

Klinik für Päd. Hämatologie und Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz

Tel.: 0511/532-6711 • E-Mail: kratz.christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

■ Keywords: Krebsprädisposition, Keimbahnvarianten, Genomik von Leukemien

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, der lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation 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.

Forschungsprojekte

Lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation im Kindesalter

Die solide Organtransplantation (SOT) hat die Prognose für viele Patienten mit terminalem Organversagen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die Kehrseite einer Verbesserung des Transplantatüberlebens durch medikamentöse Immunsuppression besteht im Auftreten von (oft viralen) Infektionen und einem erhöhten Risiko, maligne Erkrankungen zu entwickeln. Im Kindes- und Jugendalter ist die Entwicklung einer Post-Transplantations Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) die häufigste maligne Erkrankung nach SOT. Sie kommt mit einer Inzidenz von 1-2% nach Leber- bzw. Nierentransplantation und bis zu 25% nach Lungen- oder Darmtransplantation vor. Die PTLD ist im Kindesalter meist mit einer Erstinfektion oder Reaktivierung von Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert, und der Nachweis von EBV-Produkten ist ein diagnostisches Kriterium und therapeutisches Ziel bei der kindlichen PTLD. Obwohl die PTLD histologisch oft nicht von Lymphomen bei immungesunden Personen zu unterscheiden ist, setzt sich das therapeutische Konzept deutlich von der Behandlung nicht-transplantierte Kinder ab. Zum einen steht über die weitestmögliche Reduktion der immunsuppressiven Therapie, die in Einzelfällen mit einer vollständigen Rückbildung der PTLD einhergeht, eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, zum anderen erfordert die häufig multiple Organfunktionseinschränkung der chronisch kranken Patienten eine vorsichtige Abwägung von therapeutischer Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung.

Seit 2002 werden pädiatrische Patienten mit PTLD in einem deutschlandweiten Register (Ped-PTLD Register) mit ihren Krankheits-assoziierten Daten erfasst. Durch retrospektive und prospektive Erfassung überblicken wir derzeit den Krankheitsverlauf bei über 180 Patienten (Abb. 1). Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel der PTLD-Entstehung: im ersten Jahr nach Transplantation („frühe PTLD“) sowie im 3.-4. Jahr nach SOT. In Abhängigkeit von der Intensität der immunsuppressiven Therapie findet man sehr viele frühe PTLDs bei den Lungen-transplantierten Patienten (Abbildung 2); in der Lebertransplantation kann die Immunsuppression häufig im Verlauf nach Toleranzentwicklung reduziert werden, so dass hier die ganz späten Ereignisse fehlen. Herz- und Nieren-transplantierte Patienten benötigen fortgesetzt eine organprotektive Immunsuppression, so dass es bei diesen Patienten auch spät nach SOT zur PTLD-Entwicklung kommt. Ebenfalls gibt es einen Zusammenhang zwischen der Entstehungszeit und der Histologie der PTLD: während die frühen PTLDs überwiegend diffus großzellige und andere B-Zell Lymphome sind, entstehen „klassische“ Tumorentitäten wie Burkitt- oder Hodgkin-Lymphome selten vor dem 2. Posttransplantationsjahr (Abbildung 3). Während die frühen PTLDs fast ausschließlich EBV-positiv sind und die Patienten charakteristischerweise über keine ausreichende EBV-spezifische T-Zell Immunität verfügen, finden sich unter den spät entstehenden PTLDs vermehrt auch EBV-negative Tumoren und

Tumoren mit spezifischen genetischen Veränderungen (z.B. cmyc-Translokationen beim Burkitt-Lymphom), so dass hier neben der antiviralen Immunität auch eine global gestörte Tumor-Immunsurveillance zu diskutieren ist.

Über die Therapie der PTLD im Kindesalter gibt es wenig prospektive Daten. Aus Studien der amerikanischen COG-Studiengruppe geht hervor, dass eine im Verhältnis zur Therapie bei Immungesunden sehr reduzierte Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu einer Rückbildung der PTLD führt. Konventionelle Therapieregime hingegen sind mit hoher Toxizität und therapieassoziierter Mortalität verbunden. Wir haben in der Ped-PTLD Studiengruppe eine prospektive Studie zur sequentiellen Therapie mit einem anti-B Zellantikörper (Rituximab) und angepasst an das Therapieansprechen milder Chemotherapie durchgeführt, die derzeit in der Endauswertung ist. 55 Patienten konnten über einen Zeitraum von 8 Jahren eingeschlossen werden; 50% der Patienten haben allein mit Rituximab eine dauerhafte Remission erreicht; von den restlichen erreichte ebenfalls 1/3 noch eine dauerhafte Tumorkontrolle.

