

Institut für Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pathologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH liegen in vier Bereichen:

Hämatopathologie mit dem Schwerpunkt Pathologie des Knochenmarks

Im Institut für Pathologie befindet sich das deutschlandweit größte Knochenmarksregister mit Biopsienmaterial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) und aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien sowie dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämierkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.

Mammaphathologie

Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüberhinaus fungiert es als Konsiliarzentrum für ungewöhnliche und seltene Mammatumore. Ferner führt es im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche zur Bestimmung prädiktiver Marker beim Mammakarzinom durch.

Transplantationspathologie

Es werden mehrere erfolgreiche Protokollbiopsieprogramme betreut und insbesondere zur Nephro- und Pneumopathologie translationelle Projekte zur Identifikation neuer Biomarker der Abstoßung und chronischen Transplantatorganopathie durchgeführt.

Molekularpathologie

Das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von "Tissue-Arrays".

Forschungsprojekte

Endothelzellfunktion in Nierentransplantaten und Eigennieren

Die Niere ist ein stark perfundiertes und entsprechend vaskularisiertes Organ. Doch gerade bei glomerulären Erkrankungen ist den Endothelzellen im Vergleich zu den Mesangialzellen und den Podozyten bisher wenig Beachtung geschenkt worden. Dabei ist die Transformation von regulären Endothel in Schaumzellen im Frühstadium aller glomerulären Vernarbungsprozesse ein regelmäßiger Befund in Eigen- und Transplantatnieren, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. In Transplantatnieren kommt dem Endothel insbesondere der peritubulären Kapillaren und der Glomeruli

als primäres Ziel der humoralen Abstoßung sogar eine Sonderrolle am Anfang der pathogenetischen Kette zu. Die Arbeitsgruppe Experimentelle Nierenpathologie am Inst. für Pathologie beschäftigt sich seit mehreren Jahren mit dem Endothel, insbesondere auch im Glomerulus. Erster Ansatzpunkt dafür war die Aufdeckung des bislang unbekanntes Cytokin-Signals von glomerulären Endothelzellen an Podozyten durch HGF (Abbildung 1).

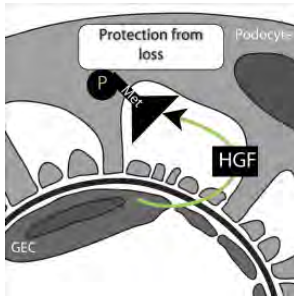


Abb. 1: Unter physiologischen Bedingungen sezerniert Glomerulusedothel (GEC) den Hepatocyte Growth Factor (HGF), der über eine Phosphorylierung seines Rezeptors Met antiapoptotische Wirkung auf den Podozyten ausübt und deren Verlust verhindert.

Als Modellerkrankung diente hierbei die sich entwickelnde Transplantatglomerulopathie. Wir konnten dabei zeigen, wie ein primärer Glomerulusedothelschaden über eine gestörte Sekretion des antiapoptotischen Hepatocyte Growth Factor (HGF) zu einem Podozytenverlust als notwendige Voraussetzung zur fokalen und segmentalen Glomerulosklerose führt (siehe Abbildung 2).

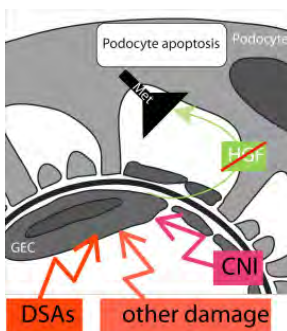


Abb. 2: Während der Ausbildung einer Transplantatglomerulopathie kommt es zu durch donorspezifische Antikörper (DSAs), Calcineurininhibitoren (CNIs) oder durch andere Noxen zu einem primären Schaden am Glomerulusedothel. Das geschädigte Glomerulusedothel sezerniert nur noch eingeschränkt Hepatocyte Growth Factor (HGF), durch die verminderte Met-Phosphorylierung verlieren die Podozyten den Schutz vor Apoptose.

