

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/89100>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-26 and may be subject to change.

TET2-mutaties komen frequent voor bij myeloïde maligniteiten

TET2 mutations frequently occur in myeloid malignancies

Auteurs S.M.C. Langemeijer, M.G. Aslanyan en J.H. Jansen

Trefwoorden TET2, myeloïde maligniteiten, methylering, 5-hydroxymethylcytosine

Keywords TET2, myeloid malignancies, methylation, 5-hydroxymethylcytosine

Samenvatting

Kennis over genetische afwijkingen die een rol spelen bij het ontstaan van myeloïde maligniteiten is belangrijk voor de diagnostiek, het inschatten van de prognose en de ontwikkeling van gerichte therapie. Recentelijk is gevonden dat afwijkingen in het *TET2*-gen frequent voorkomen bij veel verschillende myeloïde maligniteiten. *TET2* speelt waarschijnlijk een rol bij de omzetting van 5-methylcytosine naar 5-hydroxymethylcytosine, waardoor de effecten van DNA-methylering in de cel beïnvloed kunnen worden. *TET2* is mogelijk een prognostische marker bij myeloïde maligniteiten en een aangrijpingspunt voor ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:131-7)

Summary

Knowledge of the genetic aberrations that are involved in the pathogenesis of myeloid malignancies is important for diagnostics, prediction of prognosis and the development of targeted therapies. Defects of the *TET2* gene have recently been found in a variety of myeloid malignancies. Most likely, *TET2* is involved in the conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine, which may influence the effects of DNA methylation in the cell. *TET2* may be a prognostic marker in myeloid malignancies and a target for the development of novel therapies.

Inleiding

Myeloïde maligniteiten bestaan uit een grote groep heterogene ziektebeelden met een wisselend klinisch beloop (zie *Tabel 1*).¹ Kennis over de genetische afwijkingen die ten grondslag liggen aan deze aandoeningen kan bijdragen aan de diagnostiek, het inschatten van de prognose en het toepassen van 'targeted therapy'. Zo draagt de aanwezigheid van een *JAK2*-mutatie bij aan de diagnose 'myeloproliferatieve neoplasmata (MPN)', is de prognose van patiënten met een myelodysplastisch syndroom (MDS) en een deletie op de lange arm van chromosoom 7 relatief slecht, en worden acute myeloïde leukemie (AML)-M3-patiënten met een afwijking van de vitamine A-receptor (PML-RAR) met vitamine A (ATRA) behandeld.

De ontwikkeling van technieken waarmee het hele

genoom van de maligne myeloïde cellen met grote resolutie onderzocht kan worden, zoals 'single nucleotide polymorphism' (SNP)-arrays, heeft de identificatie van nieuwe genetische afwijkingen in een stroomversnelling gebracht. Met behulp van deze technieken hebben wij en anderen recentelijk gevonden dat het 'ten-eleven translocation-2' (*TET2*)-gen frequent is aangedaan bij myeloïde maligniteiten.^{2,3}

Afwijkingen in het TET2-gen

TET2 behoort samen met *TET1* en *TET3* tot de groep van de TET-eiwitten. De aanduiding 'ten-eleven translocation' verwijst naar de identificatie van *TET1* (gelegen op chromosoom 10) als fusiepartner van *MLL* (op chromosoom 11) in enkele AML-patiënten met een translocatie tussen chromosomen 10 en 11.

Tabel 1. WHO-classificatie van myeloïde maligniteiten.

Myeloproliferatieve neoplasmata (MPN)

(chronische myeloïde leukemie (BCR-ABL), chronische neutrofiële leukemie, polycythaemia vera (PV), primaire myelofibrose (PMF), essentiële trombocytose (ET), chronische eosinofiele leukemie ('not otherwise specified'), mastocytose, myeloproliferatieve ziekte, niet classificeerbaar (MPN, U))

Myeloïde maligniteiten met eosinofilie en afwijkingen van PDGFRA, PDGFRB of FGFR1

Myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasmata (MDS/MPN)

(chronische myelomonocytair leukemie, atypische chronische myeloïde leukemie, juveniele myelomonocytair leukemie, myelodysplastische/myeloproliferatieve maligniteit niet classificeerbaar (MDS/MPN, U), refractaire anemie met ringsideroblasten en trombocytose (RARS-T))

Myelodysplastische syndromen (MDS)

