

Het gebruik van genexpressieprofielen bij acute myeloïde leukemie

Gene expression profiling in acute myeloid leukemia

Auteurs B.J. Wouters, B. Löwenberg, P.J.M. Valk en R. Delwel

Trefwoorden acute myeloïde leukemie, classificatie, diagnostiek, DNA-microarrays, genexpressie, prognose

Key words acute myeloid leukemia, classification, diagnosis, DNA microarrays, prognosis, gene expression

Samenvatting

In de afgelopen 10 jaar hebben DNA-microarrays een vaste plek ingenomen in het experimenteel onderzoek naar acute myeloïde leukemie. Behalve voor wetenschappelijke doeleinden lijkt de techniek ook veelbelovend voor diagnostiek en prognostiek. De stap naar dagelijks klinisch gebruik is nog niet gemaakt, maar het lijkt slechts een kwestie van tijd voor het zover is. In dit artikel geven wij een kort overzicht van de mogelijkheden en beperkingen van genexpressieanalyses met behulp van DNA-microarrays bij acute myeloïde leukemie.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:259-64)

Summary

During the past 10 years, DNA microarrays have been widely used in experimental research of acute myeloid leukemia. In addition to this scientific potential, gene expression profiling using these arrays offers much potential for clinical application with regard to diagnosis and prognosis of the disease. Gene expression profiling has not made the final step to daily clinical use yet, but this seems to be only a matter of time. Here, we present a brief overview of the possibilities and limitations.

Inleiding

Bij het stellen van de diagnose van 'acute myeloïde leukemie (AML)' staan cytomorfolologisch, immunologisch en cytogenetisch onderzoek van beenmerg en bloed centraal.^{1,2} Moleculaire inzichten zijn echter van toenemende invloed op klinische beslissingen.³ Dat komt goed tot uiting in de meest recente uitgave van het World Health Organization (WHO)-classificatiesysteem van myeloïde maligniteiten.⁴ Waar in de voorgaande versie al een plek was ingeruimd voor een aantal frequent optredende chromosomale translocaties met hun eigen kenmerkende ziektebeloop, heeft de WHO in de meest recente revisie uit 2008 ook een aantal genmutaties opgenomen.⁴ Het is de verwachting dat de komende jaren de klinische indeling van AML hierdoor steeds verder zal verfijnen.³

Sinds meer dan 10 jaar worden DNA-microarrays gebruikt in het laboratoriumonderzoek naar AML.^{5,6} Met de huidige arrays kan van vrijwel het gehele genoom de hoeveelheid messenger RNA (mRNA) in een celpopulatie worden bepaald. Op die manier ontstaat een zogenoemd genexpressieprofiel (GEP). Inmiddels zijn er ook arrays beschikbaar waarmee niet naar genexpressie, maar naar andere moleculaire kenmerken kan worden gekeken, zoals 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs), al dan niet in combinatie met chromosomale deleties, of DNA-methylering.⁷⁻¹⁰ Een andere veelbelovende 'high throughput'-techniek is de mogelijkheid tot het snel sequencen van het gehele genoom van individuele patiënten.^{11,12}

Hoewel deze technieken nog niet hun definitieve

weg naar de kliniek gevonden hebben, lijkt dit een kwestie van tijd. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de mogelijkheden van het klinisch gebruik van DNA-microarrays bij AML, met een nadruk op GEP. Wij zullen ons achtereenvolgens richten op het potentieel van deze techniek voor diagnostiek, het inschatten van prognose en voor de identificatie van nieuwe subtypen van de ziekte.

De plaats van genexpressieanalyses in de diagnostiek van AML

Om DNA-microarrays te kunnen gebruiken in de diagnostiek van AML, dienen zij in staat te zijn relevante subtypen van de ziekte te herkennen. Men kan bijvoorbeeld denken aan de aanwezigheid van chromosomale translocaties als t(8;21) of t(15;17). Het voorspellen van subgroepen van AML door middel van genexpressieanalyse vereist dat men vooraf een voorspellend genexpressieprofiel voor zo'n type AML bepaald heeft: een verzameling genen waarvan de expressieniveaus een voor dit type AML kenmerkend patroon vertonen. Dat profiel kan men vervolgens toepassen op genexpressiedata die verkregen is door onderzoek van celmateriaal van een patiënt waarvan het type AML nog niet bekend is. Voldoet dit aan het eerder bepaalde profiel, dan is er sprake van hetzelfde type AML.

