

## Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dirk Reinhardt** (bis 14.03.2012)
- **Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz** (ab 15.03.2012)

Tel.: 0511/532-6711 • E-Mail: [kratz.christian@mh-hannover.de](mailto:kratz.christian@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/245.html](http://www.mh-hannover.de/245.html)

### Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien und der angeborenen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko bestimmt. Darüber hinaus kommt der Erforschung neuer Ansätze der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine hohe Bedeutung zu. Mitglieder der Klinik haben auf diesen Gebieten international beachtete Pionierarbeit geleistet.

Die Klinik beherbergt die AML-BFM Studienzentrale, die die Behandlung von Kindern und jugendlichen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in Deutschland und Europa koordiniert. Auch im Bereich der AML Grundlagenforschung beherbergt die Klinik international renommierte Arbeitsgruppen. Darüber hinaus sind eine Studie für Patienten mit Fanconi Anämie sowie für lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation (PTLD) hier angesiedelt. Die Mitglieder der Klinik sind in vielfältigen Forschungsnetzwerken zum Teil federführend beteiligt.

### Forschungsprojekte

#### **Forschungsprojekt: „Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom“**

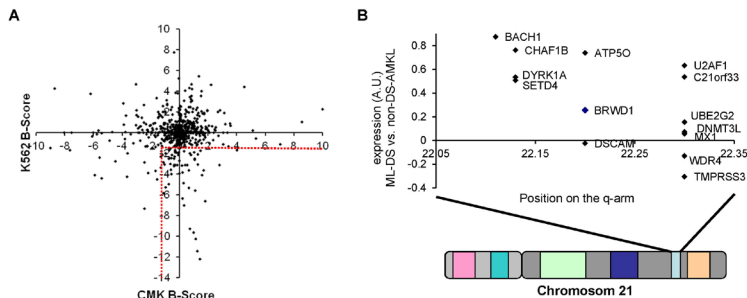
Forschungsbericht 2012 der Kooperativen AML-BFM Studie

Bisher waren die Gene auf Chromosom 21, die für das 500-fach gesteigerte Risiko von Kindern mit Down Syndrom, eine myeloische Leukämie (ML-DS) zu entwickeln, verantwortlich sind, unbekannt. Eine Reihe von klassischen Proteinkodierenden Genen sind mit den onkogenen Eigenschaften von Chromosom 21 in Zusammenhang gebracht worden. Diese sind aber entweder in Leukämiezellen nicht überexprimiert oder weisen in funktionellen Untersuchungen unspezifische Effekte auf (ERG, ETS2, RUNX1). Um neue Einblicke in die onkogenen Eigenschaften von Trisomie 21 zu gewinnen, haben wir einen hypothesengesteuerten und hypothesenfreien Ansatz (RNAi Screening, s.u.) verfolgt.

In dem hypothesengesteuerten Ansatz gingen wir der Rolle von miR-125b-2 bei der Leukämogenese und normalen Hämatopoese nach (DFG, RE-2580/2-1). So konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nur beobachten, dass miR-125b deutlich in den leukämischen Blasten von Patienten mit ML-DS überexprimiert ist, sondern auch, dass die retrovirale Überexpression von miR-125b-2 zur erhöhten Proliferation und gesteigerten Selbsterneuerungskapazität von humanen und murinen megakaryozytären Progenitorzellen (MPs) und megakaryozytären/ erythroiden Progenitorzellen (MEPs) führt. Man geht davon aus, dass MEPs den Ursprung der ML-DS und DS-TL bilden. Interessanterweise beeinträchtigte die ektopische Expression von miR-125b-2 nicht die terminale megakaryozytäre und erythroide Differenzierung, während die myeloische Differenzierung blockiert wurde. Also verdeutlicht unsere Arbeit die Rolle von miR-125b-2 als positiver Regulator der Megakaryopoese und als Onkogen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Trisomie 21. Somit ist uns erstmals der Nachweis eines auf Chromosom 21 kodierten Onkogens gelungen, dass tatsächlich bei ML-DS/ DS-TL überexprimiert ist und mit den pathognomonischen GATA1s-Mutationen kooperiert.

In dem laufenden Projekt (Deutsche Krebshilfe #109251) wollten wir mit Hilfe eines lentiviralen RNAi Screenings hypothesenfrei genauere Einblicke in die mit Trisomie 21 assoziierte Leukämogenese gewinnen und speziell mit GATA1s

kooperierende Gene identifizieren und charakterisieren. Für das lentivirale RNAi Screening standen 512 unterschiedliche shRNAs gegen 250 Gene (known und predicted) auf Chromosom 21 im lentiviralen GIPZ Vektor zur Verfügung. Durch negative Selektion konnten wir 26 Onkogene identifizieren, die speziell für Proliferation und Überleben der ML-DS Zelllinie CMK essentiell waren (Abbildung 1). Dafür wurde jede shRNA einzeln in CMK (ML-DS), K562 (CML, Erythro-leukämie) und M-07 (non-DS-AMKL) Zellen getestet (in Quadruplikaten) und über 10 Tage mit und ohne Zugabe von Puromycin kultiviert. Kandidatengene wurden anhand des B-Scores ermittelt (Abbildung 1A).

