

## Institut für Pathologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4501 • E-Mail: [pathologie@mh-hannover.de](mailto:pathologie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover/institute/pathologie.html](http://www.mh-hannover/institute/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 Leukämieerkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.
- Mammopathologie: 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 durchgeführt 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 (neben Berlin, München und Heidelberg) 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

#### **Mutation von Spleißfaktorgen bei myelodysplastischen und myeloproliferativen Neoplasien**

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) und die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) umfassen beide ein jeweils klinisch, histopathologisch und molekulargenetisch heterogenes Spektrum von hämatologischen Erkrankungen, die sich im Krankheitsverlauf, dem Risiko einer Transformation in eine lebensbedrohliche akute myeloische Leukämie (AML) und den Therapieoptionen z.T. deutlich unterscheiden, aber auch Ähnlichkeiten aufweisen und im Verlauf der Erkrankung in einander übergehen können. Die zugrunde liegenden molekularen Defekte zeigen entsprechend nur eingeschränkt Spezifität für einen klinischen und histopathologischen Subtyp. Wegen des deutlich unterschiedlichen klinischen Verlaufs ist es erforderlich, neue zusätzliche molekulare Marker zur Risikostratifizierung (z.B. Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine Knochenmarkfibrose) zu identifizieren.

Zur Identifizierung neuer molekularer Marker wurde die zielgerichtete Hochdurchsatz-Resequenzierung von Genen, die in der Myelopoese und in myeloischen Neoplasien eine Rolle spielen, etabliert und die Kompatibilität dieser Methodik mit der Entkalkung und Formalinfixierung von Knochenmarkbiopsien evaluiert (Hasemeier et al., 2013). Mit Hilfe dieses neuen methodischen Ansatzes gelang es uns zu zeigen, dass Mutationen im Spleißfaktorgen SRSF2 bereits im ganz

frühen Stadium der primären Myelofibrose (PMF) zu finden sind, und zwar nur in Fällen, die im Verlauf der Erkrankung einen Progress zur Myelofibrose zeigten (Lehmann et al., 2013). Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnten wir zeigen, dass Mutationen in den Spleißfaktor-genen SRSF2 und U2AF2 assoziiert sein können mit den „klassischen“ MPN-Mutationen im JAK-2 und MPL Gen, aber nicht mit den erst kürzlich identifizierten Mutationen im Calreticulin-Gen (Bartels et al., 2015). Die hinter einem einheitlichen morphologischen Erscheinungsbild quasi „versteckte“ molekulare Heterogenität verschiedener Subklone offenbarte sich im klinischen Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation durch das Verschwinden bzw. Persistieren von Zellpopulationen mit unterschiedlichen Mutationsprofilen.

Ein wichtiges Ziel dieses Projektes ist die Überführung dieser Erkenntnisse und methodischen Fortschritte in die molekularpathologische Routinediagnostik zur Verbesserung der Krankenversorgung. Für den routinemäßigen Einsatz der Hochdurchsatzsequenzierung in der Krankenversorgung sind zahlreiche Qualitätsparameter der Primärdaten zu definieren und prospektiv zu evaluieren (z.B. die minimal erforderliche durchschnittliche Lesetiefe oder die quantitative Definition einer Sequenzvariante).

Eine Besonderheit dieses Projektes ist die enge Verknüpfung molekularer Daten mit der histomorphologischen und immunhistologischen Begutachtung der Knochenmarkbiopsien. Insbesondere für die frühzeitige Detektion und das Monitoring sowie die Erforschung der Knochenmarkfibrose ist die Biopsie dem Aspirat überlegen, da letzteres aufgrund der Fibrose oftmals nicht repräsentativ ist und sich Störungen der Knochenmark-Architektur nur mit Hilfe einer Biopsie erfassen lassen.

Aus diesem Grund umfasst das Projekt auch ein wichtiges methodisches Arbeitsprogramm zur Evaluierung und Weiterentwicklung verschiedener molekularer Verfahren für die Analyse entkalkter, Formalin-fixierter und Paraffin-eingebetteter Knochenmarkbiopsien (Hasemeier et al., 2013; Bartels et al. in Vorbereitung).