In de afgelopen jaren is in verschillende studies aangetoond dat bepaalde subgroepen van AML uitstekende voorspellende profielen dragen. Wat betreft de chromosomaal bepaalde groepen geldt dat voor de eerder genoemde translocaties t(15;17) en t(8;21), en ook voor inv(16) – deze 3 typen AML kunnen met vrijwel 100% precisie voorspeld worden.¹³⁻¹⁵ Voor andere chromosomale subgroepen blijkt de voorspellende kracht van GEP minder uitgesproken. Afwijkingen samenhangend met chromosoom 11q23, waarop het *MLL*-gen gelegen is, zijn nog behoorlijk voorspelbaar, maar afwijkingen waarbij chromosoom 3q betrokken is, hangen nauwelijks samen met een specifiek profiel.¹³ Hetzelfde geldt voor AML met een trisomie 8, een complex karyotype en andere subgroepen. Voor de herkenning van die soorten AML is men dus nog steeds aangewezen op karyotypering, fluorescentie-in-situhybridisatie en/of andere soorten van moleculaire diagnostiek.

Ook AML met *NPM1*-mutaties kon in enkele studies goed voorspeld worden.^{13,16} Dit is klinisch relevant, aangezien patiënten met *NPM1*-mutaties (en zonder *FLT3*-‘internal tandem duplication’ (ITD)-mutaties) een relatief gunstige prognose hebben.

Problematisch is hierbij wel, dat er vrij veel fout-positieve voorspellingen gedaan worden – met andere woorden, GEP mist hier specificiteit. Blijkbaar komt het *NPM1*-profiel ook voor bij AML-patiënten die geen *NPM1*-mutaties dragen.

Mutaties in de transcriptiefactor CEBPA lijken alleen goed voorspelbaar als sprake is van 2 gemuteerde allelen (zie *Figuur 1*).^{13,17} Recente studies suggereren dat juist die groep patiënten goed reageert op therapie.^{17,18} Mutaties in het *FLT3*-gen (zowel ITD als tyrosinekinasedomein (TKD)-mutaties) blijken tot matige ‘GEP-signatures’ te leiden. Datzelfde geldt voor mutaties in *KIT*.¹³

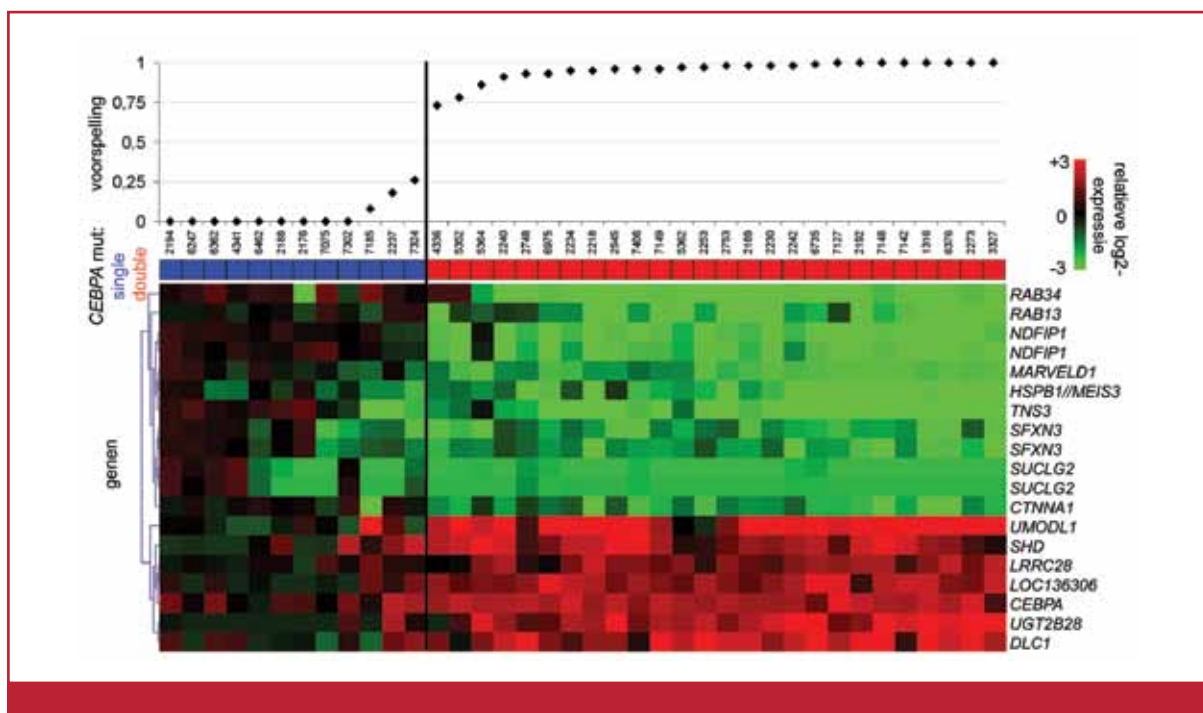
Waarom zijn bepaalde typen AML uitstekend herkenbaar met GEP, en andere niet? Men kan daarvoor enkele verklaringen aandragen. In de eerste plaats lijkt het erop, dat afwijkingen in transcriptiefactoren (bijvoorbeeld CEBPA) sterker geassocieerd zijn met dysregulatie van specifieke sets van genen dan afwijkingen in receptoren (bijvoorbeeld *FLT3*). Daarnaast komen in AML-blasten meestal meerdere genetische afwijkingen voor, die kunnen leiden tot elkaar versturende genexpressieprofielen. Daarbij zullen sommige onderliggende afwijkingen dominant zijn in het uiteindelijke genexpressiefenotype.