Wir konnten die verminderte Sekretion von HGF somit als neue, bislang unbekanntes Form der Endotheldysfunktion aufdecken, die vermutlich durch verschiedene Noxen (beispielsweise donorspezifische Antikörper (DSAs), aber auch Hypertonus oder Medikamententoxizität) hervorgerufen werden kann (Agustian et al., Am J Pathol 2011).

Zu den klassischen Funktionen des Endothels gehört die Antikoagulation. Um uns den verschiedenen Formen der Endotheldysfunktion wissenschaftlich zu nähern, haben wir uns zunächst der menschlichen thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) zugewandt, sicherlich eine der schwersten Formen einer endothelialen Dysfunktion (Abbildung 3).

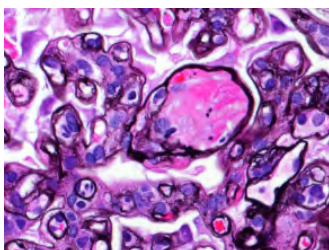


Abb. 3: Fibrinreicher Mikrothrombus in einer Glomeruluskapillare. Jones-Versilberung, Originalvergrößerung x600.

Renale thrombotische Mikroangiopathien, die auch als hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) bezeichnet werden, entstehen in Eigennieren entweder durch Bakterientoxine ausgelöst als Diarrhö-positives D+HUS oder durch angeborene oder erworbene Defekte in der Regulation des Komplementsystems. Das Komplementsystem stellt eine prothrombotische und proinflammatorische Kaskade von Serumproteinen dar. TMAs in Transplantatnieren werden entweder durch rekurrentes aHUS im Transplantat, durch eine akute humorale Abstoßung oder durch eine unerwünschte Nebenwirkung von Calcineurininhibitoren (CNIs) ausgelöst. Wir wollten an Nierentransplantatbiopsaten die endothelialen Gerinnungsregulatoren ermitteln, die für die TMA in Nierentransplantaten relevant sind. Dazu isolierten wir aus den Nierentransplantaten die Glomeruluskapillaren und maßen die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) einer großen Zahl von Gerinnungsregulatoren. Es zeigte sich, dass eine Verminderung der endothelprotektiven Transkriptionsfaktoren Krüppel-like Faktor 2 und 4 (KLF2 und KLF4) zu einer gesteigerten Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) und einer verminderten Expression von Geweb plasminogenaktivator (t-PA) führt (Abbildung 4).

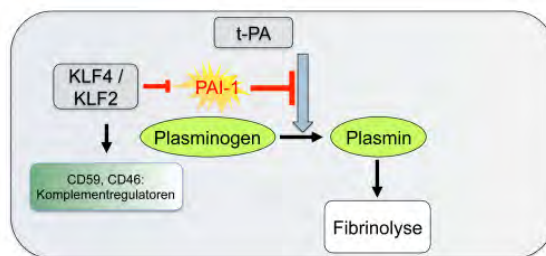


Abb. 4: Mechanismus der Kontrolle der Fibrinolyse durch die endothelialen Transkriptionsfaktoren KLF2 und KLF4. Unabhängig vom Auslöser ist dieses System bei thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) in Nierentransplantaten gestört. Eine Verminderung der endothelprotektiven Transkriptionsfaktoren KLF2 und -4 führt zu einer Aufhebung der Suppression des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 (PAI-1). Die daraus resultierende Hemmung der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin wird noch einmal durch die gleichzeitige Verminderung des Geweb plasminogenaktivators (t-PA) gesteigert. Die dadurch gestörte lokale Fibrinolyse trägt zur Mikrothrombose bei allen Formen der TMA in Nierentransplantaten bei.

Unabhängig von der auslösenden Noxe unkontrollierte Komplementaktivierung, donorspezifischer Antikörper (DSA) oder CNI kommt es somit zu einer gestörten Fibrinolyse, die wesentliche lokale Ursache der TMA in Nierentransplantaten sein dürfte. Einzig bei humoraler Abstoßung könnte eine verminderte lokale Transkription der von Willebrand-Faktor-spaltenden Protease ADAMTS13 einen spezifischen zusätzlichen Beitrag zur Mikrothrombose leisten (Manuskript in Revision).

