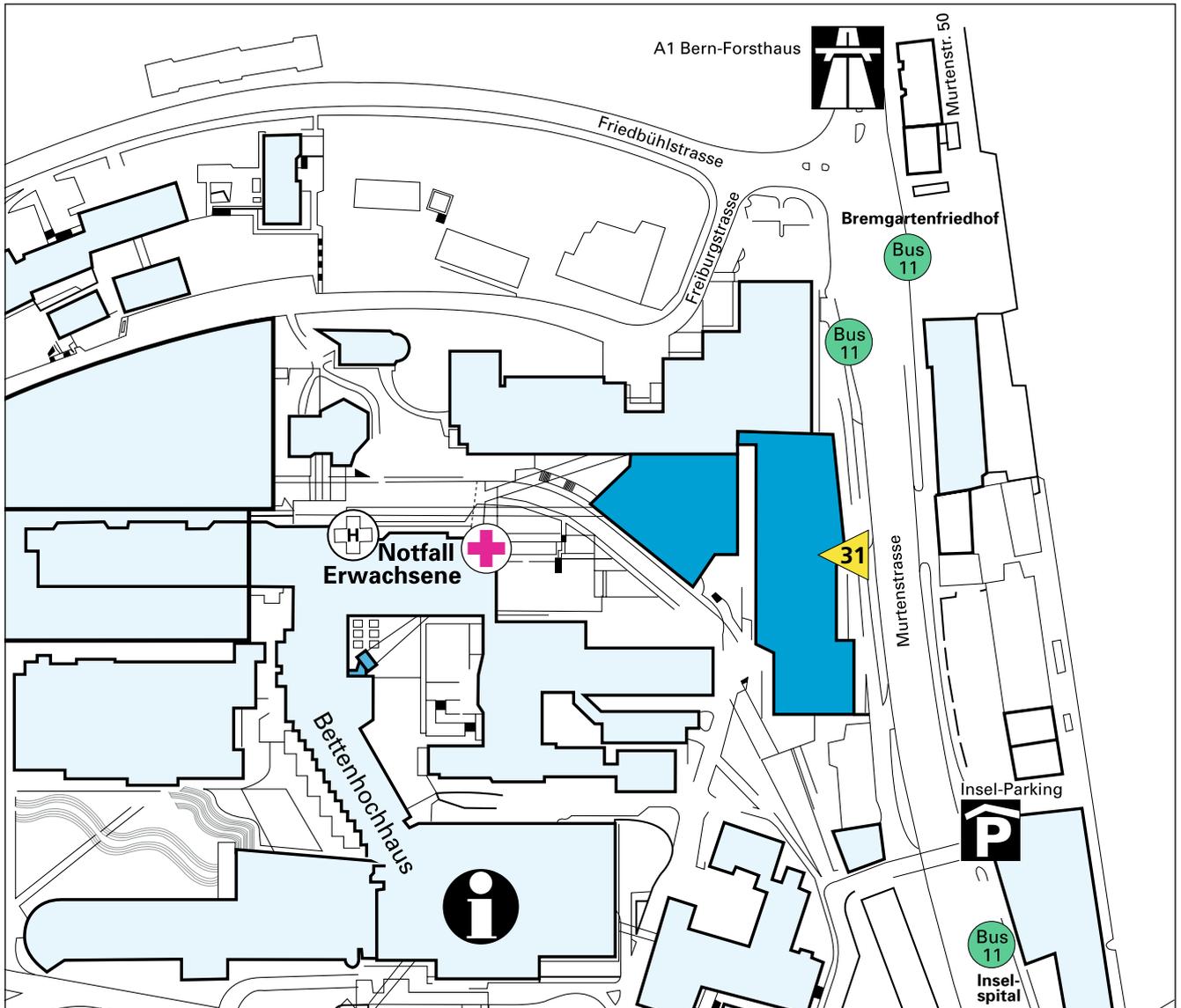
Um eine grössere Anzahl an Genen kostengünstig zu analysieren, haben wir eine neuartige Methode, Next-Generation Sequencing (NGS), in unserem Molekularpathologie-Labor etabliert. Diese Methode erlaubt es, Hunderte von Genen gleichzeitig mittels PCR zu amplifizieren und die Produkte anschliessend zu sequenzieren. Letzterer Schritt erfolgt auf einem Chip, welcher je nach Grösse Platz für einige Millionen Sequenzierreaktionen bietet. Bei dem bei uns verwendeten System (Ion Torrent PGM) erfolgt der Sequenz-Nachweis mittels Nachweis eines Wasserstoffions, welches beim Einbau eines Nukleotids freigesetzt wird. Das Nachweisverfahren (Semi-Conductive Sequencing) ist im Grunde genommen nicht viel mehr als ein äusserst sensitiver pH-Meter.

Diese NGS-Technologie wird von uns auch in der translationalen Forschung auf der Suche nach neuen prognostischen und prädiktiven Biomarkern angewandt. Wir können zwischen 50 und 200 tumorbiologisch wichtige, gleichzeitig am Formalin-fixierte Gewebe untersuchen. Solche Mutationen können anschliessend mit dem Ansprechen auf eine spezifische zielgerichtete Therapie verglichen werden. Zurzeit ist diese NGS-Technologie in einigen Kollaborationen im Einsatz. So untersuchen PD Inti Zlobec und Prof. Erik Vassella intratumorale Heterogenität von kolorektalen Karzinomen. Es gibt Hinweise, dass sich insbesondere der Primärtumor und Metastasen bezüglich ihres Mutationsprofils unterscheiden können, was die Entwicklung von Resistenzen auf zielgerichtete Therapien erklären könnte.



Konstruktion eines next-generation Tissue Arrays (ngTMA).

>>> Situationsplan



Impressum

Konzept Prof. med. A. Perren, Institut für Pathologie

Redaktion Mitarbeiter Institut für Pathologie

Layout Ines Badertscher, Institut für Pathologie

Fotografie Manu Friedrich, freischaffender Fotograf

Druck Geiger AG, Bern