(refractaire anemie met éénlijnige dysplasie, refractaire anemie met ringsideroblasten, refractaire anemie met meerlijnige dysplasie, refractaire anemie met toegenomen blasten, myelodysplastisch syndroom met geïsoleerde del(5q), myelodysplastisch syndroom, niet classificeerbaar (MDS,U), myelodysplastisch syndroom van de kinderleeftijd)

Acute myeloïde leukemie (AML)

(AML met terugkerende mutaties, AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen, therapie-gerelateerde myeloïde maligniteiten, myeloïd sarcoom, myeloïde proliferaties gerelateerd aan syndroom van Down, blastaire plasmacytoïde dendritische celmaligniteiten)

U='unclassifiable', PDGFR='platelet derived growth factor receptor', FGFR1='fibroblast growth factor receptor 1'

Het *TET2*-gen ligt op de lange arm van chromosoom 4 en codeert voor een eiwit van 2.002 aminozuren. Alternatieve splicing van het RNA kan daarnaast leiden tot de vorming van 2 kortere eiwitten van respectievelijk 1.194 en 1.165 aminozuren. Deze splicevarianten missen de 2 geconserveerde gebieden in het C-terminale deel van de langste isoform van het eiwit. Mutaties worden in wisselende frequentie gevonden bij de diverse myeloïde maligniteiten (zie *Tabel 2*, pagina 133).²⁻¹⁴ Hoewel melding is gemaakt van een *TET2*-mutatie bij 1 patiënt met philadelphia-chromosoompositieve acute lymfatische leukemie, is de aanwezigheid van *TET2*-mutaties bij de lymfoïde maligniteiten nog nauwelijks onderzocht.¹² Aangezien bij sommige ziektebeelden het *TET2*-gen vooralsnog bij een beperkt aantal patiënten bestudeerd is, zullen deze frequenties in de toekomst mogelijk aangepast moeten worden. Nonsense- en frameshiftmutaties, potentieel leidend tot een getrunceerd eiwit, en missensemutaties en inframe-inserties en -deleties zijn beschreven. Hoewel de missensemutaties met name gelokaliseerd zijn in de 2 geconserveerde regio's, treden mutaties verspreid over het hele *TET2*-gen op. Bij een deel van de patiënten is 1 van de *TET2*-allelen aangetast, maar ook worden vaak biallelische afwijkingen gevonden, bestaande uit 2 verschillende

of 2 identieke *TET2*-mutaties. In het laatste geval is er sprake van mitotische recombinatie (uniparentale disomie) op de lange arm van chromosoom 4. Hierbij is een deel van het ene chromosoom verloren gegaan en hersteld door het betreffende deel van het overgebleven chromosoom te kopiëren. Een mutatie die eerst op slechts 1 chromosoom aanwezig was, is hierna in beide chromosomen terug te vinden. Ten slotte zijn er patiënten beschreven met een (micro-) deletie van 1 *TET2*-gen en een mutatie in het overgebleven gen. Vooralsnog is er geen verband aangetoond tussen het aantal *TET2*-genen dat is aangedaan, de soort mutatie en het klinisch beeld.

***TET2*-mutaties in combinatie met andere genetische afwijkingen**

TET2-mutaties treden in de verschillende myeloïde maligniteiten regelmatig op in combinatie met andere mutaties, zoals *JAK2* bij MPN (zie *Tabel 3*, pagina 134).^{3,7} De fase van ziekte waarin *TET2*-afwijkingen ontstaan kan meer inzicht verschaffen in de rol die *TET2* speelt bij myeloïde maligniteiten. Afwijkingen in het *TET2*-gen zouden tumorinitierende mutaties kunnen zijn, die op zichzelf nog niet leiden tot een uitgesproken maligne uitgroei. Afhankelijk

Tabel 2. Frequentie van *TET2*-mutaties bij myeloïde maligniteiten.