Samengevat bieden DNA-microarrays een veelbelovende nieuwe manier van diagnostiek van AML. Het grote voordeel van DNA-microarrays boven conventionele technieken als karyotypering ligt vooral in de uitgebreidheid van de test. Met een enkele microarraymeting wordt een transcriptionele momentopname van de leukemiecellen bepaald, waarmee tegelijkertijd diverse tests kunnen worden uitgevoerd door de data op verschillende manieren te analyseren. Bovenstaande experimentele, retrospectieve onderzoeken kunnen naar verwachting dan ook binnenkort worden uitgebreid naar klinische studies.

Genexpressieprofielen en de prognose van AML

De genoemde momentopname die DNA-microarrays kunnen maken van het totaal aan genexpressie-activiteit in tumorcellen kan niet alleen gebruikt worden voor diagnostiek, maar ook ter inschatting van prognose. Dit potentieel van GEP is inmiddels overtuigend aangetoond voor borstkanker, waarvoor op basis van Nederlands onderzoek sinds enige jaren speciaal ontwikkelde prognostische DNA-microarrays op de markt zijn.¹⁹

In de prognostiek van AML is de plaats van GEP nog



Figuur 1. Een voorspellend genexpressieprofiel voor *CEBPA*-mutaties. In een cohort van 524 patiënten met acute myeloïde leukemie (AML), waarvan 38 met *CEBPA*-mutaties (*CEBPA*^{mut}), werd een voorspellend genexpressieprofiel voor *CEBPA*-mutaties bepaald. De accuratesse van voorspelling werd geschat door gebruik te maken van tienvoudige cross-validatie. Dit is voor elk van de *CEBPA*^{mut}-patiënten weergegeven aan de bovenzijde van de figuur ('voorspelling'). De aanwezigheid van 1 (*CEBPA*^{single-mut}) of 2 (*CEBPA*^{double-mut}) *CEBPA*-mutaties is weergegeven in respectievelijk blauw en rood. In dit onderzoek bleek dat alleen *CEBPA*^{double-mut} uitstekend voorspeld kon worden als mutant, terwijl AML met *CEBPA*^{single-mut} geen karakteristiek genexpressieprofiel droeg. Juist *CEBPA*^{double-mut}-AML bleek geassocieerd met een gunstige prognose.¹⁷ De heatmap onderin de figuur laat de 19 probe-sets van de DNA-microarrays zien die deel uitmaakten van het uiteindelijke voorspellende *CEBPA*^{mut}-genexpressieprofiel. De kleuren geven de relatieve expressie weer van elk gen ten opzichte van hun gemiddelde expressie in het totale cohort van 524 AML-patiënten (groen is verlaagd, rood is verhoogd). Deze figuur is in aangepaste vorm overgenomen uit referentie 17.