Da eine verminderte Immunantwort gegen EBV (mit-) ursächlich für die Entstehung der PTLD ist, haben mehrere Gruppen den Transfer EBV-spezifischer Immunzellen als experimentelle, effektive Therapie der EBV-assozierten PTLD entwickelt. Dabei werden in den meisten Fällen körpereigene T-Zellen mit EBV-Produkten stimuliert und isoliert oder expandiert. Jüngere Ergebnisse zeigen, dass auch HLA-teilpassende, von gesunden Freiwilligen hergestellte EBV-spezifische T Zellen eine effektive Therapiealternative der EBV-positiven PTLD darstellen. An der MHH wurde in Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. Britta Eiz-Vesper) und dem Institut für Zelltherapeutika (Prof. Ulrike Köhl) die Herstellung EBV-spezifischer T-Zellen von gesunden Spendern etabliert. Eine große Zahl potentieller Spender ist bereits hinsichtlich ihrer T-Zellfrequenzen voruntersucht und steht bei Bedarf rasch zur Verfügung. Gegenwärtig ist im Rahmen des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx) eine Therapiestudie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen EBV-assozierten Tumoren nach SOT in Vorbereitung. In einer multi-zentrischen Phase I/II-Studie soll die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Übertragung von EBV-spezifischen T-Zellen gesunder Spender auf Patienten mit EBV-positiven Tumoren nach SOT überprüft werden.

Aktuelle Projekte zum Thema:

Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD). Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Etablierung der allogenen EBV-gerichteten spezifischen T-Zelltherapie für EBV-assozierte Tumoren nach Transplantation: In diesem Projekt wird in Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin der MHH (Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper) und dem Institut für Zelltherapeutika (Prof. Dr. Ulrike Köhl) die Herstellung EBV-spezifischer T-Zellen von gesunden HLA-teilpassenden Spendern etabliert und der Einsatz im Rahmen einer klinischen Phase I/II-Studie an Patienten mit fortgeschrittenen EBV-assozierten Tumoren geprüft. Förderung: IFB-Tx Projekt CBT_4 (BMBF)

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantationsassozierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der PED-PTLD-Pilot 2005 Studie und des PED-PTLD Registers. Förderung: B.Braun Stiftung

Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der Lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD). Das Projekt befasst sich mit der Definition von Markern, die mit der Entstehung und dem Verlauf der PTLD assoziiert sind und als klinischen Früherkennungs- bzw. Verlaufsparemeter dienen können. Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

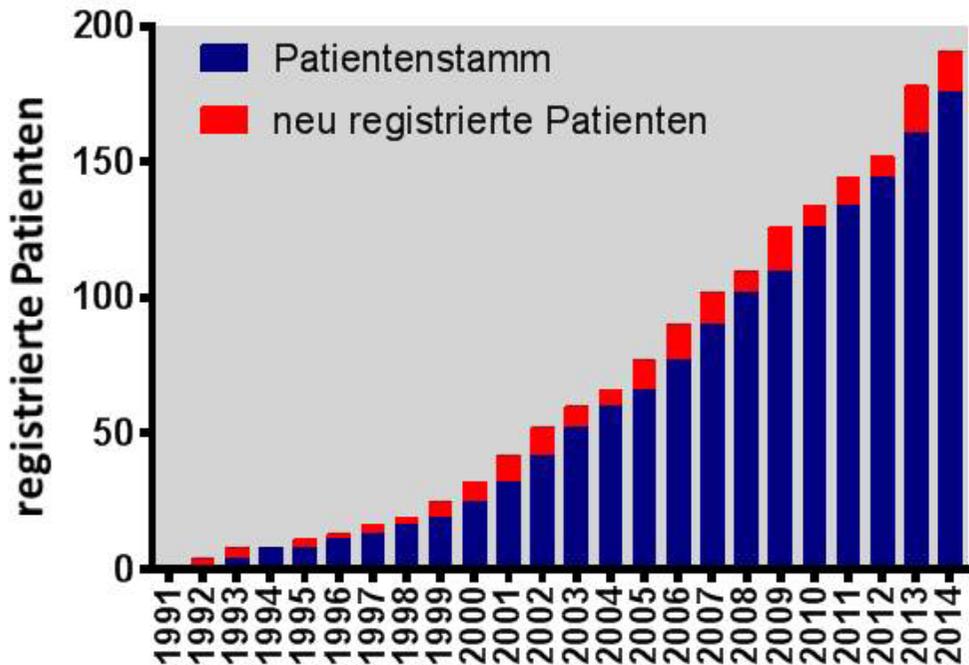


Abb. 1: Anzahl der im Ped-PTLD Register erfassten Patienten nach Jahren (blau: Patientenstamm; rot: neu erfasste Patienten)