### Publikationen

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlue J, Mozer M, Stadler J, Trivai I, Alchalby H, Kröger N, Kreipe H (2015). SRSF2 and U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are associated with JAK2 and MPL but not calreticulin mutation and may independently re-occur after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 29(1):253-5

Hasemeier B, Geffers R, Bartels S, Schlegelberger B, Büsche G, Kreipe H, Lehmann U (2013). Archival bone marrow trephines are suitable for high-throughput mutation analysis using next generation sequencing technology. *Haematologica* 98(9):e115-116

Lehmann U, Bartels S, Hasemeier B, Geffers R, Schlue J, Büsche G, Hussein K, Kreipe HH (2013). SRSF2 mutation is present in the hypercellular and prefibrotic stage of primary myelofibrosis. *Blood*, 121(19):4011-2

■ Projektleitung: Prof. Dr. U. Lehmann; Prof. Dr. H.H. Kreipe; Kooperationspartner: Prof. N. Kröger (UKE, Hamburg); Förderung: Deutsche Krebshilfe

## Weitere Forschungsprojekte

**Verbundprojekt „Myelodysplastic syndrome as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell“, Teilprojekte A und D**

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

**Verbundstudiengruppe: „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“, Teilprojekt Genotyp/Phänotyp Assoziation**

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

**Referenzpathologie im Rahmen der „Plan-B“ und Adapt-Studien zum Mammakarzinom**

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Westdeutsche Studiengruppe, Mönchengladbach

**Qualitätssicherung in der Diagnostik von Mammakarzinomen (Deutsche Krebsgesellschaft)**

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

**"p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom"**

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr.), Lehmann, U. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (109435) bis 08/14

**"MicroRNA as regulators of breast cancer differentiation and stem cell traits"**

■ Projektleitung: Dr. I. Ben-Porath (Jerusalem); Lehmann, U. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen-Israel-Foundation bis 03/15

**"Ein Datenbanksystem für die Hochdurchsatzkuratierung und Interpretation von somatischen DNA-Sequenzvarianten in der klinischen Onkologie"**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.); Cartagena (Leuven, Belgien); Qiagen/Biobase (Wolfenbüttel); Förderung: BMBF bis 02/17

**„Mutationsprofile myeloischer Neoplasien“**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.); Kreipe, H. (Prof. Dr. med.)

**"Epigenetische Instabilität im Mammakarzinom"**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.)

**Entwicklung eines diagnostischen und therapeutischen Verfahrens zur Krebsdiagnose und Therapie auf der Basis der Zerstörung von malignen Zellen durch Resonanz im Ultraschallbereich"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Firma Oncowave

**Nachweis des Expressionslevels von CD95L in Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebe von Gliompatienten"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Firma Apogenix

**Prognostische Bedeutung von IDH1/2 Mutationen für Patienten mit malignen Astrozytomen nach primärer Behandlung durch eine Radiochemotherapie"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.), Stockhammer, (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**Untersuchung der Expression von Fibrose-assoziierten Zytokinen, Toll-like-Rezeptoren und microRNA in der chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Hussein, Kais (PD Dr. med.), Insitut für Pathologie, MHH; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH (Zytokin-Forschungspreis)

**Therapeutisch nutzbare BRAF (V600E)-Mutationsuntersuchung in Tumoren des Kiefers und der Schädelbasis**

■ Projektleitung: Lemound, Juliana (Dr. med. Dr. med. dent.), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, MHH, Hussein, Kais (PD Dr. med.), Insitut für Pathologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**"Prädiktive molekulare Charakterisierung humaner Lungentransplantate"**

■ Projektleitung: Jonigk, Danny (PD Dr. med.), Florian, Länger (Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

**Originalpublikationen**

Abbas M, Ploch EM, Wehling J, Schipper E, Janciauskiene S, Kreipe HH, Jonigk D. alpha-Methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, p504s) is a marker to distinguish malignant melanomas from dysplastic nevi and melanocytic nevi. *Tumour Biol* 2014;35(12):12015-12020

Abbas M, Salem J, Stucki-Koch A, Rickmann M, Grünwald V, Herrmann T, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Expression of angiogenic factors is increased in metastasised renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2014;464(2):197-202