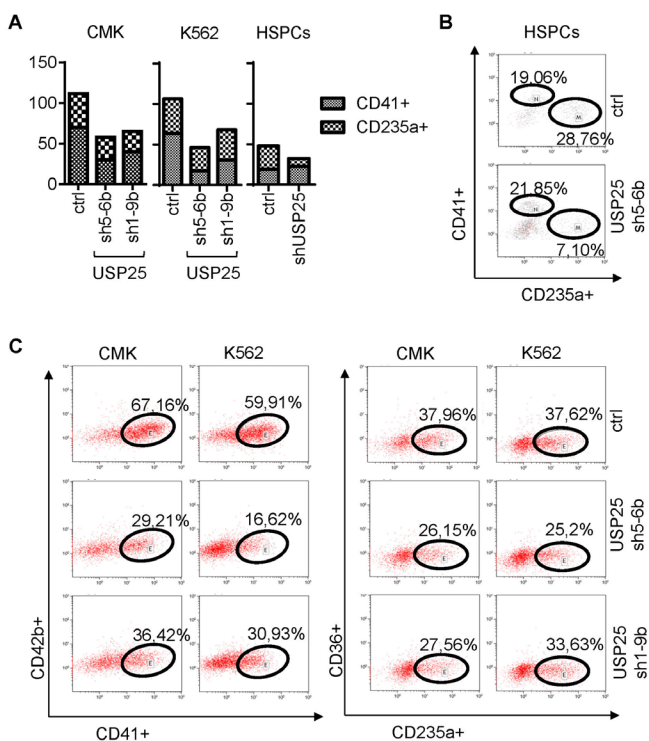


**Abb. 1:** Ergebnisse des RNAi-Screenings. (A) B-Score der einzelnen Gene für den Knockdown in CMK- und K562-Zellen berechnet mit Hilfe des HTS correctors. Leukämische Zelllinien (CMK, CMY, M-07, K562) wurden mit 512 shRNAmirs gegen 250 Gene auf Chromosom 21 transduziert. Kandidaten mit einem B-Score  $\leq -1,5$  für CMK und  $\geq -1,5$  für M-07 (nicht gezeigt) und K562 (rote gestrichelte Linie) wurden weitergehend analysiert. (B) Lokalisation und Expression potentieller Onkogene auf Chromosom 21. 20 der insgesamt 26 Trisomie 21-spezifischen Onkogene befinden sich in der kleinen chromosomalen Region, 21q22,1-21q22,3. 11 der 14 hier gezeigten potentiellen Onkogene weisen zudem eine erhöhte Expression in ML-DS vs. Non-DS-AMKL auf.

Interessanterweise liegen 20 der 26 Trisomie 21-spezifischen Onkogene in der chromosomalen Region 21q22.1-21q22.3. Für 14 der 20 Gene waren Genexpressionsdaten verfügbar. 11 der 14 der Trisomie 21-spezifischen Onkogene wiesen eine erhöhte Expression in ML-DS-Blasten gegenüber non-DS-AMKL-Blasten auf (Abbildung 2B). In der bioinformatischen Analyse bilden sie ein Netzwerk. Dies impliziert eine gemeinsame koordinierte Funktion in der Hämatopoese und Leukämogenese.

In einem zweiten Schritt haben wir die Zahl der im RNAi Screening identifizierten Onkogene mit Hilfe von GFP-Kompetitionsassay, Erstellung von Wachstumskurven, Bestätigung der Herabregulierung der entsprechenden Gene mittels qRT-PCR, Colony-Forming Assays sowie Differenzierungs- und Apoptoseassays weiter eingegrenzt und die Zahl der falsch positiven Gene minimiert.

Interessanterweise haben wir kein GATA1s/Trisomie 21-spezifisches Onkogen (essentiell nur für ML-DS Zelllinie) gefunden, bei dessen Knockdown Effekte in allen untersuchten Bereichen zu beobachten waren. Vielmehr haben die für ML-DS Zelllinien essentiellen Gene entweder Einfluss auf die Differenzierung, die Proliferation oder die Zellviabilität. Dies und die Tatsache, dass die Mehrzahl der Gene in der Region 21q22.1-21q22.3 auf Chromosom 21 zu finden sind, deuten darauf hin, dass das Zusammenspiel mehrerer Gene in Zusammenhang mit der GATA1s-Mutation für die Entstehung einer Leukämie von entscheidender Bedeutung sein könnte.

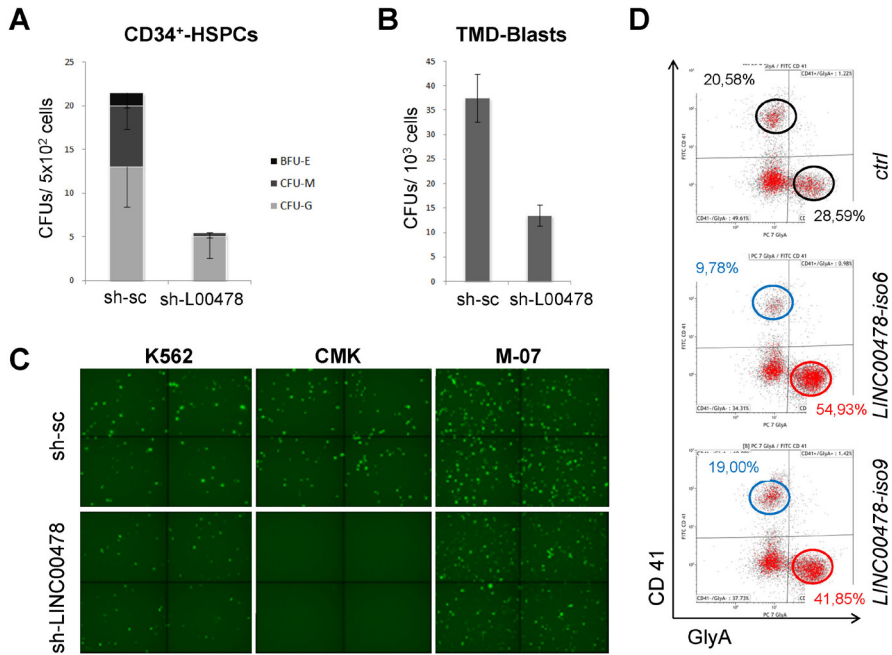


**Abb. 2:** USP25 reguliert die erythroide und megakaryozytäre Differenzierung von Zelllinien und CD34+-HSPCs. (A-C) Durchflusszytometrische Analyse von CMK- und K562 Zellen sowie CD34+-HSPCs nach Transduktion mit sh-sc (scrambled shRNA, ctrl) oder sh-USP25 (zwei unterschiedliche shRNAs). Die megakaryozytäre Differenzierung der Zelllinien wurde mit PMA induziert. CD34+-HSPCs wurden in einem megakaryo-/erythrozytären Differenzierungsmedium gehalten.