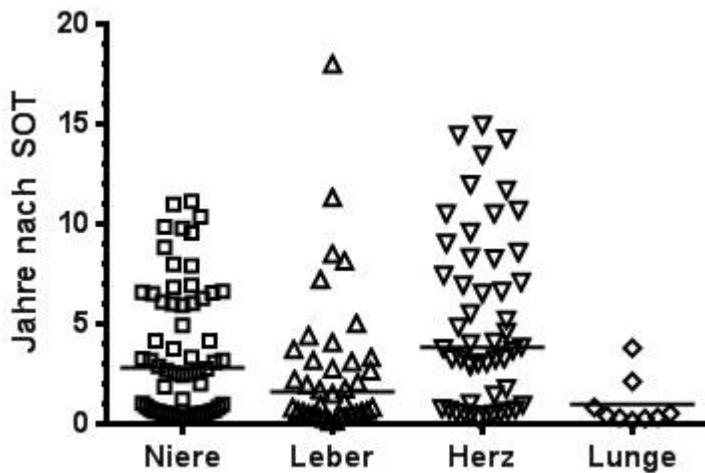


Abb. 2: Das Intervall von der Organtransplantation bis zur Diagnose der PTLD ist bei unterschiedlichen Organen verschieden lang. Der schwarze Balken repräsentiert den Mittelwert.

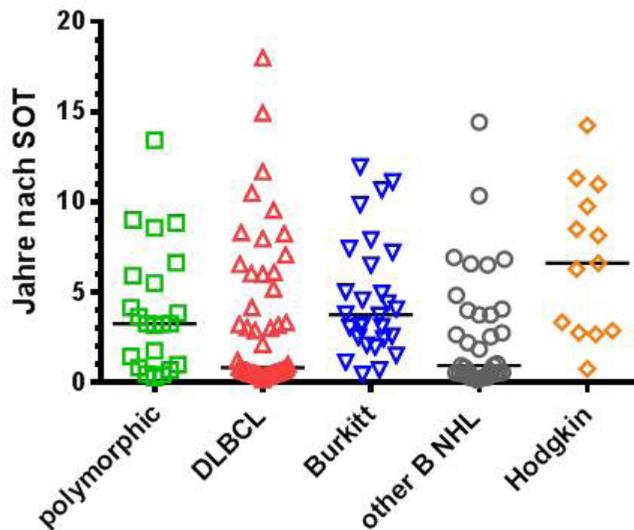


Abb. 3: Intervall von der Organtransplantation bis zur Diagnose der PTLD. Im ersten Jahr nach SOT („frühe PTLD“) entstehen überwiegend diffus großzellige (DLBCL) und andere B-Zell Lymphome, später finden sich „klassische“ maligne Entitäten des Kindesalters wie Burkitt- und Hodgkin-Lymphome. Der schwarze Balken repräsentiert den Median.

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Orjuela-Grimm, Manuela (MD), Department of Pediatric Hematology and Oncology, Columbia University Medical School, New York Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover Köhl, Ulrike (Prof. Dr. med.), Institut für Zelltherapeutika, Medizinische Hochschule Hannover Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover Kreipe, Hans Heinrich (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med), Institut für Zell- und Molekularpathologie, Medizinische Hochschule Hannover Burkhardt, Birgit (PD Dr. med.), NHL-BFM Studie, Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster Trappe, Ralf Ulrich (Prof. Dr. med.), DPTLSG, Medizinische Klinik II für Hämatologie und internistische Onkologie, DIAKO Bremen; Förderung: IFB-Tx (BMBF), Deutsche Kinderkrebsstiftung, Wilhelm-Vaillant-Stiftung, B.Braun-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transientmyeloproliferativem 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: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese

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

Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med.), Heuser, Michael (PD. Dr. med.); Förderung: BMBF

EUPLANE: EUropean PLAtelet NETwork for studying physiopathology of two inherited thrombocytopenias, THC2 and MYH9-RD, characterized by genetic alterations of RUNX1-target genes

■ Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (ERA-NET)

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. hort.); Förderung: EU, FP7 HEALTH.2011.2.4.1-1, Grant agreement no: 278514

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, II Phase

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

Immunotherapy with CD19 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.

Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen/ AML-BFM 2012

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

Erste Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität bei Überlebenden nach Krebs im Kindesalter in Deutschland

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

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

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

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with EBV-associated post-transplant malignancies

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

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

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

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

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Cantz, Tobias (Prof. 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.

Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)

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

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. rer. nat.); 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

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.

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

Die Charakterisierung neuer Signalkaskaden in der Vermittlung von Antileukämieeffekten nach Knochenmarktransplantation: Untersuchungen zur Rolle der Protein-Tyrosin-Phosphatasen SHP-1 und SHP 2

■ Projektleitung: Kardinal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, DJCLS R 12/21

Sicherheit in der Kinderonkologie. Aufbau und Entwicklung eines multiprofessionellen Trainings-Konzepts

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Leukämie-Forschungshilfe /Aktion für krebskranke Kinder e.V. Dachverband

Einfluss der CXCR4-Überexpression auf die extra, medullären Manifestationen der myelomonoblastären Leukämien

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

Netzwerk Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Niedersachsen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Elternvereine (u.a. Hannover, Göttingen, Bremen, Minden, Lüchow etc.)

CSFR Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-isoforms

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

P53 acetylation in AML and its potential anti-leukemic effects imposed by inhibition of NAMPT/ Sirtuin pathway: implications towards treatment of AML

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

Rolle der miRNA 125b in der Hämatopoese und Megakaryopoese in vitro

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

Einsatz von Androgenen bei Fanconi Anämie: Retrospektive Analysen und Entwicklung von Richtlinien zur aktuellen Behandlung

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Fanconi-Anämie-Stiftung

Fanconi-Anämie Register 01(FAR01): Klinik, Epidemiologie und Biologie der zu Leukämie und soliden Tumoren prädisponierenden Fanconi-Anämie

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

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 multi-disziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstetigung

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

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.

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.

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.

Darstellung der schrittweisen Leukämogenese mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen

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

Computergestützte Diagnostik! Erfahrungswissen zur schnelleren Diagnose seltener Erkrankungen nutzbar machen

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Robert Bosch-Stiftung, Stuttgart

Aus Nabelschnurrestblut gewonnene T-Vorläuferzellen: Erhöhung der Spezifität und Sicherheit eines über HLA-Barrieren hinweg einsetzbaren adoptiven T-Zelltherapieverfahrens für die akute myeloische Leukämie (DJCLS R 14/10)

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

Etablierung einer Dateninfrastruktur für integrierte Leukämieforschung und-diagnostik

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

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

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;

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.)

Etablierung und Anwendung eines 8-Farbpannels 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 Kindern mit rezidivierender/refraktärer AML im Kindesalter

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

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

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

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

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

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

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

■ Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

Diagnostische Unterstützung neuromuskulärer Erkrankungen durch den Einsatz von Fragebögen und künstlicher Intelligenz, Prospektive, multizentrische Evaluation eines Diagnose-Tools

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

Fond für Zuwendungen diverser Geldgeber für die Forschungsaktivitäten der „AML-BFM Studiengruppe“

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

Industriestudien

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

Plerixafor

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

Preclinical in vivo xenograft model in childhood AML/ adult AML

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

Preisgelder, adolescents and young adults (AYA)

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Diverse

Studie: International randomized phase 3 study on the treatment of children and adolescents with refractory or relapse acute myeloid leukemia. (Ped. Relapsed AML 2010/01)

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Medizinische Hochschule Hannover, Pfizer Pharma GmbH

Sunesis Pharmaceuticals Inc.

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Sunesis Pharmaceuticals Inc.

Das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantation (PRST)

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: DRST, Mitgliedsbeiträge

Molecular analysis and diagnosis of severe congenital neutropenia (CN) and leukaemogenesis

- Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-LOM

Pathophysiologic mechanisms in classical and newly defined forms of inherited thrombocytopenia

- Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-LOM

TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

- Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.); Förderung: European Community's 7th Framework Programme, ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN)

p-medicine - From data sharing and integration via VPH models to personalized medicine

- Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.), Partner; Förderung: European Community's 7th Framework Programme, Grant agreement number 270089

Nichtstudientitäten mit KMT-Indikation der GPOH

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.)