Derzeit ermitteln wir im Hochdurchsatzverfahren die micro-Ribonukleinsäuren (miRNAs), die über eine negative Regulation die beobachteten Veränderungen der mRNA-Expression erklären könnten. Parallel dazu untersuchen wir mit derselben Methodik drei weitere Modelle einer Endotheldysfunktion: ein Schweinenieren-Xenotransplantat-Perfusionsmodell (Kooperation mit der AG Prof. Winkler, Viszeral- und Transplantationschirurgie als Start-Up 09 im Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation), ein in vitro-Modell einer akuten humoralen Abstoßung mit und ohne Komplementaktivierung (Kooperation mit P. Jindra, Albany Medical College, Albany, USA) und ein Rattenmodell einer Transplantatglomerulopathie (Kooperation mit Frau Prof. V. Grau, Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinik Gießen) und. Zudem werden in enger Kooperation mit der Kinderklinik I (Prof. B. Tönshoff) der Transplantationsimmunologie (Prof. C. Süsal) des Universitätsklinikums Heidelberg Veränderungen in der glomerulären miRNA- und mRNA-Expression von Nierentransplantaten bei akuter komplementvermittelter und -unabhängiger humoraler Abstoßung untersucht.

Durch Vergleiche dieser drei Modelle mit den Ergebnissen aus den menschlichen Biopsaten sowie durch die Bildung von Schnitt- und Vereinigungsmengen der differentiell regulierten miRNAs und mRNAs erhoffen wir uns neue

Erkenntnisse über die Pathophysiologie von akuten humoralen Rejektionen. Diese akuten humoralen Rejektionen können auch zu einer vergleichsweise subtilen Endotheldysfunktion führen, die sich trotzdem aber oft schon mittelfristig in einer schweren irreversiblen Transplantatfunktionseinschränkung äußert. Sie sind oft nur schwierig histologisch und serologisch zu diagnostizieren. Sollten wir bei unseren Untersuchungen ein kleines Set von differentiell regulierten Ribonukleinsäuren finden, das eine sinnvolle molekularpathologische Ergänzung der lichtmikroskopischen Gewebediagnostik darstellte, würde dies einen großen Fortschritt für die Behandlung der transplantierten Patienten an der MHH bedeuten und könnte auch eine Grundlage für neue Therapiekonzepte werden.

■ Projektleitung: Becker, J. (Dr. med.), Bockmeyer, C. (Dr. med.); Kooperationspartner: Winkler, M. (Prof. Dr. med.), Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH; Grau, V. (Prof. Dr. rer. nat.), Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinik Gießen; Jindra, P. (Prof. Dr. med.), Transplant Immunology Laboratory, Albany Medical College, United States of America; Tönshoff, B. (Prof. Dr. med.), Klinik Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Heidelberg; Süssal, C. (Prof. Dr. med.), Transplantationsimmunologie, Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: Start-Up 09, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der Anagrelid-Wirkung auf die Molekularpathologie der Megakaryopoese bei Essentieller Thrombozythämie

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.); Förderung: DFG (HU 1818/1-1)

Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Referenzinstitution für die Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zur prädiktiven Testung beim Mammakarzinom, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, malignen Melanom

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

Referenzpathologie im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und im European Leukemia Net (ELNet)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Experimentelle Pathologie von Tiermodellen humaner Erkrankungen

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Zentrale Gewebekbank im Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Becker, J. (Dr. med.); Förderung: BMBF

Epigenetic Profiling of human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Teilprojekt B1 des Transregio-SFG (TRR77)

p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr. med., PhD), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (109435)

Fibrotic remodeling in chronic allograft dysfunction

■ Projektleitung: Jonigk, D. (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx (Projekt 09)

Predictive molecular profiling of obliterative airway remodeling in human pulmonary allografts

■ Projektleitung: Jonigk, D. (Dr. med.), Länger, F. (Dr. med.); Förderung: DFG (JO 743/2-1)

Intrahepatic cytokine and chemokine patterns to distinguish rejection and HCV-induced graft hepatitis in patients after liver transplantation

■ Projektleitung: Krech, T. (Dr. med.), Wedemeyer, H. (Prof. Dr. med.), Fytli P. (Dr. med., PhD); Förderung: IFB-Tx