Ziektebeeld	Frequentie <i>TET2</i> -mutaties ²⁻¹⁴
chronische myeloïde leukemie*	12%
polycythaemia vera	10-16%
primaire myelofibroze	8-27%
essentiële trombocytose	4-10%
systemische mastocytose	29%
chronische eosinofiele leukemie	13%
myeloïde maligniteiten met PDGFRA/B/FGFR-afwijkingen	sporadisch
atypische chronische myeloïde leukemie	30%
chronische myelomonocytaire leukemie	20-42%
RARS-t	11-26%
myelodysplastisch syndroom	20-26%
acute myeloïde leukemie	6-19%

**TET2-mutaties zijn alleen aangetoond bij ziekte in geacceleerde fase en blastencrisis. PDGFR='platelet derived growth factor receptor', FGFR1='fibroblast growth factor receptor 1', RARS-t=refractaire anemie met ringsideroblasteren en trombocytose.*

van het vervolgens optreden van mutaties in andere genen, zouden zich verschillende soorten ziektebeelden kunnen ontwikkelen. *TET2*-mutaties zouden ook pas kunnen ontstaan in een reeds klonale celpopulatie met (een) andere genetische afwijking(en). Tenslotte zouden *TET2*-mutaties verantwoordelijk kunnen zijn voor verdere progressie van een myeloïde maligniteit. De eerste publicaties over *TET2* wijzen op het vroeg ontstaan van *TET2*-mutaties tijdens de ontwikkeling van verschillende myeloïde maligniteiten. Wij toonden aan dat bij patiënten met een MDS- en een *TET2*-mutatie, de mutaties detecteerbaar zijn in het grootste deel van de beenmergcellen. Dit impliceert dat *TET2*-afwijkingen niet alleen in een kleine subkloon van cellen aanwezig zijn.² Bij myeloproliferatieve syndromen is bij meerdere patiënten aangetoond dat de *TET2*-mutatie optrad voorafgaand aan de *JAK2*-mutatie.³ In meer recente studies wordt echter vermeld dat *TET2*-mutaties juist in een later stadium van ziekte optreden. Bij een aantal MPN-patiënten trad de *JAK2*-mutatie wel vroeger op dan de *TET2*-mutatie.¹⁵⁻¹⁷ Bovendien werden mutaties wel gevonden bij chronische myeloïde leukemie (CML)-patiënten met ziekte in geacceleerde fase of blastencrisis, maar niet in de chronische fase.¹² Dit wijst eerder op een rol van

TET2 bij ziekteprogressie.

Functie van TET-eiwitten

De functie van de TET-eiwitten was tot voor kort onbekend. Recentelijk is beter inzicht in de functie ontstaan door bestudering van de geconserveerde gebieden van de TET-eiwitten. Alle TET-eiwitten bevatten 2 geconserveerde gebieden in het C-terminale deel. In het geval van TET1 is recentelijk aangetoond dat deze regio's betrokken zijn bij de omzetting van 5-methylcytosine (5-mC) naar 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) (zie *Figuur 1*, pagina 135).¹⁸ 5-mC ontstaat door de methylering van de vijfde koolstofgroep van cytosine in het DNA. Door methylering van delen van het DNA kunnen onder meer specifieke methylbindende eiwitten worden aangetrokken, een proces dat meestal resulteert in het onderdrukken van de expressie van het nabijgelegen gen of genen. De vorming van 5-hmC uit 5-mC zou mogelijk de rekrutering van deze methylbindende eiwitten kunnen tegengaan en zodoende hun effect blokkeren of via een ander mechanisme leiden tot demethylering van het DNA.^{19,20} Hierdoor kan de expressie van genen beïnvloed worden. Onderzoek naar de rol die *TET2*

Tabel 3. Genafwijkingen samengaan met *TET2*-mutaties.

Gen	Functie	Ziektebeeld ^{2-12,16,21,22}
mutaties		
<i>JAK2</i>	signaaltransductie	MPN (PV, ET, PMF), MDS/MPN (RARS-t)
<i>KIT</i>	signaaltransductie	MPN (systemische mastocytose)
<i>MPL</i>	signaaltransductie	MPN (PMF), MDS/MPN (RARS-t)
<i>MLL</i>	histonmethylering	AML
<i>ASXL1</i>	chromatine remodellering	MPN, secundaire AML
<i>c-Cbl</i>	E3 ubiquitine ligase	MPN (MPN-U), MDS/MPN (CMML)
<i>RAS</i>	signaaltransductie	MDS/MPN (CMML)
<i>NPM1</i>	nucleo-cytoplasmatisch transport	AML
fusiegenen		
<i>PML-RAR</i>	transcriptiefactor	AML
<i>BCR-ABL</i>	signaaltransductie	MPN (CML, alleen geacceleerde fase en blastencrisis)
<i>FIP1L1-PDGFRα</i>	signaaltransductie	myeloïde maligniteiten met PDGFRα-afwijkingen

MPN=myeloproliferatieve neoplasmata, *PV*=polycythaemia vera, *ET*=essentiële trombocytose, *PMF*=primaire myelofibrose, *MDS*=myelodplastische syndromen, *RARS-t*=refractaire anemie met ringsideroblasten en trombocytose, *AML*=acute myeloïde leukemie, *CMML*= chronische myelomonocyten leukemie, *CML*=chronische myeloïde leukemie, *PDGFRα*=‘platelet derived growth factor receptor A’.

bij deze processen speelt, kan in de toekomst meer opheldering geven over de invloed van *TET2*-mutaties op het ontstaan van myeloïde maligniteiten.