Aggarwal S, Gross CM, Rafikov R, Kumar S, Fineman JR, Ludewig B, Jonigk D, Black SM. Nitration of tyrosine 247 inhibits protein kinase G-1alpha activity by attenuating cyclic guanosine monophosphate binding. *J Biol Chem* 2014;289(11):7948-7961

Alam S, Li Z, Atkinson C, Jonigk D, Janciauskiene S, Mahadeva R. Z alpha1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(8):909-931

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Deregulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2014;233(4):392-401

Barman SA, Chen F, Su Y, Dimitropoulou C, Wang Y, Catravas JD, Han W, Orfi L, Szantai-Kis C, Keri G, Szabadkai I, Barabutis N, Rafikova O, Rafikov R, Black SM, Jonigk D, Giannis A, Asmis R, Stepp DW, Ramesh G, Fulton DJ. NADPH oxidase 4 is expressed in pulmonary artery adventitia and contributes to hypertensive vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(8):1704-1715

Blaes J, Weiler M, Sahn F, Hentschel B, Osswald M, Czabanka M, Thome CM, Schliesser MG, Pusch S, Luger S, Winkler F, Radbruch A, Jugold M, Simon M, Steinbach JP, Schackert G, Tatagiba M, Westphal M, Tonn JC, Gramatzki D, Pietsch T, Hartmann C, Glimm H, Vajkoczy P, von Deimling A, Platten M, Weller M, Wick W. NDRG1 prognosticates the natural course of disease in WHO grade II glioma. *J Neurooncol* 2014;117(1):25-32

Boeer U, Buettner FF, Klingenberg M, Antonopoulos GC, Meyer H, Haverich A, Wilhelm M. Immunogenicity of intensively decellularized equine carotid arteries is conferred by the extracellular matrix protein collagen type VI. *PLoS One* 2014;9(8):e105964

Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014;464(2):203-211

Cornils K, Thielecke L, Huser S, Forgber M, Thomaschewski M, Kleist N, Hussein K, Riecken K, Volz T, Gerdes S, Glauche I, Dahl A, Dandri M, Roeder I, Fehse B. Multiplexing clonality: combining RGB marking and genetic barcoding. *Nucleic Acids Res* 2014;42(7):e56

Deuse T, Hua X, Wang D, Maegdefessel L, Heeren J, Scheja L, Bolanos JP, Rakovic A, Spin JM, Stubbendorff M, Ikeno F, Länger F, Zeller T, Schulte-Uentrop L, Stoehr A, Itagaki R, Haddad F, Eschenhagen

T, Blankenberg S, Kiefmann R, Reichenspurner H, Velden J, Klein C, Yeung A, Robbins RC, Tsao PS, Schrepfer S. Dichloroacetate prevents restenosis in preclinical animal models of vessel injury. *Nature* 2014;509(7502):641-644

Dubrowskaja N, Gebauer K, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Grünwald V, Kuczyk MA, Serth J. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasular endothelial growth factor therapy response. *Cancer Med* 2014;3(2):300-309

Feurstein S, Rücker FG, Bullinger L, Hofmann W, Manukjan G, Göhring G, Lehmann U, Heuser M, Ganser A, Döhner K, Schlegelberger B, Steinemann D. Haploinsufficiency of ETV6 and CDKN1B in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype. *BMC Genomics* 2014;15:784

Genzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014;61(4):517-522

Gately K, Forde L, Cuffe S, Cummins R, Kay EW, Feuerhake F, O'Byrne KJ. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(1):58-66

Grote A, Abbas M, Linder N, Kreipe HH, Lundin J, Feuerhake F. Exploring the spatial dimension of estrogen and progesterone signaling: detection of nuclear labeling in lobular epithelial cells in normal mammary glands adjacent to breast cancer. *Diagn Pathol* 2014;9 Suppl 1:S11-1596-9-S1-S11. Epub 2014 Dec 19

Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology* 2014;

Heim S, Beschoner R, Mittelbronn M, Keyvani K, Riemenschneider MJ, Vajtai I, Hartmann C, Acker T, Blümcke I, Paulus W, Hasselblatt M. Increased mitotic and proliferative activity are associated with worse prognosis in papillary tumors of the pineal region. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):106-110