Co-Expression Profiling

■ Projektleitung: Feuerhake, F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Ludwig-Maximilians-Universität München, Definiens; Förderung: Bayerische Forschungstiftung

Regulation der Thymidylatsynthase beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Fa. Lilly

Rolle der microRNAs bei der Pathogenese von Kapselproliferaten

■ Projektleitung: Bockmeyer, C. (Dr. med.); Förderung: Jackstädt-Stiftung

Originalpublikationen

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

Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, Debus J, Combs SE. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas-clinical results in 85 patients treated in a single Institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2012;83(3):859-864

Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, Hohlen K, Misch M, Christians A, Dictus C, Herold-Mende C, Capper D, Unterberg A, von Deimling A, Wick W, Hartmann C. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *J Neurooncol*; 2012;109(1):15-22

Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, Kobbe G, Holler E, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Bethge W, Kvasnicka HM, Büsche G, Ayuk F, Bacher U, Zander AR, Kröger N. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol*; 2012;157(1):75-85

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*; 2012;7(11):e49462

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkensschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics*; 2012;7(5):447-457

Augustin I, Goidts V, Bongers A, Kerr G, Vollert G, Radlwimmer B, Hartmann C, Herold-Mende C, Reifenberger G, von Deimling A, Boutros M. The Wnt secretion protein Evi/Gpr177 promotes glioma tumorigenesis. *EMBO Mol Med*; 2012;4(1):38-51

Beermann S, Glage S, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Opposite effects of mepyramine on JNJ 7777120-induced amelioration of experimentally induced asthma in mice in sensitization and provocation. *PLoS One*; 2012;7(1):e30285

Bockmeyer CL, Kern DS, Forstmeier V, Lovric S, Modde F, Agustian PA, Steffens S, Birschmann I, Traeder J, Dämmrich ME, Schwarz A, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Arteriolar vascular smooth muscle cell differentiation in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(9):3493-3501

Bockmeyer CL, Maegel L, Janciauskiene S, Rische J, Lehmann U, Maus UA, Nickel N, Haverich A, Hoeper MM, Golpon HA, Kreipe H, Länger F, Jonigk D. Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant*; 2012;31(7):764-772

Bradtmöller M, Hartmann C, Zietsch J, Jäschke S, Mautner VF, Kurtz A, Park SJ, Baier M, Harder A, Reuss D, von Deimling A, Heppner FL, Holtkamp N. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. *PLoS One*; 2012;7(11):e47595

Bröcker V, Schubert V, Scheffner I, Schwarz A, Hiss M, Becker JU, Scherer R, Haller H, Kreipe HH, Mengel M, Gwinner W. Arteriolar lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance. *Am J Pathol*; 2012;180(5):1852-1862

Buhr T, Hebeda K, Kaloutsis V, Porwit A, Van der Walt J, Kreipe H. European Bone Marrow Working Group trial on reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica*; 2012;97(3):360-365

Buurman R, Gürlevik E, Schäffer V, Eilers M, Sandbothe M, Kreipe H, Wilkens L, Schlegelberger B, Kühnel F, Skawran B. Histone Deacetylases Activate Hepatocyte Growth Factor Signaling by Repressing MicroRNA-449 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Gastroenterology*; 2012;143(3):811-820.e15

Campos B, Warta R, Chaisaingmongkol J, Geiselhart L, Popanda O, Hartmann C, von Deimling A, Unterberg A, Plass C, Schmezer P, Herold-Mende C. Epigenetically mediated downregulation of the