TET2 in muismodellen

De effecten van *TET2*-knock-out in een muismodel zijn tot dusverre niet beschreven. In een studie van Delhommeau et al. werden wel NOD-SCID-muizen getransplanteerd met cellen afkomstig van MPN-patiënten met een *TET2*-mutatie.³ De *TET2*-gemuteerde cellen bleken langer te overleven in de getransplanteerde muis dan de niet-gemuteerde cellen. Bovendien werden in de muizen met name humane myeloïde progenitorcellen teruggevonden, terwijl het lymfoïde compartiment normaalgesproken het eerst repopuleert. Dit wijst op een groeivoordeel van *TET2*-gemuteerde myeloïde cellen.

TET2-expressie in normale en maligne hematopoëtische cellen

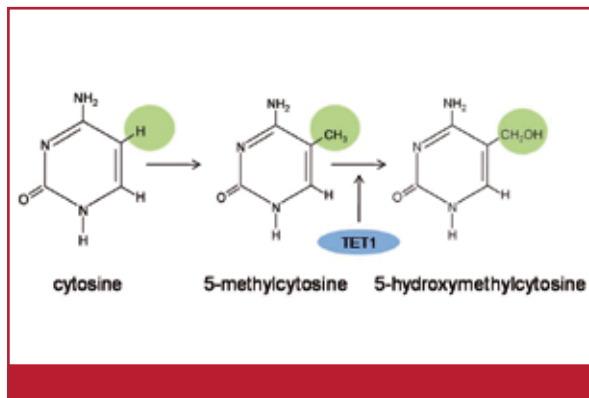
In overeenstemming met de voorspelde functie van *TET2* blijkt, uit studies waarin *TET2* tot over-

expressie wordt gebracht, dat het eiwit zich in de celkern bevindt (zie *Figuur 2*, pagina 135). De endogene *TET2*-expressie is in een panel aan gezonde weefsels en hematopoëtische cellen op mRNA-niveau bestudeerd.² Hieruit is gebleken dat *TET2* het hoogst tot expressie komt in hematopoëtische cellen, met name in granulocyten. In granulocyten van MDS-patiënten vonden wij een verlaagde expressie van *TET2*.² Deze verlaagde expressie trad op onafhankelijk van mutaties in het *TET2*-gen.

TET2-mutaties en diagnostiek, prognose en behandeling van myeloïde maligniteiten

Onderzocht moet worden of detectie van mutaties in *TET2* als marker van klonale ziekte een bijdrage kan leveren aan de diagnostiek van bijvoorbeeld MDS. Op dit moment is de sequentieanalyse van *TET2* nog arbeidsintensief, aangezien de mutaties over het gehele gen verspreid zijn en er niet een duidelijke voorkeursregio is. Nieuwe technieken die snelle sequentieanalyse mogelijk maken zouden dit bezwaar weg kunnen nemen.