Hinkelammert R, Eminaga O, Bettendorf O, Eltze E, Abbas M, Hertle L, Semjonow A. Tumor percentage but not number of tumor foci predicts disease-free survival after radical prostatectomy especially in high-risk patients. *Urol Oncol* 2014;32(4):403-412

Hussein K, Rath B, Ludewig B, Kreipe H, Jonigk D. Clinic-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2417-2424

Jäger MD, Emmanouilidis N, Jackobs S, Kespohl H, Hett J, Musatkin D, Tränkenschuh W, Schrem H, Klempnauer J, Scheumann GF. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism. *Surgery* 2014;155(1):22-32

- John K, Hadem J, Krech T, Wahl K, Manns MP, Dooley S, Batkai S, Thum T, Schulze-Osthoff K, Bantel H. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2014;60(4):1346-1355
- Jonigk D, Izykowski N, Maegel L, Schormann E, Ludewig B, Kreipe H, Hussein K. Tumour angiogenesis in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours. *Clin Sarcoma Res* 2014;4(1):1-3329-4-1
- Kleine M, Riemer M, Krech T, DeTemple D, Jäger MD, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Borlak J, Bektas H, Vondran FW. Explanted diseased livers - a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(7):e101386
- Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, Ünalan M, Kandabara S, Gigina A, Hussein K, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 2014;123(8):1239-1249
- Koelsche C, Sahm F, Wöhrer A, Jeibmann A, Schittenhelm J, Kohlfhof P, Preusser M, Romeike B, Dohmen-Scheufler H, Hartmann C, Mittelbronn M, Becker A, von Deimling A, Capper D. BRAF-mutated pleomorphic xanthoastrocytoma is associated with temporal location, reticulin fiber deposition and CD34 expression. *Brain Pathol* 2014;24(3):221-229
- Kramer MW, Heinisch A, Wegener G, Abbas M, von Klot C, Peters I, Tezval H, Herrmann TR, Kuczyk MA, Merseburger AS. C-reaktives Protein vor radikaler Zystektomie: Präoperative Bestimmung von CRP. *Urologe A* 2014;53(2):222-227
- Kröger N, Zabelina T, Alchalby H, Stübiger T, Wolschke C, Ayuk F, von Hünerbein N, Kvasnicka HM, Thiele J, Kreipe HH, Büsche G. Dynamic of bone marrow fibrosis regression predicts survival after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):812-815
- Länger F, Christgen M, Kreipe HH. Stanzbiopsische Differenzialdiagnose von Spindelzelltumoren der Mamma. *Pathologie* 2014;35(1):26-35
- Lemound J, Stucki-Koch A, Stoetzer M, Kokemüller H, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Aberrant expression of caspase 14 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2014;DOI: 10.1111/jop.12253
- Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, Prokai A, Zuchtriegel G, Krombach F, Welz PS, Weinlich R, Vanden Berghe T, Vandenberghe P, Pasparakis M, Bleich M, Weinberg JM, Reichel CA, Bräsen JH, Kunzendorf U, Anders HJ, Stockwell BR, Green DR, Krautwald S. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(47):16836-16841
- Marhenke S, Buitrago-Molina LE, Endig J, Orlik J, Schweitzer N, Klett S, Longrich T, Geffers R, Sanchez Munoz A, Dorrell C, Katz SF, Lechel A, Weng H, Krech T, Lehmann U, Dooley S, Rudolph KL, Manns MP, Vogel A. P21 Promotes Sustained Liver Regeneration and Hepatocarcinogenesis in Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gut* 2014;63(9):1501-1512
- Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):287-292
- Napp LC, Baraki H, Kutschka I, Bredt M, Brehm MU, Bauersachs J, Bavendiek U. Dynamic obstruction of the left main coronary artery ostium by a papillary fibroelastoma. *Cardiovasc Pathol* 2014;23(1):57-58
- Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, Erber R, Scholz M, Lisboa B, Mohrmann S, Möbus V, Augustin D, Hoffmann G, Weiss E, Böhmer S, Kreienberg R, Du Bois A, Sattler D, Thomssen C, Kiechle M, Jänicke F, Wallwiener D, Harbeck N, Kuhn W. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol* 2014;25(8):1551-1557
- Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):417-424
- Patschan D, Schwarze K, Henze E, Becker JU, Patschan S, Müller GA. eEOC-mediated modulation of endothelial autophagy, senescence, and EnMT in murine diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F686-94
- Peters I, Dubrowskaja N, Abbas M, Seidel C, Kogosov M, Scherer R, Gebauer K, Merseburger AS, Kuczyk MA, Grünwald V, Serth J. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One* 2014;9(3):e91440
- Peters I, Dubrowskaja N, Kogosov M, Abbas M, Hennenlotter J, von Klot C, Merseburger AS, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased GATA5 mRNA expression associates with CpG island methylation and shortened recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:101-2407-14-101
- Peters I, Gebauer K, Dubrowskaja N, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tezval H, Abbas M, Scherer R, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island hypermethylation is an independent predictor for poor clinical outcome in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2014;31(4):1523-1530
- Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9(1):e85330
- Raap M, Antonopoulos W, Dämmrich M, Christgen H, Steinmann D, Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Christgen M. High frequency of lobular breast cancer in distant metastases to the orbit. *Cancer Med* 2015;4(1):104-111