- differentiation-promoting chaperon protein CRABP2 in astrocytic gliomas. *Int J Cancer*; 2012;131(8):1963-1968
- Capper D, Simon M, Langhans CD, Okun JG, Tonn JC, Weller M, von Deimling A, Hartmann C, German Glioma Network. 2-Hydroxyglutarate concentration in serum from patients with gliomas does not correlate with IDH1/2 mutation status or tumor size. *Int J Cancer*; 2012;131(3):766-768
- Christgen M, Harbeck N, Gluz O, Nitz U, Kreipe HH. Recognition and Handling of Discordant Negative Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Classification by Oncotype DX in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 2012;30(26):3313-3314
- Christgen M, Noskowitz M, Heil C, Schipper E, Christgen H, Geffers R, Kreipe H, Lehmann U. IPH-926 lobular breast cancer cells harbor a p53 mutant with temperature-sensitive functional activity and allow for profiling of p53-responsive genes. *Lab Invest*; 2012;92(11):1635-1647
- Christgen M, Noskowitz M, Schipper E, Christgen H, Heil C, Krech T, Länger F, Kreipe H, Lehmann U. Oncogenic PK3CA mutations in lobular breast cancer progression. *Genes Chromosomes Cancer*; 2013;52(1):69-80
- Christians A, Hartmann C, Benner A, Meyer J, von Deimling A, Weller M, Wick W, Weiler M. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. *PLoS One*; 2012;7(3):e33449
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, Höfler H, Lehmann U, Schirmacher P, Specht K, Rudas M, Kreipe HH, Schraml P, Schlake G, Bago-Horvath Z, Tiecke F, Varga Z, Moch H, Schmidt M, Prinzler J, Kerjaschki D, Sinn BV, Müller BM, Filipits M, Petry C, Dietel M. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch*; 2012;460(3):251-259
- Dokic I, Hartmann C, Herold-Mende C, Regnier-Vigouroux A. Glutathione peroxidase 1 activity dictates the sensitivity of glioblastoma cells to oxidative stress. *Glia*; 2012;60(11):1785-1800
- Eggers H, Steffens S, Grosshennig A, Becker JU, Hennenlotter J, Stenzl A, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Prognostic and diagnostic relevance of hypermethylated in cancer 1 (HIC1) CpG island methylation in renal cell carcinoma. *Int J Oncol*; 2012;40(5):1650-1658
- Eminaga O, Abbas M, Hinkelammert R, Titze U, Bettendorf O, Eltze E, Ozgur E, Semjonow A. CMDX(c)-based single source information system for simplified quality management and clinical research in prostate cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*; 2012;12:141-6947-12-141
- Giagounidis AA, Kulasekararaj A, Germing U, Radkowski R, Haase S, Petersen P, Gohring G, Büsche G, Aul C, Mufti GJ, Platzbecker U. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinued lenalidomide. *Leukemia*; 2012;26(4):855-858
- Hadem J, Bockmeyer CL, Lukasz A, Pischke S, Schneider AS, Wedemeyer H, Jonigk D, Manns MP, Kumpers P. Angiopoietin-2 in acute liver failure. *Crit Care Med*; 2012;40(5):1499-1505
- Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and Sequential Concurrent Myeloproliferative and Lymphoproliferative Neoplasms. *Acta Haematol*; 2012;129(3):187-196
- Hegi ME, Janzer RC, Lambiv WL, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Hartmann C, von Deimling A, Martinet D, Besuchet Schmutz N, Diserens AC, Hamou MF, Bady P, Weller M, van den Bent MJ, Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R, Mokhtari K, Wesseling P, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Presence of an oligodendroglioma-like component in newly diagnosed glioblastoma identifies a pathogenetically heterogeneous subgroup and lacks prognostic value: central pathology review of the EORTC_26981/NCIC_CE.3 trial. *Acta Neuropathol*; 2012;123(6):841-852
- Hueper K, Elalfy M, Länger F, Halter R, Rodt T, Galanski M, Borlak J. PET/CT imaging of c-Myc transgenic mice identifies the genotoxic N-nitroso-diethylamine as carcinogen in a short-term cancer bioassay. *PLoS One*; 2012;7(2):e30432
- Hunecke D, Spanel R, Länger F, Nam SW, Borlak J. MYC-regulated genes involved in liver cell dysplasia identified in a transgenic model of liver cancer. *J Pathol*; 2012;228(4):520-533
- Hussein K, Percy M, McMullin MF. Clinical utility gene card for: familial erythrocytosis. *Eur J Hum Genet*; 2012;20(5):10.1038/ejhg.2011.252. Epub 2012 Jan 25
- Jonigk D, Länger 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
- Kirsch T, Krech S, Krech T, Becker JU, Beese M, Gwinner W, Haller H, Meier M. PRKC-isoform mRNA expression in human kidney transplant protocol biopsies: is there a high-glucose-induced regulation in the diabetic state? *Acta Diabetol*; 2012;DOI: 10.1007/s00592-012-0408-z
- Knoener M, Krech T, Puls F, Lehmann U, Kreipe H, Christgen M. Limited value of KAI1/CD82 protein expression as a prognostic marker in human gastric cancer. *Dis Markers*; 2012;32(6):337-342
- Koczulla R, Jonigk D, Wolf T, Herr C, Noeske S, Klepetko W, Vogelmeier C, von Neuhoff N, Rische J, Wrenger S, Golpon H, Voswinckel R, Luisetti M, Ferrarotti I, Welte T, Janciauskiene S. Krüppel-like zinc finger proteins in end-stage COPD lungs with and without severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 2012;7(1):29

