

# Pathologisches Institut

## Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

### Adresse

Krankenhausstraße 8-10  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
www.pathologie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann  
Tel.: +49 9131 8522286  
Fax: +49 9131 8524745  
arndt.hartmann@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- diagnostische Molekularpathologie
- experimentelle Tumorpathologie – gastrointestinale Tumoren
- Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren
- Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches
- klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren
- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 6  
Beschäftigte: 80  
• Ärzte: 14  
• Wissenschaftler: 4  
(davon drittmittelfinanziert: 2)  
• Promovierende: 35

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

Histopathologie mit Spezialisierungen in

- Mammopathologie
- Gynäkopathologie
- Urogenitalpathologie
- Kopf-Hals-Pathologie
- Weichteilpathologie
- molekularer Pathologie

### Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit am Pathologischen Institut liegt in der Identifizierung molekularer Veränderungen in unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Dabei werden in unterschiedlichen Arbeitsgruppen gastrointestinale Tumoren, Mammakarzinome und gynäkologische Tumoren, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, urologische Tumoren und Sarkome untersucht, sowohl nach diagnostischen Markern als auch nach neuen Therapietargets. Ziel ist es, die neu identifizierten genetischen Veränderungen in die diagnostische Molekularpathologie zu integrieren. Ein zusätzlicher Schwerpunkt liegt in der weiteren Charakteri-

sierung von Immun- und Entzündungsreaktionen und deren Bedeutung in der Tumorentstehung und in der Prädiktion des Ansprechens auf neue Immuntherapien.

### Diagnostische Molekularpathologie

PI: Prof. Dr. F. Haller, Dr. E.A. Moskalev, Dr. L. Tögel, Prof. Dr. R. Stöhr

Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und funktionelle Validierung neuer diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekularer Marker am Tumorgewebe, wobei sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen erforscht werden. Die erfolgreiche Etablierung und Anwendung der moderneren Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next-Generation-Sequenzierung, NGS) ermöglichte in den vergangenen Jahren die Identifizierung neuer und bisher unbekannter Tumorauslösender Ereignisse in verschiedenen Tumoren der Weichteile und der Speicheldrüsen. Durch die Sequenzierung von kompletten Tumor-Genomen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) konnten so z. B. rekurrende Translokationen in Azinuszellkarzinomen der Speicheldrüse als diagnostisch relevante, onkogene Ereignisse identifiziert werden. Eine weitere Anwendung des NGS in der Arbeitsgruppe ist die Sequenzierung großer Panels von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen an Lungenkarzinomen, Weichteiltumoren, urologischen Tumoren und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Ausgehend von den Sequenzierungsergebnissen im Tumorgewebe werden diese genetischen und epigenetischen Veränderungen in der Arbeitsgruppe auch funktionell im Zellkultursystem abgebildet und genauer charakterisiert, so dass mittel- und langfristig auch therapeutische Optionen aus den beobachteten Veränderungen entwickelt werden können. Eine Schnittstelle der Forschungstätigkeit Diagnostische Molekularpathologie zur Krankenversorgung ist die Etablierung neuer molekularpathologischer Testverfahren und die Überführung in die molekular-pathologische Routinediagnostik. Ein Beispiel ist das Molekulare Tumorboard des CCC-EMN Erlangen, welches 2016 als Forschungsprojekt begonnen wurde und seit 2018 erfolgreich in die Routinediagnostik überführt wurde. Inzwischen wurde das Tumorgewebe von nahezu 200 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mittels eines 170 Gene umfassenden NGS-Panels analysiert, und die Ergebnisse wurden im Molekularen Tumorboard vorgestellt. Das Ziel des Molekularen Tumorboards ist es, Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine umfassende molekular-pathologische Analyse und interdisziplinäre Beratung zur Suche nach therapeutisch adressierbaren genetischen Veränderungen zu ermöglichen. Ebenfalls an der Schnittstelle zwischen Forschung und Krankenversorgung wird seit 2018 am Pathologischen In-

stitut eine erweiterte Molekulare Diagnostik von Lungenkrebsproben im Rahmen des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) angeboten, in dem das UK Erlangen einer von 15 nationalen Standorten ist.