Im Anschluss an die Validierung des Highthroughput-Screenings haben wir potentielle Onkogene während der normalen Hämatopoese untersucht. USP25 (ubiquitin specific peptidase 25) reguliert über den Prozess der Deubiquitinierung die intrazelluläre Proteindegradation, den Zellzyklus und die zelluläre Antwort auf Stress. In unserer Analysen konnte USP25 der Gruppe der Onkogene zugeordnet werden, welche global mit Leukämie assoziiert sind (essentiell für alle 3 Zelllinien). Im Differenzierungsassay konnten wir nun nachweisen, dass USP25 auch die Differenzierung steuert. Der Knockdown von USP25 in leukämischen Zelllinien mittels zwei verschiedener shRNA-Konstrukte führte zu einer Blockade der induzierten erythroiden und megakaryozytären Differenzierung (Abbildung 2A, C). Auch in CD34+-hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen (HSPCs) resultierte der knockdown von USP25 in einem deutlichen Rückgang der erythroiden Differenzierung (Abbildung 2B).

In besonderem Maße zog das benachbarte Gen von USP25, die nicht-kodierende RNA LINC00478, unsere Aufmerksamkeit auf sich. Nachdem LINC00478 hypothesenfrei in allen oben beschriebenen Schritten als potentielles Onkogen auf Chromosom 21 ausgemacht wurde, begannen wir den genomischen Kontext genauer zu studieren. Dabei stellten wir fest, dass LINC00478 das Wirtsgen von miR-125b-2 ist, welches wir in dem oben beschriebenen Projekt separat als Onkogen in der megakaryoblastären Leukämie beschrieben haben. In funktionellen Tests gingen wir daher dem Einfluss des nicht-kodierenden Gens LINC00478 auf die normale Hämatopoese sowie auf primäre leukämische Blasten nach (Abbildung 3A-B). Wie erwartet hat der knockdown von LINC00478 sowohl in CD34+-HSPCs als auch in TMD-Blasten zu einem Rückgang des Koloniewachstums geführt. Bei den CD34+-HSPCs war der Rückgang vor allem durch weniger

erythroide Kolonien bedingt. Durch die lentivirale Expression von LINC00478 (Isoform 6 und 9) konnte die erythroide Differenzierung gesteigert werden (Abbildung 3D). Sowohl im Colony-forming Assay als auch in der kombinierten erythroiden/megakaryozytären in vitro Differenzierung war ein deutlich höherer Anteil erythroider Zellen nachweisbar.



**Abb. 3:** Gain- and loss of function studies in CD34<sup>+</sup>-HSPCs und leukämischen Blasten. (A-B) Diagramm und Statistik der Anzahl von CFUs von (A) CD34<sup>+</sup>-HSPCs und (B) TMD-Blasten transduziert mit sh-sc (scrambled shRNA) oder sh-C21orf34. (C) Automatisierte, fluoreszenzmikroskopische Aufnahme zeigt Wachstumsnachteil von shC21orf34 transduzierten CMK Zellen im Vergleich zur sh-sc Kontrolle und den Kontrollzelllinien M-07 und K562 ohne Trisomie 21. (D) Überexpression von lincRNA C21orf34 steigert erythroide Differenzierung von CD34<sup>+</sup>-HSPCs. Durchflusszytometrische Bestimmung der CD235a (GlyA) und CD41 positiven Zellen nach Differenzierung der CD34<sup>+</sup>-HSPCs.

Insgesamt konnten wir also erfolgreich ein lentivirales RNAi Screening für alle Gene auf Chromosom 21 in megakaryoblastären und erythroblastären Leukämien durchführen. In einem zweiten Schritt konnten wir 31% der initialen Kandidaten als GATA1s/Trisomie 21 spezifische Onkogene verifizieren und so ein potentielles genetisches Netzwerk auf Chromosom 21 aufdecken. Die separate Betrachtung von zwei der Kandidatengene in funktionellen Studien hat interessante Einblicke in die Regulation von Wachstum und Differenzierung von HSPCs durch Gene auf Chromosom 21 geliefert. Im Falle von LINC00478 konnten unsere Studien erstmals die Bedeutung einer neuen Klasse von nicht kodierenden RNAs bei der Entstehung von megakaryoblastären Leukämien nahelegen. Unsere Ergebnisse bringen somit durch Einführung einer bisher wenig untersuchten Klasse von Onkogenen nicht nur einen zusätzlichen Grad an Komplexität in unser Verständnis der Leukämogenese, sondern öffnen auch den Weg zu neuen therapeutischen Optionen. Wir konnten aber auch zeigen, dass die leukämischen Blasten abhängig von Enzymen auf Chromosom 21 sind, die grundlegende zelluläre Prozesse wie Ubiquitinierung (USP25) und Spleißen (U2AF1) steuern. Insbesondere die Dysregulation des Spleißens rückte kürzlich in den Fokus der Forschung zur Entstehung des myelodysplastischen Syndroms und der AML. Trotz dieser ermutigenden Zwischenergebnisse werden weitere Studien benötigt, um tatsächlich das komplette Netzwerk von Genen, die bei der Leukämogenese beteiligt sind, aufzuklären. Dieses Ziel wollen wir in Zukunft verfolgen.