- Kollecker I, von Wasielewski R, Langner C, Müller JA, Spitzweg C, Kreipe H, Brabant G. Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues. *Thyroid*; 2012;22(5):529-535
- 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, Güngör 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
- Krech T, Scheuerer E, Geffers R, Kreipe H, Lehmann U, Christgen M. ABCB1/MDR1 contributes to the anticancer drug-resistant phenotype of IPH-926 human lobular breast cancer cells. *Cancer Lett*; 2012;315(2):153-160
- Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I, Bröcker V, Leitolf H, Haller H, Gwinner W. Fetuin, matrix-gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. *PLoS One*; 2012;7(12):e52039
- Meyer-Schwesinger C, Dehde S, Sachs M, Mathey S, Arefi K, Gatzmeier S, Balabanov S, Becker JU, Thaiss F, Meyer TN. Rho-kinase inhibition prevents proteinuria in immune-complex-mediated antipodocyte nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2012;303(7):F1015-25
- Ott M, Litztenburger UM, Sahn F, Rauschenbach KJ, Tudoran R, Hartmann C, Marquez VE, von Deimling A, Wick W, Platten M. Promotion of glioblastoma cell motility by enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is mediated by AXL receptor kinase. *PLoS One*; 2012;7(10):e47663
- Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775
- Pahl L, Bernateck M, Jakobi J, Tran AT, Volkman L, Buers D, Lehmann U, Karst M, Stuhmann M. Interaction of the Dopaminergic and Serotonergic Systems Significantly Influences the Risk for Multisystemic Disorder: A Controlled Pilot Study. *Genet Test Mol Biomarkers*; 2012;16(8):892-896
- Palagani V, El Khatib M, Krech T, Manns MP, Malek NP, Plentz RR. Decrease of CD44-positive cells correlates with tumor response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*; 2012;32(5):1747-1755
- Patschan D, Hildebrandt A, Rinneburger J, Wessels JT, Patschan S, Becker JU, Henze E, Krüger A, Müller GA. The hormone melatonin stimulates renoprotective effects of „early outgrowth“ endothelial progenitor cells in acute ischemic kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2012;302(10):F1305-12
- Pern F, Bogdanova N, Schürmann P, Lin M, Ay A, Länger F, Hillemanns P, Christiansen H, Park-Simon TW, Dörk T. Mutation Analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a Hospital-Based Series of German Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *PLoS One*; 2012;7(10):e47993
- Peters I, Eggers H, Atschekzei F, Hennenlotter J, Waalkes S, Tränkensschuh W, Grosshennig A, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island methylation in renal cell cancer: a potential biomarker for metastasis and disease progression. *BJU Int*; 2012;110(2 Pt B):E144-52
- Pischke S, Gösling J, Engelmann I, Schlue J, Wölk B, Jäckel E, Meyer-Heithuis C, Lehmann U, Strassburg CP, Barg-Hock H, Becker T, Manns MP, Schulz T, Wedemeyer H, Heim A. High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *J Hepatol*; 2012;56(5):1063-1069
- Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 2012;12(11):3128-3133
- Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Hasemeier B, Anwar SL, Kreipe HH, Lehmann U. Quantitative cross-validation and content analysis of the 450k DNA methylation array from Illumina, Inc. *BMC Res Notes*; 2012;5(1):210
- Sahn F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Müller W, Herold-Mende C, von Deimling A, Hartmann C. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol*; 2012;123(6):853-860
- 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
- Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träder J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):199
- 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
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Bröcker V, Rieck D, Framke T, Raggub L, Haller H. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*; 2012;94(4):396-402
- Skokowa J, Klimiankou M, Klimenkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zeidler C,

- Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med*; 2012;18(10):1550-1559
- Steffens S, Schrader AJ, Vetter G, Eggers H, Blasig H, Becker J, Kuczyk MA, Serth J. Fibronectin 1 protein expression in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett*; 2012;3(4):787-790
- Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiedel A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487
- Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, Hartmann C. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*; 2012;21(3):194-197
- Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Frühwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Komerowski G, Dürken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Roggendorf W, Herold-Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiessler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzentruber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifenberger G, Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell*; 2012;22(4):425-437
- Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Enrichment of Regulatory T Cells in Acutely Rejected Human Liver Allografts. *Am J Transplant*; 2012;12(12):3425-3436
- van Barneveld A, Zander I, Hyde R, Länger F, Simon A, Krüger M, Ballmann M, Derichs N, Tümmler B. Immunochemical Analysis of Mutant CFTR in Lung Explants. *Cell Physiol Biochem*; 2012;30(3):587-595
- Vermeulen JF, van de Ven RA, Ercan C, van der Groep P, van der Wall E, Bult P, Christgen M, Lehmann U, Daniel J, van Diest PJ, Derksen PW. Nuclear Kaiso expression is associated with high grade and triple-negative invasive breast cancer. *PLoS One*; 2012;7(5):e37864
- Wahl K, Siegemund M, Lehner F, Vondran F, Nüssler A, Länger F, Krech T, Kontermann R, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Pfizenmaier K, Bantel H. Increased apoptosis induction in hepatocellular carcinoma by a novel tumor-targeted TRAIL fusion protein combined with bortezomib. *Hepatology*; 2013;57(2):625-636
- Warth A, Cortis J, Fink L, Fisseler-Eckhoff A, Geddert H, Hager T, Junker K, Kayser G, Kitz J, Länger F, Morresi-Hauf A, Ott G, Petersen I, Stenzinger A, Soltermann A, Ting S, Tischler V, Vollmer E, Schnabel PA, Weichert W, Pulmonary Pathology Working Group of the German Society of Pathology. Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Virchows Arch*; 2012;461(2):185-193
- 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
- Zhang R, Bures M, Höffler HK, Zinne N, Länger F, Bisdas T, Haverich A, Krüger M. TissuePatch™ as a novel synthetic sealant for repair of superficial lung defect: in vitro tests results. *Ann Surg Innov Res*; 2012;6(1):12

Übersichtsarbeiten

- Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*; 2011;153(2):149-167
- Dämmrich M, Thomssen C, Hillemanns P, Kreipe H. Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung in der Mammachirurgie. *Pathologie*; 2012;33(5):424-429
- Dietel M, Enk A, Lehmann A, Bauer J, Garbe C, Kellner U, Kirchner T, Jung A, Kreipe H, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Rüschoff J, Schlake W, Schirmacher P, Penzel R, Stadler R. BRAF-Mutationstestung beim metastasierten malignen Melanom. *Pathologie*; 2012;33(4):352-356
- Hussein K. Pathobiologie des microRNA-Systems. *Pathologie*; 2012;33(1):70-78
- Hussein K, Büsche G, Schlue J, Lehmann U, Kreipe H. Myeloproliferative Neoplasien: Histopathologische und molekularpathologische Diagnostik. *Pathologie*; 2012;33(6):508-517
- Hussein K, Granot G, Shpilberg O, Kreipe H. Clinical utility gene card for: familial polycythaemia vera. *Eur J Hum Genet*; 2012;DOI: 10.1038/ejhg.2012.216
- Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW. Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(4):143-148
- Jonigk D, Hoepfer MM, Kreipe H, Länger F. Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie. *Pathologie*; 2012;33(3):183-191
- Kreipe H, Büsche G, Bock O, Hussein K. Myelofibrosis: molecular and cell biological aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*; 2012;5 Suppl 1:S21
- Schwarz A, Becker JU, Haller H. Akute tubulointerstitielle Nephritis als hypererge Reaktion der Niere. *Internist (Berl)*; 2012;53(8):934, 936-7, 939-41