Een aantal studies is inmiddels gepubliceerd waarin



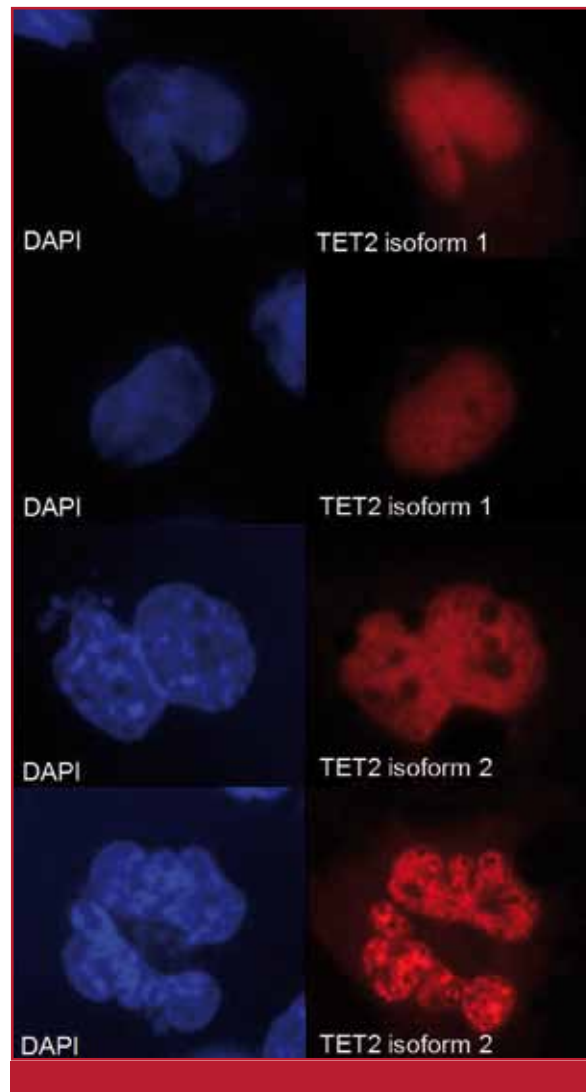
Figuur 1. Omzetting van cytosine naar 5-methylcytosine en vervolgens 5-hydroxymethylcytosine. Het TET1-eiwit speelt een rol bij de laatste stap.

een effect van *TET2*-mutaties op de prognose van patiënten met myeloïde maligniteiten wordt gerapporteerd. De prognose van patiënten met AML en chronische myelomonocyten leukemie (CMML) zou slechter zijn bij aanwezigheid van een *TET2*-mutatie.^{4,23,24} In 1 studie wordt gerapporteerd dat de prognose van MDS bij *TET2*-mutaties juist relatief gunstig is.²⁵ Voor een beter inzicht in het effect van *TET2*-mutaties op de prognose van patiënten zullen de resultaten van grotere studies afgewacht moeten worden.

Zoals besproken in het begin van dit overzicht, beïnvloedt *TET2* waarschijnlijk DNA-methylering. Mogelijk dragen *TET2*-mutaties bij aan de hypermethylering die bij verschillende myeloïde maligniteiten gezien wordt.²⁶⁻²⁹ Onderzoek of patiënten met een *TET2*-mutatie een specifieke respons laten zien na behandeling met demethylerende medicatie is op dit moment gaande. Binnen de HOVON is eveneens een studie gestart (HOVON 89) om de invloed van *TET2*-mutaties en andere moleculaire afwijkingen te bestuderen bij MDS-patiënten voor en tijdens de behandeling met lenalidomide.

Conclusie

TET2 is een frequent gemuteerd gen bij myeloïde maligniteiten. De rol van *TET2* in de pathogenese van deze aandoeningen moet nog verder onderzocht worden, maar biedt mogelijk aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van een nieuwe diagnostische en prognostische marker en nieuwe vormen van behandeling.



Figuur 2. Immunofluorescentie van Hep3B-cellen na overexpressie van isoform 1 (de lange isoform) respectievelijk isoform 2 (een korte isoform) van TET2 (gekoppeld aan RFP). TET2 bevindt zich duidelijk in de celkern. DAPI (4'-6-diamidino-2-fenylindole): kleuring van dubbelstrengs DNA in de nucleus.

Referenties

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
2. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in *TET2* are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41:838-42.
3. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360:2289-301.
4. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of *TET1*, *TET2*, and *TET3* alterations in myeloid

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Afwijkingen in het 'ten-eleven translocation-2' (*TET2*)-gen komen frequent voor bij myeloïde maligniteiten.
2. *TET2*-afwijkingen verstoren waarschijnlijk de expressie van andere genen door beïnvloeding van DNA-methylering.
3. Er zijn aanwijzingen dat *TET2*-mutaties bij acute myeloïde leukemie samengaan met een slechtere prognose.

malignancies. Blood 2009;114:144-7.

5. Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV, et al. Loss of heterozygosity 4q24 and *TET2* mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood 2009;113:6403-10.*

6. Mohamedali AM, Smith AE, Gaken J, et al. Novel *TET2* mutations associated with UPD4q24 in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol 2009; 27:4002-6.*

7. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, et al. *TET2* mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelo-fibrosis. *Leukemia 2009;23:905-11.*

8. Tefferi A, Levine RL, Lim KH, et al. Frequent *TET2* mutations in systemic masto-cytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia 2009;23:900-4.*

9. Nibourel O, Kosmider O, Cheok M, et al. Association of *TET2* alterations with *NPM1* mutations and prognostic value in de novo acute myeloid leukemia. *Blood 2009;114:abstract 163.*

10. Malcovati L, Brisci A, Pietra D, et al. Mutational status of *TET2*, *JAK2*, and *MPL* in refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood 2009;114:abstract 418.*

11. Flach J, Schindela S, Dicker F, et al. Mutations of *TET2* and *JAK2* but not *CBL* are detectable in a high proportion of patients with refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (*RARS-T*). *Blood 2009;114:abstract 1766.*

12. Makishima H, Jankowska AM, Cazzolli H, et al. *Cbl* and *TET2* mutations are present in refractory *Ph+* disorders including accelerated and blast crisis *CML* and *ALL*. *Blood 2009;114:abstract 2173.*

13. Ernst T, Chase A, Hidalgo-Curtis C, Frequent inactivating mutations of *TET2* and *CBL* are associated with acquired uniparental disomy in atypical chronic myeloid leukemia and related disorders. *Blood 2009;114:abstract 3258.*

14. Szpurka H, Jankowska AM, Makishima H, et al. *TET2* mutations are frequent in *RARS-T*. *Blood 2009;114:abstract 3794.*

15. Saint-Martin C, Leroy G, Delhommeau F, et al. Analysis of the ten-eleven translocation 2 (*TET2*) gene in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood 2009;114:1628-32.*

16. Schnittger S, Tschulik C, Wendland N, et al. *TET2* mutations are not specific for certain *MPN* entities but more likely seem

to indicate disease progression. *Blood 2009;114:abstract 438.*

17. Swierczek S, Bellanne-Chantelot C, Yoon D, et al. *TET2* mutations in polycythemia vera (*PV*) in some cases follow rather than precede *JAK2* V617F mutation, are not a disease-initiating event, affect mainly erythropoiesis, and contribute to increased aggressivity of *PV* clone. *Blood 2009;114:abstract 3913.*

18. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxy-methylcytosine in mammalian DNA by *MLL* partner *TET1*. *Science 2009;324:930-5.*

19. Valinluck V, Tsai HH, Rogstad DK, et al. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits the binding of the methyl-CpG binding domain (*MBD*) of methyl-CpG binding protein 2 (*MeCP2*). *Nucleic Acids Res 2004;32:4100-8.*

20. Valinluck V, Sowers LC. Endogenous cytosine damage products alter the site selectivity of 30 human DNA maintenance methyltransferase *DNMT1*. *Cancer Res 2007; 67:946-50.*

21. Jankowska AM, Makishima H, Ganetzky RD, et al. Molecular lesions associated with loss of heterozygosity identified in *CMML*. *Blood/ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2009; 114:abstract 416.*

22. Abdel-Wahab O, Manshoury T, Patel J, et al. *TET2* and *ASXL1* mutations in leukemic transformation of chronic myeloproliferative neoplasms. *Blood 2009;114:abstract 2894.*

23. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Ciudad M, et al. *TET2* gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica 2009;94:1676-81.*

24. Aslanyan MG, Langemeijer SM, Cilloni D, et al. Incidence and Clinical Impact of *TET2* Mutations in Acute Myeloid Leukemia Patients Treated within the EORTC/GIMEMA AML-12/06991 AML Trial. *Blood/ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2009;114:abstract 2609.*

25. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, et al. *TET2* mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (*MDSs*). *Blood 2009;114:3285-91.*

26. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev 2002;16:6-21.*

27. Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y, et al. *MDS* and secondary

AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. Blood 2009;114:3448-58.

28. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell 2007;128:683-92.

29. Boulwood J, Wainscoat JS. Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. Br J Haematol 2007;138:3-11.

Ontvangen 5 januari 2010, geaccepteerd 3 maart 2010.

Correspondentieadres

Mw. drs. S.M.C. Langemeijer, arts in opleiding tot internist

Mw. drs. M.G. Aslanyan, onderzoeker in opleiding
Dhr. dr. J.H. Jansen, moleculair bioloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud

Laboratorium Hematologie

Afdeling Laboratoriumgeneeskunde

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Tel.: 024 361 03 72

E-mailadres: j.jansen@chl.umcn.nl

Correspondentieadres graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: subsidies van ZonMw (92003420) en de Stichting Vanderes (07-183).