- Ramackers W, Friedrich L, Klose J, Vondran F, Bergmann S, Schüttler W, Johanning K, Werwitzke S, Trummer A, Bröcker V, Klempnauer J, Winkler M, Tiede A. Recombinant human antithrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(4):367-375
- Reifenberger G, Weber RG, Riehmer V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, Gietzelt J, Hentschel B, Westphal M, Simon M, Schackert G, Schramm J, Matschke J, Sabel MC, Gramatzki D, Felsberg J, Hartmann C, Steinbach JP, Schlegel U, Wick W, Radlwimmer B, Pietsch T, Tonn JC, von Deimling A, Binder H, Weller M, Loeffler M, German Glioma Network. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer* 2014;135(8):1822-1831
- Reuss DE, Habel A, Hagenlocher C, Mucha J, Ackermann U, Tessmer C, Meyer J, Capper D, Moldenhauer G, Mautner V, Frappart PO, Schittenhelm J, Hartmann C, Hagel C, Katenkamp K, Petersen I, Mechttersheimer G, von Deimling A. Neurofibromin specific antibody differentiates malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from other spindle cell neoplasms. *Acta Neuropathol* 2014;127(4):565-572
- Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, Rey-Giraud F, Pradel LP, Feuerhake F, Klamann I, Jones T, Jucknischke U, Scheiblich S, Kaluza K, Gorr IH, Walz A, Abiraj K, Cassier PA, Sica A, Gomez-Roca C, de Visser KE, Italiano A, Le Tourneau C, Delord JP, Levitsky H, Blay JY, Ruttinger D. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell* 2014;25(6):846-859
- Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V, Sariyar M, Geffers R, Arnold N, Schmutzler R, Bartram CR, Heinrich T, Abbas M, Antonopoulos W, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2014;1-13
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W, Mueller W, Hartmann C, Paulus W, von Deimling A. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):551-559
- Salguero G, Daenthanasanmak A, Münz C, Raykova A, Guzman CA, Riese P, Figueiredo C, Länger F, Schneider A, Macke L, Sundarasetty BS, Witte T, Ganser A, Striepecke R. Dendritic cell-mediated immune humanization of mice: implications for allogeneic and xenogeneic stem cell transplantation. *J Immunol* 2014;192(10):4636-4647
- Saragih H, Zilian E, James Y, Paine A, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blaszcyk R, Larmann J, Theilmeier G, Burg-Roderfeld M, Andrei-Selmer LC, Becker JU, Santoso S, Immenschuh S. PECAM-1-dependent heme oxygenase-1 regulation via an Nrf2-mediated pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1077-1088
- Schmitt-Graeff AH, Erben P, Schwaab J, Vollmer-Kary B, Metzgeroth G, Sotlar K, Horny HP, Kreipe HH, Fisch P, Reiter A. The FIP1L1-PDGFR fusion gene and the KIT D816V mutation are coexisting in a small subset of myeloid/lyM.P.H.oid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2014;123(4):595-597
- Schober T, Framke T, Grosshennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B. CD30 in pediatric post-transplant lyM.P.H.oproliiferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk LyM.P.H.oma* 2015;56(3):832-833
- Schubert S, Traub F, Brakensiek K, von Kopylow K, Marohn B, Maelzer M, Gaedcke J, Kreipe H, Stuhmann M. CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTSC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas* 2014;43(7):1078-1082
- Senft E, Lemoud J, Stucki-Koch A, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 16, tumour protein 53 and epidermal growth factor receptor in salivary gland carcinomas is not associated with oncogenic virus infection. *Int J Oral Sci* 2014;DOI: 10.1038/ijos.2014.28
- Soudah B, Schirakowski A, Gebel M, Potthoff A, Braubach P, Schlue J, Krech T, Dämmrich ME, Kreipe HH, Abbas M. Overview and evaluation of the value of fine needle aspiration cytology in determining the histogenesis of liver nodules: 14 years of experience at Hannover Medical School. *Oncol Rep* 2015;33(1):81-87
- Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M, Schrader M, Hartmann A, Hasenfus A, Kuczyk MA, Junker K, Schrader AJ, German Renal Cell Cancer Network. The Fuhrman grading system has no prognostic value in patients with nonsarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45(12):2411-2416
- Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thuroff JW, Hofmann R, Stockle M, Schrader M, Hartmann A, Junker K, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Cell Cancer Network. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Arch* 2014;465(4):439-444
- Steiert N, Burke WF, Laenger F, Sorg H, Steiert AE. Coating of an anti-Fas antibody on silicone: first in vivo results. *Aesthet Surg J* 2014;34(1):175-182
- Sterenczak KA, Eckardt A, Kampmann A, Willenbrock S, Eberle N, Länger F, Kleinschmidt S, Hewicker-Trautwein M, Kreipe H, Nolte I, Murua Escobar H, Gellrich NC. HMGA1 and HMGA2 expression and comparative analyses of HMGA2, Lin28 and let-7 miRNAs in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:694
- Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014;61(5):1106-1114
- Voigtländer T, David S, Thamm K, Schlue J, Metzger J, Manns MP, Lankisch TO. Angiopoietin-2 and biliary diseases: elevated serum, but not bile levels are associated with cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2014;9(5):e97046