Streichert T, Otto B, Lehmann U. MicroRNA expression profiling in archival tissue specimens: methods and data processing. *Mol Biotechnol*; 2012;50(2):159-169

Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, Rossi G, Skov BG, Weynand B, Bubendorf L, Katrien G, Johansson L, Lopez-Rios F, Ninane V, Olszewski W, Popper H, Jaume S, Schnabel P, Thiberville L, Länger F. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer*; 2012;76(1):1-18

Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Pädiatrische Onkologie: post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). *Päd*; 2012;18(1):23-27

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

Lehmann U, Albat C, Kreipe H. High-Resolution Quantitative Methylation Analysis of MicroRNA Genes Using Pyrosequencing. In: *United States*; 2012. S. 229-240

Abstracts

2012 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotionen

Höftmann, Julia (Dr. med.): Modulation des fibrogenen Potenzials von Fibroblasten in vitro: Bedeutung für die Pathogenese der Primären Myelofibrose?

Knöner, Maximilian Wilhelm Horst (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression und zur prognostischen Bedeutung von KA11CD82 im Magenkarzinom.

Struckmeyer, Imke (Dr. med. dent.): Extraösärer minimalinvasiver transkanthaler lateraler Zugang zur mikrochirurgischen Exstirpation von Orbitatumoren.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Becker, J. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Kidney International*, *Journal of Pathology*, *Der Pathologe*.

Büsche, G. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Leukemia*, *Annals of Hematology*.

Christgen, M. (Dr. med., PhD): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.

Feuerhake, F. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *International Journal of Cancer*, *Annals of Hematology*; Mentor im Roche Postdoc Fellowship Program (PREDECT, EU-FP7).

Hartmann, C. (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied: *Neuro-Oncology*, *Acta Neuropathologica Communications*; Gutachter für Fachzeitschriften: *Acta Neuropathologica*, *Neuro-Oncology*, *Acta Neurochirurgica*, *Neurosurgery Review*, *Virchows Archive*,

Neuropathology and Applied Neurology, *Neurology*; Gutachter für Drittmittelgeber: *Croatian Science Foundation*, *French National Research Agency (ANR)*.

Hussein, K. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *British Journal of Haematology*, *Haematologica*, *Leukaemia Research*, *Acta Haematologica*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *European Journal of Human Genetics*, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *Cytokine*, *Bioinformatics and Biology Insights*, *Platelets*, *Transplant International*, *American Journal of Transplantation*; Gutachter für Drittmittelgeber: *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *Leukemia Research Fund (UK)*.

Jonigk, D. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *The American Journal of Transplantation*, *Trends in Cardiovascular Medicine*, *Der Pathologe*, *Laboratory Investigation*, *Transplant International*.

Kreipe, H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology*, *Clinical Cancer Research*, *Journal of Pathology*, *Pathology - Research & Practice*, *International Journal of Cancer*, *Annals of Hematology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *Virchows Archive*, *Pathobiology*; Gutachter für Drittmittelgeber: *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *Deutsche Krebshilfe*, *Wilhelm-Sander-Stiftung*, *National Health Service (NHS/UK)*, *Leukemia Research Fund (UK)*.

Länger, F. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Human Pathology*, *Virchows Archive*, *Annals of Hematology*.

Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: *American Journal of Pathology*, *BBA - Molecular Basis of Disease*, *BMC Genomics*, *Clinical Cancer Research*, *Epigenetics*, *FEBS Letters*, *Haematologica*, *Nature Protocols*, *Methods*, *Neoplasia*, *Oncogene*, *PLoS One*, *Virchows Archive*; Gutachter für Drittmittelgeber: *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *Irish Health Research Board*, *DKFZ Heidelberg*, *NWO - Netherlands Organisation for Scientific Research*, *Archimedes Foundation-Estonia*.