Urin-Proteomik bei Hodgkin'scher Erkrankung

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.med.); Förderung: Eigenmittel

MC-FUD 16/NM: Treosulfan-based vs. Busulfan-based conditioning in paediatric patients with non-malignant diseases

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Medac AG

Originalpublikationen

Ahmad F, Hong HS, Jackel M, Jablonka A, Lu IN, Bhatnagar N, Eberhard JM, Bollmann BA, Ballmaier M, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D High frequencies of polyfunctional CD8+ NK cells in chronic HIV-1 infection are associated with slower disease progression. *J Virol* 2014;88(11):12397-12408

Arikoglu T, Kuyucu N, Germeshausen M, Kuyucu S A novel G6PC3 gene mutation in severe congenital neutropenia: pancytopenia and variable bone marrow phenotype can also be part of this syndrome. *Eur J Haematol* 2015;94(1):79-82

Attarbaschi A, Panzer-Grümayer R, Mann G, Möricke A, König M, Mecklenbräuer A, Teigler-Schlegel A, Bradtke J, Harbott J, Göhring G, Stanulla M, Schrappe M, Zimmermann M, Haas OA, on behalf of the Austrian and German ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Study Group. Eine auf der minimalen Resterkrankung

basierende Risikostratifizierung ist adäquat zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und einer intra-chromosomalen Amplifikation am Chromosom 21: Erfahrungen aus der ALL-BFM 2000 Studie. *Klin Padiatr* 2014;226(6/07):338-343

Bachas C, Schuurhuis GJ, Reinhardt D, Creutzig U, Kwidama ZJ, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, De Bont ES, Elitzur S, Rizzari C, de Haas V, Zimmermann M, Cloos J, Kaspers GJ Clinical relevance of molecular aberrations in paediatric acute myeloid leukaemia at first relapse. *Br J Haematol* 2014;166(6):902-910

Bandapalli OR, Schuessele S, Kunz JB, Rausch T, Stütz AM, Tal N, Geron I, Gershman N, Izraeli S, Eilers J, Vaezipour N, Kirschner-Schwabe R, Hof J, von Stackelberg A, Schrappe M, Stanulla M, Zimmermann M, Koehler R, Avigad S, Handgretinger R, Frimantas V, Bourquin JP, Bornhauser B, Korbel JO, Muckenthaler MU, Kulozik