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

## Weitere Forschungsprojekte

**Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007. (EudraCT number 2006-002962-20)**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Co-transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A3)

**p53-abhängige Virusreplikation im transgenen HCC Maus Mosaik zur Aktivierung von chimären T-Zellen**

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Entwicklung genterapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-Granulozyten-Transfusionen bei Patienten mit neutropenischem Fieber. DFG Sachbeihilfe im BMBF Sonderprogramm "Klinische Studien" für die Studie "Granulocyte Transfusion Therapy in Patients with Neutropenic Fever („GRANITE")"**

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hübel, Kai, (PD Dr. med.), Universität Köln, Projektleitung, Sachs, Ulrich, (Dr. med.), Universität Giessen; Förderung: DFG

**Granulozytentransfusionen bei febriler Neutropenie**

■ Projektleitung: Hübel, Kai (PD Dr.), Universität Köln, Grigull, Lorenz (PD Dr.), Mitglied der Studienleitung; Förderung: DFG

**Emmy Noether-Programm: Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG

**Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Doerries, A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Ude-Köller, S. (Dr. med.), Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: DFG (Teilprojekt B2)

**Klinische, genetische und funktionelle Charakterisierung der Grundlagen chronischer Virusinfektionen beim Menschen**

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900 (Teilprojekt C5)

**In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hematopoiesis to neurocognitive function**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics.

**Deutsches Netzwerk für „Kongenital Bone Marrow Failure-Syndrome“: Molekulare Pathophysiologie der Kongenitalen Neutropenie**

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen (Teilprojekt 2.3)

**Database and statistics, WP2 des Projektes IntReALL (International study for treatment of childhood relapsed ALL 2010 with standard therapy, systematic integration of new agents and establishment of standardized diagnostic and research)**

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. nat.); Förderung: EU

**Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**DS-ML 2006 - Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Biologische Charakterisierung akuter myeloischer Leukämien (AML) bei Kindern und Jugendlichen als Grundlage der individuellen Therapiestratifizierung - Etablierung der strukturellen, logistischen und datentechn. Voraussetzungen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Streltsov, Alexandra (cand. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Immunotherapy with CD19  $\zeta$  gene-modified T cell after transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia A European multicenter phase I/II clinical trial**

■ Projektleitung: Rössig, Claudia (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Reduziert toxische Treosulfan-basierte Konditionierung für die Stammzelltransplantation bei pädiatrischen Patienten**

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

**Untersuchungen zur Machbarkeit und Logistik einer pharmakokinetischen Studie zu Treosulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation und MEDAC

**Allogene HLA-passende EBV-spezifische T-Zellen für Patienten mit EBV-assoziierten Tumoren nach Organtransplantation: Etablierung der GMP-konformen Herstellung und Planung einer klinischen Phase I/II Studie**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation

**Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in children after solid organ transplantation**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation

**Entwicklung einer hämatopoetischen Stammzellgentherapie für die Therapie der HAX1-Defizienz**

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

**Einzelanalyse der NPM1-FLT3-ITD positiven akuten myeloischen Leukämien bei Kindern**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Feuerhahn, Eva (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

**Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Generierung von humanen in vitro Modellen zur Analyse prädisponierender Faktoren für kindliche Leukämien mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2010/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (Ped-PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Weiterbetrieb und Ausbau des zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH (ZDM-GPOH)**

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH, A 2010.15

**Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

**Establishment of an allogeneic T-cell donor registry**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

**Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Entwicklung, Umsetzung u. Etablierung eines innovativen mobilen Patientendaten-Erfassungssystems für die ambulante palliative und spezialisierte häusliche medizinische und pflegerische Versorgung schwerkranker Kinder u. Jugendlichen in Niedersachsen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

**Kooperatives Studienzentrum für klinische Phase I/II Studien in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

**Erstellung eines globalen lincRNA Profils von akuten myeloischen Leukämien**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

**Madeleine Schickedanz-Fellowship für Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie (Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-CSFR isoforms)**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Stepczynska-Bachmann, Anna (Dr.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

**Translationale Studie zur Verbesserung der Therapie von Kindern mit Down Syndrom und Myeloischer Leukämie (ML-DS) durch Valproat**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung

**Funktionsanalyse der Wechselwirkung zwischen dem HIV-1 Protein Tat und der Histoneacetylase SIRT1 und die Bedeutung für die Entwicklung neuer Ansätze in der HIV-1Therapie**

■ Projektleitung: Thakur, Basant Kumar (Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pflieger-Stiftung

**Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantations-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der Ped-PTLD-Pilot 2005 Studie und des Ped-PTLD Registers**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Förderung: B. Braun Stiftung

**International Phase III Study Gemtuzumab ozogamicin added to conventional chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Strukturbeihilfe für den Aufbau eines Netzwerks für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

**Überregionales Klinisch pädiatrisches Prüfzentrum; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Verbesserung der Betreuung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Torben Müller - Jugendkrebs Stiftung

**Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen bei pädiatrischen Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Handgretinger, Rupert (Prof. Dr. med.), Lang, Peter (PD Dr. med.) Tübingen; Förderung: Universitätskinderklinik Tübingen

**AML-SZT 2007. Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Lang, Borkhardt (Prof. Dr. med.); Förderung: Fresenius

**Inhibitor-Immunologie-Studie: Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A**

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Wieland, Britta (Dr. med.); Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring



**„Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Boztug, Kaan (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

**Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multidisziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstärkung**

■ Projektleitung: Sander, Annette (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

**Klinische Studiengruppe Innovative Therapien für Kinder mit einer Krebserkrankung (ITCC Innovative Therapies for children with Cancer Clinical Trial Group, Protocol ITCC 005 CA 180-018)**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International

**CV185077: Pilot Study for Standardization of Diagnostic Techniques for Central Venous Catheters - Venous Thromboembolism Study**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**CA180-226 Phase I/II Dasatinib in BCR/ABL positive Leukemia**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International

**A Phase I/II study of clofarabine in combination with cytarabine and liposomal daunorubicin in children with relapsed/refractory pediatric AML**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa) -Parents' organisation, The Netherlands;

**Erfassung und Verbesserung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

**Forschungsförderung**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Galen Holdings PLC

**International Registry Relapsed AML 2009**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.)

**The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells**

■ Projektleitung: Koch, Mia Lee (cand. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Li, Zhe (PhD.); Förderung: MD-Fellowship über Boehringer Ingelheim Fonds

**Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der CD20-positiven PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Früherkennung neuromuskulärer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des M. Pompe durch den Einsatz von Fragebogen und künstlicher Intelligenz**

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Genzyme GmbH

**Einzelzellanalyse zur Charakterisierung der Leukämie-initiiierenden Zellpopulation bei der AML im Kindesalter**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

**Etablierung und Anwendung eines 8-Farbpanels bei der Diagnose und dem Monitoring der Akuten Myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Beckman Coulter GmbH

**Phase I Studie des AMD3100 in Kombination mit catarabin, Fludarabin und liposomalen Daunorubicin bei bei Kindern mit rezidivierender/refraktärer AML im Kindesalter**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Krebs-Kinder in Not e. V.

**Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B, nicht-interventionelle Studie**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CLS Behring

**Vergleich der Menstruationsblutung von Frauen mit von Willebrand Syndrom und Konduktorinnen für die Hämophilie A und B, Carrier-bleeding-Study**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CLS Behring

**Thrombophilie im Kindesalter, nicht-interventionelle Studie**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.)

**ReFacto AF PUP-Studie**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

**ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

**Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

**EFFEKT-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bayer Vital GmbH

**Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

**Intersero-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Intersero

**Epinine-Studie, Nicht-interventionelle multizentrische Studie zur Epidemiologie der Hämophilie B**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

**WilQoL-Studie, Multizentrische nicht-interventionelle Studie zur Lebensqualität von Patienten mit von Willebrand Syndrom**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung: Moorthi, Christine (Dr. med.), Bremen; Förderung: CSL-Behring

### **Hämophilie im Kindesalter; Internationale prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Frankfurt/Main u.a.**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Kreuz, Wolfhart (PD Dr. med.); Förderung: nicht bekannt

### **Thrombid-Studie: Qualitative Studie zur Erfassung und Klassifizierung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Thrombozytopathien in Deutschland, Österreich und der Schweiz**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Streif, W. (Prof. Dr. med.), Universität Innsbruck; Knöfler, R. (Dr. med.), Universität Dresden; Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH, CSL-Behring

### **Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft“. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

### **Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT) Multizentrische Studie der Firma Biotest AG**

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Firma Biotest

### **Untersuchung molekulargenetischer Ursachen monogener Störungen der intestinalen Immunität**

■ Projektleitung: Kotlarz, Daniel; Förderung: Care-for-Rare Foundation

### **Originalpublikationen**

Aalbers AM, Calado RT, Young NS, Zwaan CM, Kajigaya S, Baruchel A, Geleijns K, de Haas V, Kaspers GJ, Reinhardt D, Trka J, Kuijpers TW, Pieters R, van der Velden VH, van den Heuvel-Eibrink MM. Absence of SBDS mutations in sporadic paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 2013;160(4):559-561

Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*; 2012;119(15):3450-3457

Attarbaschi A, Morak M, Cario G, Cazzaniga G, Ensor HM, Te Kronnie T, Bradtke J, Mann G, Vendramini E, Palmi C, Schwab C, Russell LJ, Schrappe M, Conter V, Mitchell CD, Strehl S, Zimmermann M, Pötschger U, Harrison CJ, Stanulla M, Panzer-Grümayer R, Haas OA, Moorman AV, on behalf of the Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)-Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group and National Cancer Research Institute (NCRI)-Children's Cancer and Leukaemia (CCLG) Study Group. Treatment outcome of CRLF2-rearranged childhood acute lymphoblastic leukaemia: a comparative analysis of the AIEOP-BFM and UK NCRI-CCLG study groups. *Br J Haematol*; 2012;158(6):772-777

Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Dogu F, Ikinçigullari A. A Novel G6PC3 Gene Mutation in a Patient With Severe Congenital Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*; 2013;35(2):e81-e83

Beier R, Albert MH, Bader P, Borkhardt A, Creutzig U, Eyrich M, Ehlert K, Gruhn B, Greil J, Handgretinger R, Holter W, Klingebiel T, Kremens B, Lang P, Mauz-Körholz C, Meisel R, Müller I, Peters C, Reinhardt D, Sedlacek P, Schulz A, Schuster FR, Schrauder A, Strahm

B, Sykora KW, Wossmann W, Zimmermann M, Sauer MG. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. *Bone Marrow Transplant*; 2012;DOI: 10.1038/bmt.2012.204

Beier R, Schulz A, Hönig M, Eyrich M, Schlegel PG, Holter W, Stachel KD, Ehlert K, Greil J, Nürnberger W, Wössmann W, Bader P, Urban C, Müller I, Suttorp M, Sauer M, Gruhn B, Meisel R, Zimmermann M, Sykora KW. Long-term follow-up of children conditioned with Treosulfan: German and Austrian experience. *Bone Marrow Transplant*; 2012;DOI: 10.1038/bmt.2012.188

Blink M, van den Heuvel-Eibrink MM, Aalbers AM, Balgobind BV, Hollink IH, Meijerink JP, van der Velden VH, Beverloo BH, de Haas V, Hasle H, Reinhardt D, Klusmann JH, Pieters R, Calado RT, Zwaan CM. High frequency of copy number alterations in myeloid leukaemia of Down syndrome. *Br J Haematol*; 2012;158(6):800-803

Blink M, van den Heuvel-Eibrink MM, de Haas V, Klusmann JH, Hasle H, Zwaan CM. Low frequency of type-I and type-II aberrations in myeloid leukemia of Down syndrome, underscoring the unique entity of this disease. *Haematologica*; 2012;97(4):632-634

Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, van der Veer A, Meijerink JP, Beverloo HB, Zimmermann M, de Haas V, Richards SM, Vora AJ, Mitchell CD, Russell LJ, Schwab C, Harrison CJ, Moorman AV, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, Zwaan CM. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia*; 2012;26(10):2204-2211

Buitenkamp TD, Pieters R, Zimmermann M, de Haas V, Richards SM, Vora AJ, Mitchell CD, Schwab C, Harrison CJ, Moorman AV,