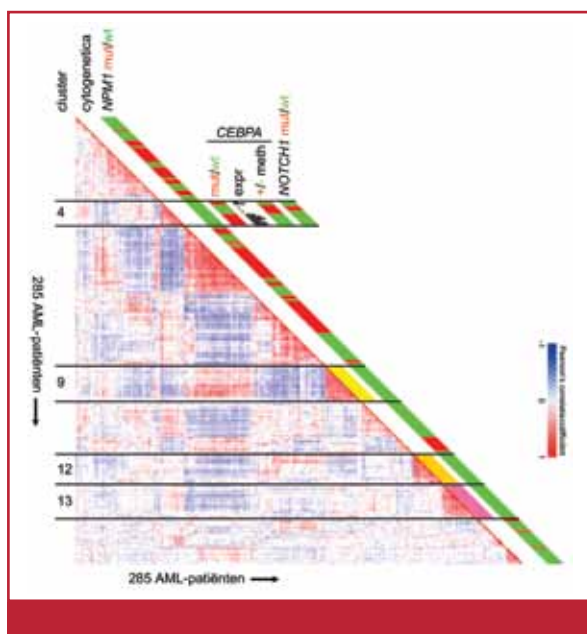
minder omschreven. In experimentele onderzoeken zijn inmiddels wel verschillende prognostische profielen beschreven.²⁰⁻²² Vaak gaat het daarbij om specifieke subcohorten van AML, zoals patiënten met een normaal karyotype. Het is nog niet goed helder in hoeverre de beschreven profielen prognostische waarde toevoegen aan parameters die al beschikbaar waren. Zo blijkt veel van de voorspellende kracht van enkele predictors synchroon te lopen aan de aan- of afwezigheid van *FLT3*-ITD.²²

Een duidelijk voordeel van GEP lijkt wederom de mogelijkheid om met 1 meting diverse tests te doen. Validatie in grotere series lijkt noodzakelijk voordat prognostische genexpressieprofielen worden vrijgegeven voor de klinische praktijk. De inmiddels gesloten HOVON 92-studie (zie www.hovon.nl) is een voorbeeld van een studie waarin een aanzet hiertoe is gegeven.

GEP en het identificeren van nieuwe subtypen van AML

Bij het bepalen van diagnose en prognose gebruikt men vooraf gegenereerde GEP-profielen en past die toe om nieuwe patiënten in te delen in een bekende klasse. Maar is GEP ook bruikbaar bij het identificeren van nieuwe subtypen van AML?

In de eerste onderzoeken van grotere cohorten AML viel op, dat sommige subtypen van AML in vergelijking met andere typen een volstrekt karakteristiek profiel vertoonden. Bij het zogenoemde 'unsupervised clusteren', dat wil zeggen groeperen van de samples zonder gebruik te maken van andere gegevens dan de genexpressiedata zelf, selecteerden die subtypen (waaronder weer AML met t(15;17), inv(16) en t(8;21)), zichzelf uit (zie *Figuur 2*, pagina 262).^{14,21,23} Bij deze analyses ontstonden ook unieke groepjes van AML die voorheen niet tot een groep herleid waren. Hadden we hier nu te maken met relevante



Figuur 2. Overzicht van GEP-bevindingen in een cohort van 285 patiënten met acute myeloïde leukemie (AML). Een onderzoek bij 285 AML-patiënten liet 16 subgroepen (clusters) zien op basis van onderlinge gelijkenissen in genexpressieprofielen.¹⁴ In de figuur geven de kleuren Pearson's correlatiecoëfficiënten weer: van volledig positief (rood) naar volledig negatief (blauw, zie ook de kleurenlegenda aan de rechterzijde). Vier clusters zijn gemarkeerd (clusters 4, 9, 12 en 13). Opvallend bij deze studie waren de sterke genexpressieprofielen van AML met prognostisch gunstige cytogenetische afwijkingen. Deze groepen zijn aangegeven in de kolom 'cytogenetica': inv(16) is geel, naast cluster 9; t(15;17) is oranje, naast cluster 12; en t(8;21) is roze, naast cluster 13. Een onderzoek uitgevoerd in hetzelfde patiëntencohort liet zien dat 95 van de 285 patiënten *NPM1*-mutaties droegen.¹⁶ *NPM1*-mutatiestatus is weergegeven naast elke patiënt (rood bij mutant, groen bij wildtype). De figuur laat zien, dat *NPM1*-mutaties met name voorkwamen in enkele specifieke clusters. Cluster 4 bleek geassocieerd met *CEBPA*-mutaties (aangegeven in het rood). Bij 6 patiënten in dit cluster werden echter geen *CEBPA*-mutaties gevonden (aangegeven in het groen). Bovendien bleken deze 6 patiënten nauwelijks tot geen *CEBPA*-messenger RNA (mRNA) tot expressie te brengen, terwijl de patiënten met *CEBPA*-mutaties zeer hoge *CEBPA*-mRNA-niveaus vertoonden ('*CEBPA* expr'). De afwezigheid van *CEBPA*-mRNA bleek geassocieerd met *CEBPA*-DNA-promoter-hypermethylering. Daarnaast bleken bij een aantal van juist deze patiënten mutaties in het *NOTCH1*-gen aanwezig.^{24,25} Deze figuur is in aangepaste vorm overgenomen uit referentie 5.