- AE The activating STAT5B N642H mutation is a common abnormality in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and confers a higher risk of relapse. *Haematologica* 2014;99(10):e188-92
- Bartram T, Burkhardt B, Wössmann W, Seidemann K, Zimmermann M, Cario G, Lisfeld J, Ellinghaus E, Franke A, Houlston RS, Schrappe M, Reiter A, Stanulla M Childhood acute lymphoblastic leukemia-associated risk-loci IKZF1, ARID5B and CEBPE and risk of pediatric non-Hodgkin lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Leuk Lymphoma* 2014;1-3
- Beier R, Maecker-Kolhoff B, Sykora K, Chao M, Kratz C, Sauer MG Minimal antileukaemic treatment followed by reduced-intensity conditioning in three consecutive children with Fanconi anaemia and AML. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(3):463-464
- Bhatnagar N, Ahmad F, Hong HS, Eberhard J, Lu IN, Ballmaier M, Schmidt RE, Jacobs R, Meyer-Olson D FcγRIII (CD16)-mediated ADCC by NK cells is regulated by monocytes and FcγRIII (CD32). *Eur J Immunol* 2014;44(11):3368-3379
- Boztug H, Zecca M, Sykora KW, Veys P, Lankester A, Slatter M, Skinner R, Wachowiak J, Pötschger U, Glogova E, Peters C, on behalf of the EBMT paediatric diseases working party. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94(2):297-306
- Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, Modlich U, Beier R, Göhring G, Steinemann D, Fronza R, Ball CR, Haemmerle R, Naundorf S, Kühnlke K, Rose M, Fraser C, Mathias L, Ferrari R, Abboud MR, Al-Herz W, Kondratenko I, Marodi L, Glimm H, Schlegelberger B, Schambach A, Albert MH, Schmidt M, von Kalle C, Klein C Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014;6(227):227ra33
- Coenen EA, Zwaan CM, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Stam RW, Reinhardt D, Kaspers GJ, Arentsen-Peters ST, Meyer C, Marschalek R, Nigro LL, Dworzak M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM Unique BHLHB3 overexpression in pediatric acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23). *Leukemia* 2014;28(7):1564-1568
- Creutzig U, Semmler J, Kaspers GL, Reinhardt D, Zimmermann M Re-induktion mit L-DNR/FLAG verbessert die Ansprechraten bei AML Rezidiven, jedoch nicht die Überlebensraten. *Klin Padiatr* 2014;226(6/07):323-331
- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Gibson B, Tamminga R, Abrahamsson J, Ha SY, Hasle H, Maschan A, Bertrand Y, Leverger G, von Neuhoff C, Razzouk B, Rizzari C, Smisek P, Smith OP, Stark B, Reinhardt D, Kaspers GL The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica* 2014;99(9):1472-1478
- Emmrich S, Rasche M, Schöning J, Reimer C, Keihani S, Maroz A, Xie Y, Li Z, Schambach A, Reinhardt D, Klusmann JH miR-99a/100~125b tricistrons regulate hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis by shifting the balance between TGFβ and Wnt signaling. *Genes Dev* 2014;28(8):858-874
- Emmrich S, Streltsov A, Schmidt F, Thangapandi VR, Reinhardt D, Klusmann JH LincRNAs MONC and MIR100HG act as oncogenes in acute megakaryoblastic leukemia. *Mol Cancer* 2014;13:171-4598-13-171
- Erdmann F, Kielkowski D, Schonfeld SJ, Kellett P, Stanulla M, Dickens C, Kaatsch P, Singh E, Schüz J Childhood cancer incidence patterns by race, sex and age for 2000-2006: A report from the South African National Cancer Registry. *Int J Cancer* 2015;136(11):2628-2639
- Fueller E, Schaefer D, Fischer U, Krell PF, Stanulla M, Borkhardt A, Slany RK Genomic inverse PCR for exploration of ligated breakpoints (GIPFEL), a new method to detect translocations in leukemia. *PLoS One* 2014;9(8):e104419
- Gallo Llorente L, Luther H, Schneppenheim R, Zimmermann M, Felice M, Horstmann MA Identification of novel NOTCH1 mutations: increasing our knowledge of the NOTCH signaling pathway. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):788-796
- Hallak M, Thakur BK, Winn T, Shpilberg O, Bittner S, Granot Y, Levy I, Nathan I Induction of death of leukemia cells by TW-74, a novel derivative of chloro-naphthoquinone. *Anticancer Res* 2013;33(1):183-190
- Kontny U, Oschlies I, Woessmann W, Burkhardt B, Lisfeld J, Salzburg J, Janda A, Attarbaschi A, Niggli F, Zimmermann M, Reiter A, Klapper W Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents - a retrospective analysis of the NHL-BFM study group. *Br J Haematol* 2015;168(6):835-844
- Kratz CP, Edelman DC, Wang Y, Meltzer PS, Greene MH Genetic and epigenetic analysis of monozygotic twins discordant for testicular cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2014;5(3):135-139
- Krause S, Pfeiffer C, Strube S, Alsadeq A, Fedders H, Vokuhl C, Loges S, Waizenegger J, Ben-Batalla I, Cario G, Möricke A, Stanulla M, Schrappe M, Schewe DM Mer tyrosine kinase promotes the survival of t(1;19) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the central nervous system (CNS). *Blood* 2015;125(5):820-830
- Kremeike K, Mohr A, Nachtmann J, Reinhardt D, Geraedts M, Sander A Evaluation der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung in Niedersachsen - Eine qualitative Studie zur Elternsicht. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1390451
- Krumbholz M, Jung R, Bradtke J, Reinhardt D, Stachel D, Metzler M Response monitoring of infant acute myeloid leukemia treatment by quantification of the tumor specific MLL-FNBP1 fusion gene. *Leuk Lymphoma* 2014;DOI: 10.3109/10428194.2014.928933
- Mueller CM, Korde LA, McMaster ML, Peters JA, Bratslavsky G, Watkins RJ, Ling A, Kratz CP, Wulfsberg EA, Rosenberg PS, Greene MH Familial testicular germ cell tumor: no associated syndromic pattern identified. *Hered Cancer Clin Pract* 2014;12(1):3-4287-12-3
- Rensing-Ehl A, Völkl S, Speckmann C, Lorenz MR, Ritter J, Janda A, Abinun M, Pircher H, Bengsch B, Thimme R, Fuchs I, Ammann S, Allgäuer A, Kentouche K, Cant A, Hambleton S, Bettoni da Cunha C, Huetker S, Kühnle I, Pekrun A, Seidel MG, Hummel M, Mackensen