- van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. BTG1 deletions do not predict outcome in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2013;27(1):251-252
- Coenen EA, Driessen EM, Zwaan CM, Stary J, Baruchel A, de Haas V, de Bont ES, Reinhardt D, Kaspers GJ, Arentsen-Peters ST, Meyer C, Marschalek R, Pieters R, Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM. CBL mutations do not frequently occur in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 2012;159(5):577-584
- Coenen EA, Zwaan CM, Meyer C, Marschalek R, Creutzig U, Pieters R, Bradtke J, van den Heuvel-Eibrink MM. Abl-interactor 2 (ABI2): A novel MLL translocation partner in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*; 2012;36(5):e113-5
- Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Muller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Fuhrer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Korholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*; 2012;379(9823):1301-1309
- Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, Moericke A, Schrauder A, Bourquin JP, Schewe D, Harbott J, Teigler-Schlegel A, Ratei R, Ludwig WD, Köhler R, Bartram CR, Schrappe M, Stanulla M, Cario G. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica*; 2013;98(3):428-432
- Dorries A, Ude-Koeller S, Wermes C, Eisert R, Ganser A. Prioritisation in haemophilia A: a qualitative study of stakeholder attitudes and preferences. *Klin Padiatr*; 2012;224(3):211-226
- Emmrich S, Henke K, Hegermann J, Ochs M, Reinhardt D, Klusmann JH. miRNAs can increase the efficiency of ex vivo platelet generation. *Ann Hematol*; 2012;91(11):1673-1684
- Escherich G, Zimmermann M, Janka-Schaub G, on behalf of the CoALL study group. Doxorubicin or daunorubicin given upfront in a therapeutic window are equally effective in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. A randomized comparison in trial CoALL 07-03. *Pediatr Blood Cancer*; 2013;60(2):254-257
- Grigull L, Betzel C, Schumacher U, Rother AK, Mücke U, Klawonn F, Lechner WM. Sollten Kinderärzte zur Unterstützung bei der Diagnostik einen Computer nutzen? *Pädiatr Prax*; 2012;79(4):545-556
- Grigull L, Lechner WM. Supporting diagnostic decisions using hybrid and complementary data mining applications: a pilot study in the pediatric emergency department. *Pediatr Res*; 2012;71(6):725-731
- Grothusen C, Schuett H, Hillmer A, Lumpe S, Grote K, Ballmaier M, Bleich A, Glage S, Tietge UJ, Luchtefeld M, Schieffer B. Role of suppressor of cytokine signaling-1 in murine atherosclerosis. *PLoS One*; 2012;7(12):e51608
- Haemmerling S, Behnisch W, Doerks T, Korbel JO, Bork P, Moog U, Hentze S, Grasshoff U, Bonin M, Riess O, Janssen JW, Jauch A, Bartram CR, Reinhardt D, Koch KA, Bandapalli OR, Kulozik AE. A 15q24 microdeletion in transient myeloproliferative disease (TMD) and acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) implicates PML and SUMO3 in the leukaemogenesis of TMD/AMKL. *Br J Haematol*; 2012;157(2):180-187
- Hartsink-Segers SA, Zwaan CM, Exalto C, Luijckdijk MW, Calvert VS, Petricoin EF, Evans WE, Reinhardt D, de Haas V, Hedtjörn M, Hansen BR, Koch T, Caron HN, Pieters R, Den Boer ML. Aurora kinases in childhood acute leukemia: the promise of aurora B as therapeutic target. *Leukemia*; 2013;27(3):560-568
- Hermkens MC, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Baruchel A, Stary J, Reinhardt D, Zimmerman M, Haas VD, Pieters R, Zwaan CM. The clinical relevance of BAALC and ERG expression levels in pediatric AML. *Leukemia*; 2013;27(3):735-737
- Hong HS, Ahmad F, Eberhard JM, Bhatnagar N, Bollmann BA, Keudel P, Ballmaier M, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Loss of CCR7 expression on CD56(bright) NK cells is associated with a CD56(dim)CD16(+) NK cell-like phenotype and correlates with HIV viral load. *PLoS One*; 2012;7(9):e44820
- Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B, Hutchinson A, Deng X, Liu C, Horner MJ, Cullen M, Epstein CG, Burdett L, Dean MC, Chatterjee N, Sampson J, Chung CC, Kovaks J, Gapstur SM, Stevens VL, Teras LT, Gaudet MM, Albanes D, Weinstein SJ, Virtamo J, Taylor PR, Freedman ND, Abnet CC, Goldstein AM, Hu N, Yu K, Yuan JM, Liao L, Ding T, Qiao YL, Gao YT, Koh WP, Xiang YB, Tang ZZ, Fan JH, Aldrich MC, Amos C, Blot WJ, Bock CH, Gillanders EM, Harris CC, Haiman CA, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, McNeill LH, Rybicki BA, Schwartz AG, Signorello LB, Spitz MR, Wiencke JK, Wrensch M, Wu X, Zanetti KA, Ziegler RG, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Malats N, Marenne G, Prokunina-Olsson L, Baris D, Schwenn M, Johnson A, Landi MT, Goldin L, Consonni D, Bertazzi PA, Rotunno M, Rajaraman P, Andersson U, Beane Freeman LE, Berg CD, Buring JE, Butler MA, Carreon T, Fechtning M, Ahlbom A, Gaziano JM, Giles GG, Hallmans G, Hankinson SE, Hartge P, Henriksson R, Inskip PD, Johansen C, Landgren A, McKean-Cowdin R, Michaud DS, Melin BS, Peters U, Ruder AM, Sesso HD, Severi G, Shu XO, Viswanathan K, White E, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Silverman DT, Kogevinas M, Gonzalez JR, Villa O, Li D, Duell EJ, Risch HA, Olson SH, Kooperberg C, Wolpin BM, Jiao L, Hassan M, Wheeler W, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Fuchs CS, Gallinger S, Gross MD, Holly EA, Klein AP, LaCroix A, Mandelsohn MT, Petersen G, Boutron-Ruault MC, Bracci PM, Canzian F, Chang K, Cotterchio M, Giovannucci EL, Goggins M, Hoffman Bolton JA, Jenab M, Khaw KT, Krogh V, Kurtz RC, McWilliams RR, Mendelsohn JB, Rabe KG, Riboli E, Tjonneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Elena JW, Yu H, Amundadottir L, Stolzenberg-Solomon RZ, Kraft P, Schumacher F, Stram D, Savage SA, Mirabello L, Andrusil IL, Wunder JS, Patino Garcia A, Sierrasesumaga L, Barkauskas DA, Gorlick RG, Purdue M, Chow WH, Moore LE, Schwartz KL, Davis FG, Hsing AW, Berndt SI, Black A, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Peplonska B, McGlynn KA, Cook MB, Graubard BI, Kratz CP, Greene MH, Erickson RL, Hunter DJ, Thomas G, Hoover RN, Real FX, Fraumeni JF Jr,