nieuwe typen van AML die we voor de introductie van DNA-microarrays nog niet konden herkennen? Inmiddels weten we, dat dit iets ingewikkelder ligt.

Een groepje samples met een gelijkend genexpressieprofiel is niet per se een relevant subtype. Dat heeft gedeeltelijk te maken met het feit dat niet alle genexpressievariëaties direct samenhangen met leukemiegerelateerde afwijkingen. Zo komen in rijpere celtypen andere sets van genen tot expressie dan in onrijpe cellen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het sterke genexpressieprofiel dat FAB-M4/M5-AMLs (myelomonocytische AMLs) vertonen.¹⁴ En zoals we eerder gezien hebben, hangen andersom juist niet alle leukemiegerelateerde afwijkingen samen met specifieke genexpressiepatronen.

Het wordt bij dit soort analyses aannemelijker dat er sprake is van een daadwerkelijk relevant subtype van AML als er behalve het gemeenschappelijk genexpressieprofiel ook sprake is van andere overeenkomsten tussen de patiëntensamples, bijvoorbeeld een gemeenschappelijke genmutatie of een specifieke respons op therapie. Dat deze benadering inderdaad vruchten kan afwerpen, bewijst een recentelijk beschreven nieuw, door genexpressieanalyse ontdekt subtype van AML met hypermethylering van de *CEBPA*-promoter (zie *Figuur 2*).²⁴ Aanvullende moleculaire studies lieten zien dat deze groep patiënten zeer specifieke karakteristieken heeft, waaronder een specifiek genoombreed methyleringsprofiel.²⁵ Men kan nog een stap verder maken, en zich afvragen of GEP ons iets kan leren over de moleculaire pathogenese van AML. Deze toepassing wordt veel gebruikt in experimentele studies, waarbij oncogenen of fusiegenen tot expressie worden gebracht in muizen en vervolgens het transcriptoom wordt gemeten. De toepassing in klinisch patiëntmateriaal is ingewikkelder. Dit komt zoals gezegd gedeeltelijk doordat genexpressievariëaties in klinische samples geen één-op-één-relatie hebben met onderliggende genetische afwijkingen, aangezien ook andere factoren daarin meespelen, zoals differentiatie stadium. Daarnaast kunnen tegelijk aanwezige afwijkingen interfereren in het uiteindelijke fenotype. In de afgelopen jaren zijn er diverse benaderingen voorgesteld om deze beperkingen te omzeilen. Het gaat daarbij vaak om bioinformatische oplossingen.

Conclusie

Na ruim 10 jaar ervaring met GEP op basis van DNA-microarrays is deze techniek niet meer weg te denken uit het laboratorium. De volgende stap zal die naar de kliniek zijn. Voor het stellen van diagnose en bepalen van prognose lijkt er zeker een rol weggelegd voor DNA-microarrays, waarbij met name de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. DNA-microarrays zijn bruikbaar voor de diagnostiek van subtypen acute myeloïde leukemie (AML) die samengaan met een zeer karakteristiek genexpressieprofiel, waaronder AML met t(8;21), inv(16), t(15;17), dubbelmutaties in het CEBPA-gen of NPM1-mutaties.
2. Ook prognostische genexpressieprofielen kunnen worden geëxtraheerd, maar het is nog onduidelijk hoeveel informatie dit soort profielen toevoegen aan reeds beschikbare prognostische parameters.
3. Klinische prospectieve onderzoeken zijn gewenst.
4. Het is mogelijk nieuwe subtypen AML te identificeren door gebruik te maken van klinische GEP-data en andere 'high-throughput'-technieken, zoals 'single nucleotide polymorphism arrays', genoombrede analyses van DNA-methyleringspatronen en microRNA-expressie en sequentieanalyse van het complete genoom of transcriptoom.