von Klot CA, Kramer MW, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Herrmann TR, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J, Merseburger AS. Galectin-1 and Galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:15

Weissingner EM, Metzger J, Döbelstein C, Wolff D, Schleuning M, Kuzmina Z, Greinix H, Dickinson AM, Mullen W, Kreipe H, Hamwi I, Morgan M, Krons A, Tchebotarenko I, Ihlenburg-Schwarz D, Dammann E, Collin M, Ehrlich S, Diedrich H, Stadler M, Eder M, Holler E, Mischak H, Krauter J, Ganser A. Proteomic peptide profiling for preemptive diagnosis of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2014;28(4):842-852

Werk AN, Lefeldt S, Bruckmueller H, Hemmrich-Stanisak G, Franke A, Roos M, Kuchle C, Steubl D, Schmaderer C, Brasen JH, Heemann U, Cascorbi I, Renders L. Identification and characterization of a defective CYP3A4 genotype in a kidney transplant patient with severely diminished tacrolimus clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(4):416-422

Wick W, Fricke H, Junge K, Kobyakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, von Deimling A, Pichler J, Vetlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE. A Phase II, Randomized, Study of Weekly APG101+Reirradiation versus Reirradiation in Progressive Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6304-6313

Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertoni A, Schweizer L, Korshunov A, Weiss EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):561-571

Yang M, Huang K, Büsche G, Ganser A, Li Z. Activation of TRKB receptor in murine hematopoietic stem/progenitor cells induced mastocytosis. *Blood* 2014;124(7):1196-1197

Zhang R, Bures M, Höffler K, Jonigk D, Haverich A, Krueger M. In vitro comparison of two widely used surgical sealants for treating alveolar air leak. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(8):705-709

## Übersichtsarbeiten

Anwar SL, Lehmann U. DNA methylation, microRNAs, and their crossstalk as potential biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7894-7913

Becker JU, Baba HA. Bericht aus der AG Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie 2014. *Pathologe* 2014;35(Suppl. 2):289-290