- Caporaso NE, Tucker M, Rothman N, Perez-Jurado LA, Chanock SJ. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet*; 2012;44(6):651-658
- Jonigk D, Langer F, Maegel L, Izykowski N, Rische J, Tiede C, Klein C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Molecular and Clinicopathological Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Smooth Muscle Tumors. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1908-1917
- Joshi R, Feldmann V, Koestner W, Detje C, Gottschalk S, Mayer HA, Sauer MG, Engelmann J. Multifunctional silica nanoparticles for optical and magnetic resonance imaging. *Biol Chem*; 2013;394(1):125-135
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Gungor T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*; 2012;143(2):347-355
- Kremeike K, Eulitz N, Junger S, Sander A, Geraedts M, Reinhardt D. Paediatric palliative home care in areas of Germany with low population density and long distances: a questionnaire survey with general paediatricians. *BMC Res Notes*; 2012;5:498-0500-5-498
- Kremeike K, Eulitz N, Sens B, Geraedts M, Reinhardt D. Qualitatsmanagement bei der Einfuhrung der Spezialisierten Ambulanten Padiatrischen Palliativversorgung in Niedersachsen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*; 2012;106(8):584-594
- Langemeier J, Schrom EM, Rabner A, Radtke M, Zychlinski D, Sabrowski A, Bohn G, Mandel-Gutfreund Y, Bodem J, Klein C, Bohne J. A complex immunodeficiency is based on U1 snRNP-mediated poly(A) site suppression. *EMBO J*; 2012;31(20):4035-4044
- Lauten M, Moricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, Odenwald E, Attarbaschi A, Niemeyer C, Niggli F, Riehm H, Schrappe M. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the trial ALL-BFM 95. Differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*; 2012;97(7):1048-1056
- Lehberg K, Grosse R, Muckenthaler MU, Altamura S, Nielsen P, Schmid H, Graubner U, Oyen F, Zeller W, Schneppenheim R, Janka GE. Administration of recombinant erythropoietin alone does not improve the phenotype in iron refractory iron deficiency anemia patients. *Ann Hematol*; 2013;92(3):387-394
- Luesink M, Hollink IH, van der Velden VH, Knops RH, Boezeman JB, de Haas V, Trka J, Baruchel A, Reinhardt D, van der Reijden BA, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, Jansen JH. High GATA2 expression is a poor prognostic marker in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*; 2012;120(10):2064-2075
- Meyer-Marcotty MV, Kollwe K, Dengler R, Grigull L, Altintas MA, Vogt PM. Karpaltunnelsyndrom bei Kindern mit Mukopolysaccharidose Typ 1H. Diagnostik und Therapie im Rahmen eines interdisziplinaren Zentrums. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 2012;44(1):23-28
- Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, Zimmermann M, Franceschetto G, Pulford K, Reiter A, Rosolen A, Woessmann W. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*; 2013;27(2):416-422
- Noyan F, Diez IA, Hapke M, Klein C, Dewey RA. Induced transgene expression for the treatment of solid tumors by hematopoietic stem cell-based gene therapy. *Cancer Gene Ther*; 2012;19(5):352-357
- Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, Juttner B, Dieck T, Grigull L, Raymondos K, Sumpelmann R. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol*; 2012;29(4):204-207
- Page J, Beutel K, Lehberg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf AK, Al-Jefri A, Beier R, Bomme Ousager L, Ehlert K, Gross-Wieltsch U, Jorch N, Kremens B, Pekrun A, Sparber-Sauer M, Mejstrikova E, Wawer A, Ehl S, zur Stadt U, Janka G. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood*; 2012;119(25):6016-6024
- Reinhardt D, Reinhardt K, Neuhoﬀ C, Sander A, Klusmann JH, Pekrun A, Sauerbrey A, von Stackelberg A, Rossig C, Creutzig U, Kolenova A. GATA1-Mutations-assoziierte Leukamien bei Kindern mit Trisomie 21-Mosaik. *Klin Padiatr*; 2012;224(3):153-155
- Reinhardt D, Von Neuhoﬀ C, Sander A, Creutzig U. Prognostische Relevanz genetischer Aberrationen der akuten myeloischen Leukemie bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):372-376
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schrapppe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluis AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*; 2012;366(15):1371-1381
- Thakur BK, Chandra A, Dittrich T, Welte K, Chandra P. Inhibition of SIRT1 by HIV-1 viral protein Tat results in activation of p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(2):245-250
- Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Kuehnau W, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the nampt inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int J Cancer*; 2013;132(4):766-774

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Lippka Y, Selvakumar D, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Inhibition of NAMPT pathway by FK866 activates the function of p53 in HEK293T cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(3):371-377

Thakur BK, Lippka Y, Dittrich T, Chandra P, Skokowa J, Welte K. NAMPT pathway is involved in the FOXO3a-mediated regulation of GADD45A expression. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;420(4):714-720