- A, Schwarz K, Ehl S Abnormally differentiated CD4+ or CD8+ T cells with phenotypic and genetic features of double negative T cells in human Fas deficiency. *Blood* 2014;124(6):851-860
- Rohde M, Bonn BR, Zimmermann M, Szczepanowski M, Damm-Welk C, Stanulla M, Burkhardt B Multiplex ligation-dependent probe amplification validates LOH6q analyses and enhances insight into chromosome 6q aberrations in pediatric T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;DOI: 10.3109/10428194.2014.976820
- Rohde M, Richter J, Schlesner M, Betts MJ, Claviez A, Bonn BR, Zimmermann M, Damm-Welk C, Russell RB, Borkhardt A, Eils R, Hoell JI, Szczepanowski M, Oschlies I, Klapper W, Burkhardt B, Siebert R, German ICGC MMML-Seq-Project, NHL-BFM Study Group. Recurrent RHOA mutations in pediatric Burkitt lymphoma treated according to the NHL-BFM protocols. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(11):911-916
- Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kern-drup G, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJ, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi SC, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica* 2014;99(5):865-872
- Schober T, Framke T, Grosshennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B CD30 in pediatric post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma* 2015;56(3):832-833
- Shouval DS, Biswas A, Goettl JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, Mascanfroni ID, Al Adham Z, Lavoie S, Ibourk M, Nguyen DD, Samsom JN, Escher JC, Somech R, Weiss B, Beier R, Conklin LS, Ebens CL, Santos FG, Ferreira AR, Sherlock M, Bhan AK, Müller W, Mora JR, Quintana FJ, Klein C, Muise AM, Horwitz BH, Snapper SB Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity* 2014;40(5):706-719
- Singh AK, Liu Y, Riederer B, Engelhardt R, Thakur BK, Soleimani M, Seidler U Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 21):5377-5391
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Göhring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe P, Donadiu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 2014;123(14):2229-2237
- Steinbach D, Bader P, Willasch A, Bartholomae S, Debatin KM, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt D, Gruhn B Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(6):1353-1359
- Streif W, Knöfler R, Eberl W, Andres O, Bakchoul T, Bergmann F, Beutel K, Dittmer R, Gehrisch S, Gottstein S, Halimeh S, Haselböck J, Hassenpflug WA, Heine S, Holzhauser S, King S, Kirchmaier CM, Krause M, Kreuz W, Lösche W, Mahnel R, Maurer M, Nimitz-Talaska A, Olivieri M, Rott H, Schambeck ChM, Schedel A, Schilling FH, Schmutz M, Schneppenheim R, Scholz U, Scholz T, Schulze H, Siegemund A, Strauss G, Sykora KW, Wermes C, Wiegering V, Wieland I, Zieger B, Zotz RB Therapie hereditärer Thrombozytopathien. Interdisziplinäre S2K-Leitlinie der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. *Hämostaseologie* 2014;34(4):269-75, quiz 276
- Tallen G, Bielack S, Henze G, Horneff G, Korinthenberg R, Lawrenz B, Niehues T, Peitz J, Placzek R, Schmittenbecher P, Schonau E, Wessel L, Wirth T, Mentzel HJ, Creutzig U Musculoskeletal pain: a new algorithm for differential diagnosis of a cardinal symptom in pediatrics. *Klin Padiatr* 2014;226(2):86-98
- Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014;24(6):766-769
- Thorer H, Zimmermann M, Makarova O, Oschlies I, Klapper W, Lang P, von Stackelberg A, Fleischhack G, Worch J, Juergens H, Woessmann W, Reiter A, Burkhardt B Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Munster protocols for systemic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(11):e238-41
- Tischer S, Dieks D, Sukdolak C, Bunse C, Figueiredo C, Immenschuh S, Borchers S, Striepecke R, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Eiz-Vesper B Evaluation of suitable target antigens and immunoassays for high-accuracy immune monitoring of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-specific T cells as targets of interest in immunotherapeutic approaches. *J Immunol Methods* 2014;408:101-113
- Tischer S, Priesner C, Heuft HG, Goudeva L, Mende W, Barthold M, Kloess S, Arseniev L, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Koehl U, Eiz-Vesper B Rapid generation of clinical-grade antiviral T cells: selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells. *J Transl Med* 2014;12(1):336
- Valerio DG, Katsman-Kuipers JE, Jansen JH, Verboon LJ, de Haas V, Stary J, Baruchel A, Zimmermann M, Pieters R, Reinhardt D, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(8):e130-2
- Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, Entz-Werle N, Goldberg Y, Ilencikova D, Kratz CP, Lavoine N, Loeffen J, Menko FH, Muleris M, Sebille G, Colas C, Burkhardt