### Experimentelle Tumorpathologie – gastrointestinale Tumoren

PI: Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Dr. K. Erlenbach-Wünsch, Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy

Ein wesentlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der molekularen und biochemischen Charakterisierung von genetisch und epigenetisch bedingten Veränderungen bei Tumoren und Präneoplasien des Gastrointestinaltraktes. Dabei stehen Forschungsprojekte zur Untersuchung der Entstehung und Progression von kolorektalen Tumoren und ihren molekularen Subtypen im Mittelpunkt. Ziel ist es, neue valide Biomarker zu identifizieren, die eine Tumortransformation in der kolorektalen Karzinogenese anzeigen und somit mögliche neue Targets für eine therapeutische Anwendung darstellen. Dabei interessieren vor allem die Tumordinvasionsfront und damit die Regulationsmechanismen der EMT und Krebsstammzelle im Zusammenhang mit Invasion und Metastasierung. Für den translationalen Ansatz zur immunhistochemischen Verifizierung potentieller Biomarker stehen diverse Gewebemikroarrays zur Verfügung. Ein breites Spektrum von funktionellen Assays in 2D und 3D, Patienten abgeleitete 3D-Organoidkulturen, Ko-Kulturen von Tumorzellen mit Immunzellen sowie CRISPR-Ko-Zelllinien sind etabliert. Der Chorioallantoismembran-Assay wird als alternatives *in vivo* Testmodell verwendet. Neue konditionale Mausstämmen wurden generiert. Seit vielen Jahren beschäftigen wir uns erfolgreich mit der Testung der Wirksamkeit von neuen pflanzlichen Inhaltsstoffen auf das Überleben von kolorektalen Tumorzellen vor allem in Kombinationsbehandlung mit klinisch erprobten Zytostatika.

### Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. R. Erber

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Aufdeckung molekularbiologischer Veränderungen des Mammakarzinoms und gynäkologischer Tumoren. Beim Mammakarzinom ist das Ziel, molekulare prognostische und prädiktive Marker zu identifizieren, die in der klinisch-pathologischen Differentialdiagnose und therapeutischen Stratifizierung von Mammakarzinomen eingesetzt werden können. Dabei werden insbesondere die Tumorproben von großen multizentrischen Therapiestudien untersucht. Neben immunhistochemischen Untersuchungen kommen auch molekularpathologische Verfahren, wie Genexpressionsanalysen

und Sequenzierung, zum Einsatz. Auch immunonkologische Aspekte werden berücksichtigt. Ein weiteres Forschungsgebiet stellen die gynäkologischen Tumore dar. Für Endometrium- und Ovarialkarzinome sollen molekularbiologische Eigenschaften untersucht werden, um beispielsweise potentielle Therapiestrategien zu identifizieren.

### Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches

PI: Prof. Dr. A. Agaimy, Prof. Dr. F. Haller  
Dieses Forschungsprojekt beschäftigt sich mit molekularen Veränderungen in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren- sowie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik. Ziel ist einerseits die Erarbeitung einer molekular-pathologischen und histopathologischen Klassifikation von Speicheldrüsentumoren mit niedrigem und hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie andererseits die Identifizierung von frühen molekularen Markern von dysplastischen Veränderungen als Tumorstufen im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

### Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. R. Stöhr, PD Dr. C. Stöhr, PD Dr. S. Bertz, Dr. M. Eckstein, I. Polifka, V. Weyerer, Dr. F. Erlmeier  
Diese Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Grundlagen der Entstehung, Progression und verbesserten Subtypisierung bzw. Risikostratifizierung des Urothelkarzinoms der Harnblase und des oberen Harntraktes, des Prostatakarzinoms, des Nierenzellkarzinoms sowie des Plattenepithelkarzinoms des Penis. Hier bestehen enge Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Urologie, dem Virologischen Institut sowie mit zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Wesentliche Ziele sind die Identifizierung genomischer sowie epigenetischer Veränderungen im Urothelkarzinom der Harnblase bzw. in Nierentumoren, um neue diagnostische Marker zur Früherkennung sowie neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren. Darüber hinaus wird mittels Expressionsanalysen versucht, unterschiedliche Risikoprofile der Tumoren zu generieren, welche im klinischen Alltag bei einer Therapieentscheidung unterstützend sind.

Die Arbeitsgruppe ist eng in das multi-institutionale BRIDGE-Consortium eingebunden, dessen Hauptaufgabe die Charakterisierung und Einführung neuer therapeutischer Targets im Urothelkarzinom der Harnblase ist.

Spezielle Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind:

- histologische und molekulare Charakterisierung seltener Subtypen des Urothelkarzinoms
- histologische und molekulare Charakterisierung von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes im Rahmen eines von der EU gefördernten multizentrischen TRANSCAN-Projektes

- Untersuchungen hinsichtlich therapeutisch relevanter Targets an speziellen Therapiekollektiven nach adjuvanter Chemotherapie und multimodaler Therapie
- Untersuchungen von Progressionsfaktoren an sogenannten „Mapping“-Harnblasen, bei denen das gesamte Urothel systematisch aufgearbeitet wird
- Untersuchung urothelialer Tumoren junger Patienten (Erkrankungsalter < 45 Jahre) hinsichtlich Entstehungsmechanismen und prädisponierender Faktoren
- histologische, immunhistochemische und molekulare Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen mit besonderem Fokus auf nicht-klarzellige Subtypen, teilweise in Kooperation mit dem Deutschen Netzwerk Nierenzelltumoren
- Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten für chromophobe Nierenzellkarzinome/renale Onkozytome
- Charakterisierung von Immunzellinfiltraten und Tumormetabolismus von Nierenzellkarzinomen (Kooperation mit Prof. Dr. B. Seliger, Halle)
- Identifizierung von molekularen Risikofaktoren sowie prognostisch-relevanten Alterationen beim Plattenepithelkarzinom des Penis

### Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen

PI: Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann

Dieser Forschungsschwerpunkt fokussiert sich vor allem auf die Charakterisierung immunologischer Wechselwirkungen verschiedener Tumore (im Besonderen: Kolonkarzinom, Barrett-Karzinom des Ösophagus, muskelinvasives Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches) mit deren immunologischem Microenvironment. Es bestehen zahlreiche nationale und internationale Kooperationen.

Im Speziellen stehen die Charakterisierung antitumoral aktiver Immunzellpopulationen sowie deren immunsuppressiven Gegenspieler im Fokus. Auf Basis der differentiell exprimierten Immunzellpopulationen und deren Aktivitätsstatus, der maßgeblich über Immuncheckpoints gesteuert wird, sollen so verschiedene Immunphänotypen identifiziert werden, die sowohl eine prognostische als auch eine prädiktive Bedeutung (z. B. hinsichtlich eines Ansprechens auf Chemotherapien oder/und Immuntherapien) aufweisen. Ein weiterer wichtiger Fokus der Gruppe liegt auf der Etablierung und Harmonisierung zur prädiktiv-diagnostischen Erfassung von Immuncheckpoint-Proteinexpression (im Speziellen PD-L1) und weiterer immunonkologischer Biomarker der nächsten Generation (z. B. digitalpathologisches Assessment von zytotoxischen Immuninfiltraten). In Verbindung mit diesem Schwerpunkt betreut die Gruppe zahlreiche retrospektive und

prospektive klinische Studien (z. B. die Check-Rad-Studie im Setting von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches).

### Lehre

Das Pathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 und Q6 zusammen mit der Medizinischen Klinik 1, der Urologischen, Chirurgischen, Nuklearmedizinischen und Frauenklinik sowie dem Institut für Radiologie. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### Ausgewählte Publikationen

Sikic D, Keck B, Wach S, Taubert H, Wullich B, Goebell PJ, Kahlmeyer A, Olbert P, Isfort P, Nimphius W, Hartmann A, Giedl J; Bridge Consortium. Immunohistochemical subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis. *PLoS One*. 2017 Jun 20;12(6):e0179602

Weyerer V et al. Immunohistochemical and molecular characterizations in urothelial carcinoma of bladder in patients less than 45 years. *J Cancer*. 2017 Feb 5;8(3):323-331

Bure I, Geer S, Knopf J, Roas M, Henze S, Ströbel P, Agaimy A, Wiemann S, Hoheisel JD, Hartmann A, Haller F, Moskalev EA. Long noncoding RNA HOTAIR is upregulated in an aggressive subgroup of gastrointestinal stromal tumors (GIST) and mediates the establishment of gene-specific DNA methylation patterns. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Nov;57(11):584-597

Zinnall U, Weyerer V, Compérat E, Camparo P, Gaisa NT, Knuechel-Clarke R, Perren A, Lugli A, Toma M, Baretton C, Kristiansen G, Wirtz RM, Cheng L, Wullich B, Stoehr R, Hartmann A, Bertz S. Micropapillary urothelial carcinoma: evaluation of HER2 status and immunohistochemical characterization of the molecular subtype. *Hum Pathol*. 2018 Oct;80:55-64

Polifka I et al. High proliferation rate and TNM-stage but not histomorphological subtype are independent prognostic markers for overall survival in papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2018 Aug 16. pii: S0046-8177(18)30311-3

Maiuthed A, Ninsontia C, Erlenbach-Wuensch K, Ndreshkjana B, Muenzner JK, Caliskan A, Husayn AP, Chatham C, Hartmann A, Vial Roehle A, Mahadevan V, Chanvorachote P, Schneider-Stock R. Cytoplasmic p21 Mediates 5-Fluorouracil Resistance by Inhibiting Pro-Apoptotic Chk2. *Cancers (Basel)*. 2018 Oct 9;10(10). pii: E373

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. Real, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid: Spanien

Prof. J. Galon, French National Institute of Health and Medical Research, Paris: Frankreich

Prof. I. Nagtegaal, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen: Niederlande

Dr. S. Castellví-Bel, IDIBAPS / CIBERehd / Hospital Clínic Centre Esther Koplowitz (CEK), Barcelona: Spanien