Christgen M, Winkens W, Kreipe HH. Proliferationsbestimmung beim Mammakarzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von Ki-67. *Pathologe* 2014;35(1):54-60

Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe HH, Hussein K. Evaluierung des intrauterinen Fruchttods: Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazentarer und maternaler Faktoren. *Pathologe* 2014;35(1):77-82

Hussein K, Percy M, McMullin MF, Schwarz J, Schnittger S, Porret N, Martinez-Aviles LM, Paricio BB, Giraudier S, Skoda R, Lippert E, Hermouet S, Cario H. Clinical utility gene card for: hereditary thrombocytopenia. *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):10.1038/ejhg.2013.117. Epub 2013 Jun 5

Jonigk D. Aberrierender reparativer Gewebeumbau: Histo- und Molekularpathologie. *Pathologe* 2014;35(Suppl 2):254-263

Länger F, Hille-Betz U, Kreipe HH. Papilläre Läsionen der Mamma. *Pathologe* 2014;35(1):36-44

Lehmann U. Aberrant DNA methylation of microRNA genes in human breast cancer - a critical appraisal. *Cell Tissue Res* 2014;356(3):657-664

Liessem S, Winkens W, Jonigk D, Wasielewski RV, Fisseler-Eckhoff A, Rüschoff J, Kreipe HH. Bestimmung tumorbiologischer Parameter beim Mammakarzinom: Ringversuche zur Qualitätssicherung. *Pathologe* 2014;35(1):61-71

Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD? *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1517-1528

Panzica M, Lüke U, Omar M, Länger F, Falck C, Krettek C. Neue Therapieansätze beim Riesenzelltumor. *Unfallchirurg* 2014;117(10):883-891

## Abstracts

2014 wurden 36 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Becker, Jan Ulrich (PD Dr. med.): Mikrovaskuläre Pathologie und Pathophysiologie in Eigennieren und Transplantatnieren.

## Promotionen

Abbas, Mahmoud (Dr. med.): Molekularpathologische Untersuchung der Tumorangiogenese in metastasierten Nierenzellkarzinomen.

Freitag, Lukas (Dr. med.): Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazentarer und maternaler Faktoren zur Evaluierung des intrauterinen Fruchttodes.

Mägel, Lavinia (Dr. med.): Charakterisierung der humanen plexiformen Vasculopathie (bei pulmonal-arterieller Hypertonie).

Noskowitz, Monika (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression und Funktion der endogenen temperatursensitiven p53-Mutante E285K in humanen Brustkrebs-Zelllinien.

Rößler, Jessica (Dr. rer. nat.): Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cell.

Scharenberg, Constance Xenia (Dr. med. dent.): Analyse der Expression von Caspase 14 und Filaggrin in oralen Plattenepithelkarzinomen.

Scheuerer, Elisa Kathleen (Dr. med.): Die funktionelle Relevanz von ABCB1MDR1P-gp in der Brustkrebszelllinie IPH-926 und im Mammakarzinom.

Senft, Ellen Karin (Dr. med. dent.): Die Expression von p16, p53 und EGFR in Speicheldrüsentumoren ist nicht mit einer Infektion durch humanes Papillomavirus assoziiert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kreipe, Hans Heinrich Prof. Dr. med: Fachkollegiat der DFG, Sektion 4, Mitglied im Beirat „Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft“. Gutachten für DFG, Deutsche Krebshilfe; Gutachten für Leukemia, Haematologica, Cancer Research, J. Clinical Pathology, Virchows Archive, Expert Review Haematology, Histopathology, Human Pathology

Lehmann, Ulrich Prof. Dr. med.: Tätigkeit als Gutachter: King's Health Partner's Research and Development Challenge Fund; Icelandic Research Foundation; Tätigkeit als Gutachter: Blood, Breast Can Res, Br J Can, Cancer Res, Clin Epigenetics, Hepatology, Int J Cancer, J Hepatol, Mol Cancer, Mol Oncol, Neoplasia u.a.

Hussein, Kais PD Dr. med.: Tätigkeit als Gutachter: American Journal of Nephrology Clinical Medicine Insights Blood Disorders Virchows archiv; Tätigkeit als Gutachter in einer Forschungsinstitution: Leukemia and LyM.P.H.oma Research fund, Irland