Thiel U, Wolf P, Wawer A, Blaeschke F, Grunewald TG, von Lutichau IT, Klingebiel T, Bader P, Borkhardt A, Laws HJ, Handgretinger R, Lang P, Schlegel PG, Eyrich M, Gruhn B, Ehninger G, Koscielniak E, Klein C, Sykora KW, Holler E, Mauz-Korholz C, Woessmann W, Richter GH, Schmidt AH, Peters C, Dirksen U, Jurgens H, Bregni M, Burdach S. Human leukocyte antigen distribution in German Caucasians with advanced Ewing's sarcoma. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):353-358

Thiollier C, Lopez CK, Gerby B, Ignacimoutou C, Poglio S, Duffourd Y, Guegan J, Rivera-Munoz P, Bluteau O, Mabialah V, Diop M, Wen Q, Petit A, Bauchet AL, Reinhardt D, Bornhauser B, Gautheret D, Lecluse Y, Landman-Parker J, Radford I, Vainchenker W, Dastugue N, de Botton S, Dessen P, Bourquin JP, Crispino JD, Ballerini P, Bernard OA, Pflumio F, Mercher T. Characterization of novel genomic alterations and therapeutic approaches using acute megakaryoblastic leukemia xenograft models. *J Exp Med*; 2012;209(11):2017-2031

Thol F, Kölling B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695

Tischer S, Kaireit T, Figueiredo C, Hiller O, Maecker-Kolhoff B, Geyeregger R, Immenschuh S, Blaszczyk R, Eiz-Vesper B. Establishment of the reversible peptide-major histocompatibility complex (pMHC) class I Histamer technology: tool for visualization and selection of functionally active antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *Int Immunol*; 2012;24(9):561-572

Trummer A, Haarmeijer B, Werwitzke S, Wermes C, Ganser A, Budde U, Tiede A. Increased amounts of von Willebrand factor are bound to microparticles after infusion of desmopressin. *Haemophilia*; 2013;19(2):236-241

Wermes C, Niekrens C, Sykora KW. Successful long-time treatment with mycophenolate-mofetil in a child with acquired factor VIII inhibitor. *Hamostaseologie*; 2012;32 Suppl 1:S75-8

Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255

## Übersichtsarbeiten

Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel, on behalf of the AML Committee of the International BFM Study Group. *Blood*; 2012;120(16):3187-3205

Dingemann C, Ure BM. Gastroösophageale Refluxkrankheit beim schwer mehrfach behinderten Kind. *Diagnostik und Therapie. Pädiatr Prax*; 2012;78(4):599-607

Gross B, Pittermann E, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Prospects and Challenges of Reprogrammed Cells in Hematology and Oncology. *Pediatr Hematol Oncol*; 2012;29(6):507-528

## Buchbeiträge, Monografien

Christgen M, Ballmaier M, Lehmann U, Kreipe H. Detection of putative cancer stem cells of the side population phenotype in human tumor cell cultures. In: *United States*; 2012. S. 201-215

Creutzig U. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Hämatologie. Düsseldorf: AWMF, 2012.

Creutzig U. Relapsed acute myeloid leukemia. In: *Pui CH Childhood Leukemias*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2012. S. 421-428

## Abstracts

2012 wurden 42 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Gross, Benjamin (Dr. rer. nat.): Technologies for the derivation and differentiation of pediatric induced pluripotent stem cells.

Maroz, Aliaksandra (Dr. rer. nat., Dipl.Biol.): GATA1s-mediated transformation of human fetal hematopoietic cells.

Zeidler, Lutz (Dr. med. dent.): Bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie ist eine niedrige Thrombozytenzahl am Tag 33 der Induktionstherapie ein wichtiger Parameter für schlechtes Therapieansprechen und schlechte Prognose.

## Wissenschaftspreise

Grigull, Lorenz (PD Dr. med.): Lehrpreis Medizin: Bester Dozent des 4. Studienjahres (2. Platz).

Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.): Förderpreis der Niedersächsischen Gesellschaft e.V. „Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz“.

Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.): ASH Outstanding Abstract Achievement Awards The miR-99~125 Polycistrons Promote Leukemogenesis in a Cell-Context Dependent Manner by Shifting the Balance Between TGF $\beta$ - and Wnt-Signaling.

Stachorski, Lena (Dipl.-Biol. (t.o.)): Most Outstanding Speaker Award of the HBRS.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2004 American Society of Hematology 2005 German Society of Pediatric Oncology and Hematology 2008 Faculty 1000 2009 American Society for Cancer Research 2010 Society for Pediatric Research Cooperative Group Memberships: 2005-Present International JMML Foundation Reviewer for Professional Journals: Haematologica, Genes Chromosomes and Cancer, Pediatric Blood and Cancer, Clinical and Laboratory Haematology, Blood, Genetics in Medicine, Journal of Medical Genetics, Cellular and Molecular Life Science, Leukemia Research, Hematology/ASH Educational Handbook, Experimental Hematology, European Journal of Pediatrics, Journal of Clinical Genetics, International Journal of Andrology, Clinical Genetics, American Journal of Medical Genetics, Lancet, International Journal of Cancer, Human Molecular Genetics.

Dirk Reinhardt (Prof. Dr. med.): Chair I-BFM AML Committee Gremien: Clinical Trial Committee der ITCC Scientific Program Advisory Committee; International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Der stellvertretende Vorsitzende der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Gutachter: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), KiKa (Kinderen Kankervrij) Elternorganisation Niederlande, José-Carreras-Leukämienstiftung, Zeitschriften: Editorial Board Member "Pediatric Blood and Cancer"; "Journal of Oncology" Reviewer: Journal of Clinical Oncology, Blood, Leukemia, British Journal of Hematology, Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia&Lymphoma, International Journal of Hematology, Pediatric Blood and Cancer, Cancer Research, Zeitschrift für Palliativmedizin, New England Journal.

Cornelia Wermes (Dr. med.): Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft; Mitglied in der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG); Mitglied in der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH); Mitglied in der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH); Mitglied im Verein zur Förderung der Telemedizin in der Hämostaseologie e.V.; Ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft; Stellvertretender Vorsitzender des Berufsverbands der Deutschen Hämostaseologen (BDDH).