B, Brugieres L, Wimmer K, EU-Consortium Care for CMMR-D (C4CMMR-D). Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium „Care for CMMR-D“ (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51(5):283-293

Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz O, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Güngör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M, the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.029

Weiler G, Schröder C, Schera F, Dobkowitz M, Kiefer S, Heidtke KR, Hänold S, Nwankwo I, Forgo N, Stanulla M, Eckert C, Graf N p-BioSPRE-an information and communication technology framework for transnational biomaterial sharing and access. *Ecan-termedalscience* 2014;8:401

Wesolowska-Andersen A, Borst L, Dalgaard MD, Yadav R, Rasmussen KK, Wehner PS, Rasmussen M, Orntoft TF, Nordentoft I, Koehler R, Bartram CR, Schrappe M, Sicheritz-Ponten T, Gautier L, Marquart H, Madsen HO, Brunak S, Stanulla M, Gupta R, Schmiegelow K Genomic profiling of thousands of candidate polymorphisms predicts risk of relapse in 778 Danish and German childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2015;29(2):297-303

Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, Gerdes AM, Goldberg Y, Ilencikova D, Muleris M, Duval A, Lavoine N, Ruiz-Ponte C, Slavic I, Burkhardt B, Brugieres L, EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium „care for CMMRD“ (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51(6):355-365

Abstracts

2014 wurden 46 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.): Bedeutung der transkriptionellen und posttranskriptionellen Genregulation für die Entstehung von myeloischen Leukämien.

Promotionen

Heitmann, Kirsten (Dr. med.): Von der Pathogenese zur Therapie der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom.

Henke, Kerstin (Dr. med.): Funktionelle Charakterisierung von miRNAs in der akuten myeloischen Leukämie (AML) und ihr potentieller Nutzen in der regenerativen Medizin.

Hoffmann, Imke (Dr. med.): Der Einfluss von Thrombopoetin auf die Lymphozytenentwicklung Durchflusszytometrische Analysen von Lymphozytensubpopulationen bei Patienten mit kongenitaler amegakaryozytärer Thrombozytopenie und bei Mpl - -Mäusen.

Hoseini, Sayed Shahabuddin (PhD): Timely controlled T cell receptor expression against a leukaemia-associated antigen for the co-transplantation of MHC-mismatched T-cell precursors into hematopoietic stem cell recipients.

Lippka, Yannick Christoph (Dr. med.): Der Nicotinamidphosphoribosyltransferase-Signalweg ist an der FOXO3a vermittelten Regulation von GADD45A beteiligt.

Semmler, Janina (Dr. med.): Analyse der Therapiedurchführung bei den in Deutschland behandelten Patienten der internationalen, multizentrischen und randomisierten Phase-III-Studie Relapsed AML 2001/01.

Wilsdorf, Nadine (Dr. med.): Analyse Epstein-Barr-Virus spezifischer T-Zellen und dendritischer Zellen bei pädiatrischen Patienten mit Lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation.

Wortmann, Kristina (Dr. med.): Charakterisierung einer aberranten Zellpopulation bei Down Syndrom-AMKL in Remission.

Master

Beilken, Andreas (M.B.A.): Optimierung der Betten- und Versorgungsstruktur der Kinder- und Jugendklinik der Medizinischen Hochschule Hannover.

Stipendien

Emmrich, Stephan, (Dipl.-Biol.): Entschlüsselung der genetischen Interaktion von miR-99/100~125b Polycistronen in der akuten promyelozytären Leukämie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2005 German Society of Pediatric Oncology and Hematology 2008 Faculty 1000 2009 American Society for Cancer Research 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*, 2008 American Society of Hematology.