mogelijkheid tot het snel verrichten van verschillende onderzoeken tot de verbeelding spreekt. Voor bepaalde typen AML biedt GEP echter op dit moment nog geen goede oplossing. Voor die groepen blijven we dus aangewezen op al bestaande diagnostische middelen. Het ontrafelen van de verscheidenheid van AML met DNA-microarrays staat nog in de kinderschoenen. Veelbelovende nieuwe bio-informatische technieken bieden echter de mogelijkheid om de data op een meer geavanceerde manier te benaderen. Daarbij moet zeker ook gedacht worden aan combinatie van verschillende platforms, bijvoorbeeld door GEP-data te koppelen aan SNP-arrays of 'array-comparative genomic hybridization', waarmee men chromosomale deleties en amplificaties en uniparentale disomie kan detecteren, of door gebruik te maken van epigenetische of microRNA-profielen. Een interessante nieuwe ontwikkeling is het steeds laagdrempeliger worden van sequentieanalyse van het complete genoom of transcriptoom.

Referenties

1. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-62.
2. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006;368:1894-1907.
3. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*;115:453-74.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, 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.
5. Wouters BJ, Löwenberg B, Delwel R. A decade of genome-wide gene expression profiling in acute myeloid leukemia: flashback and prospects. *Blood* 2009;113:291-8.
6. Mrozek K, Radmacher MD, Bloomfield CD, Marcucci G. Molecular signatures in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2009;16:64-9.
7. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446:758-64.
8. Radtke I, Mullighan CG, Ishii M, Su X, Cheng J, Ma J, et al. Genomic analysis reveals few genetic alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12944-9.
9. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286-98.
10. Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*;17:13-27.
11. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456:66-72.
12. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361:1058-66.
13. Verhaak RG, Wouters BJ, Erpelinck CA, Abbas S, Beverloo HB,

Lugthart S, et al. Prediction of molecular subtypes in acute myeloid leukemia based on gene expression profiling. *Haematologica* 2009;94:131-4.

14. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, Erpelinck CA, Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Boer JM, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1617-28.

15. Haferlach T, Kohlmann A, Schnittger S, Dugas M, Hiddemann W, Kern W, et al. Global approach to the diagnosis of leukemia using gene expression profiling. *Blood* 2005;106:1189-98.

16. Verhaak RG, Goudswaard CS, Van Putten W, Bijl MA, Sanders MA, Hugens W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood* 2005;106:3747-54.

17. Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschuieren CA, Van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 2009;113:3088-91.

18. Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, et al. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol*;28:570-7.

19. Van 't Veer LJ, Bernards R. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. *Nature* 2008;452:564-70.

20. Metzeler KH, Hummel M, Bloomfield CD, Spiekermann K, Braess J, Sauerland MC, et al. An 86-probe-set gene-expression signature predicts survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;112:4193-201.

21. Bullinger L, Dohner K, Bair E, Frohling S, Schlenk RF, Tibshirani R, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1605-16.

22. Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS, Mrozek K,

Whitman SP, Vardiman JW, et al. Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2006;108:1677-83.

23. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, Liu HC, Zhou X, Song G, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood* 2004;104:3679-87.

24. Wouters BJ, Jorda MA, Keshan K, Louwers J, Erpelinck-Verschuieren CA, Tieleman D, et al. Distinct gene expression profiles of acute myeloid/T-lymphoid leukemia with silenced CEBPA and mutations in NOTCH1. *Blood* 2007;110:3706-14.

25. Figueroa ME, Wouters BJ, Skrabanek L, Glass J, Li Y, Erpelinck-Verschuieren CA, et al. Genome-wide epigenetic analysis delineates a biologically distinct immature acute leukemia with myeloid/T-lymphoid features. *Blood* 2009;113:2795-804.

Ontvangen 27 februari 2010, geaccepteerd 21 juni 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. B.J. Wouters, internist i.o.

Dhr. prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog

Dhr. dr. P.J.M. Valk, moleculair bioloog

Dhr. prof. dr. R. Delwel, moleculair bioloog

Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Hematologie

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Tel.: 010 704 37 56

E-mailadres: b.wouters@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.