

## Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz

Tel.: 0511/532-6712 • E-Mail: [kratz.christian@mh-hannover.de](mailto:kratz.christian@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/245.html](http://www.mh-hannover.de/245.html)

■ 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 und der angeborenen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko bestimmt. Darüber hinaus kommt der Erforschung neuer Ansätze der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine hohe Bedeutung zu. Mitglieder der Klinik haben auf diesen Gebieten international beachtete Pionierarbeit geleistet.

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

### Forschungsprojekte

#### Genetische Determinanten kindlicher Krebserkrankungen

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns auf somatischer und Keimbahnebene mit der molekularen Charakterisierung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Jugendalter. Darüberhinaus gibt es einen wissenschaftlichen Schwerpunkt, der sich mit der Charakterisierung von Prädispositionssyndromen (z.B. Fanconi Anämie) gegenüber Krebserkrankungen beschäftigt.

Trotz erheblicher Fortschritte in der kideronkologischen Forschung (z.B. Therapieoptimierung, Tumorgenetik) verbleiben die Krebsursachen im Kindesalter bis heute weitestgehend unklar. Eine Ausnahme sind genetische Keimbahn-Varianten, die ursächlich an der Krebsentstehung beteiligt sind. Mittlerweile sind seit der Entdeckung des Retinoblastom-Gens (RB1) im Jahre 1986 über 100 krebsprädisponierende Gene, die zugleich ein definiertes Krebs-syndrom verursachen, identifiziert worden (Abbildung 1A).

Vielen pädiatrisch-onkologischen Erkrankungen liegt keine monogene Prädisposition zugrunde. Dennoch spielen auch bei diesen Patienten vererbte Krebsrisikoallele eine bedeutende Rolle. Multiple häufigere und schwächere Risikoallele wirken in einem polygenen System zusammen. Erst seit wenigen Jahren sind wir in der Lage, häufige niedrigpenetrante Risikoallele sicher zu identifizieren, und zwar mit Hilfe der agnostischen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS). Hierbei werden in auf Arraytechnologie basierenden Experimenten bei vielen hunderten von Patienten und mindestens entsprechend zahlreichen Kontrollpersonen teils mehrere Millionen Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) gleichzeitig genotypisiert. Aufgrund der multiplen Testungen werden nur solche SNPs als mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert angesehen, die insgesamt die sogenannte genomweite Signifikanzgrenze unterschreiten ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Dieses wird häufig erst mittels aufeinanderfolgender Analyseschritte in unabhängigen Kohorten erreicht, in denen nach initialer genomweiter Analyse die hoffnungsvollsten Kandidaten weiterverfolgt werden. Bisher wurden GWAS für mehrere kindliche Krebserkrankungen durchgeführt, insbesondere für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie

A

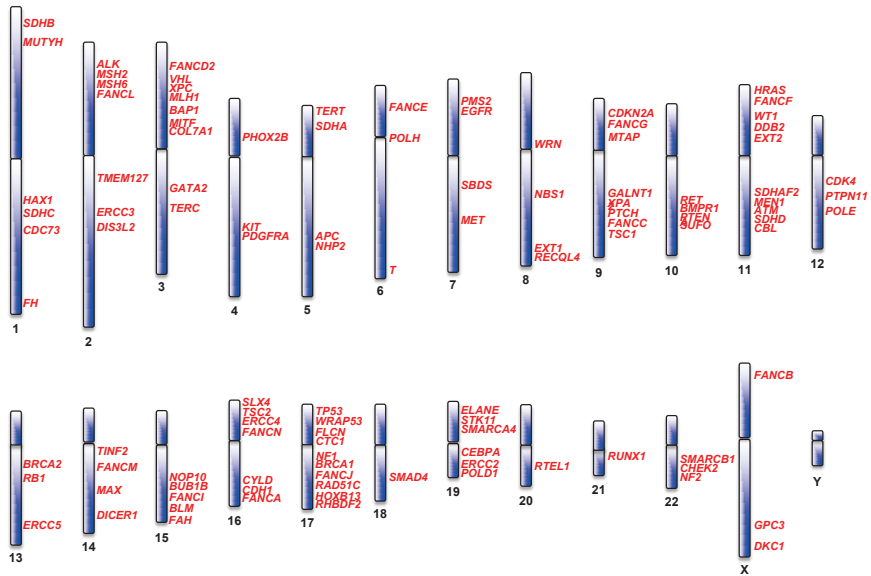


Abb. 1A: Gene, die bei hereditären Krebsyndromen mutiert sind (ohne verschiedene Gene für Immundefekte, die ebenfalls mit Malignomen einhergehen können).

B

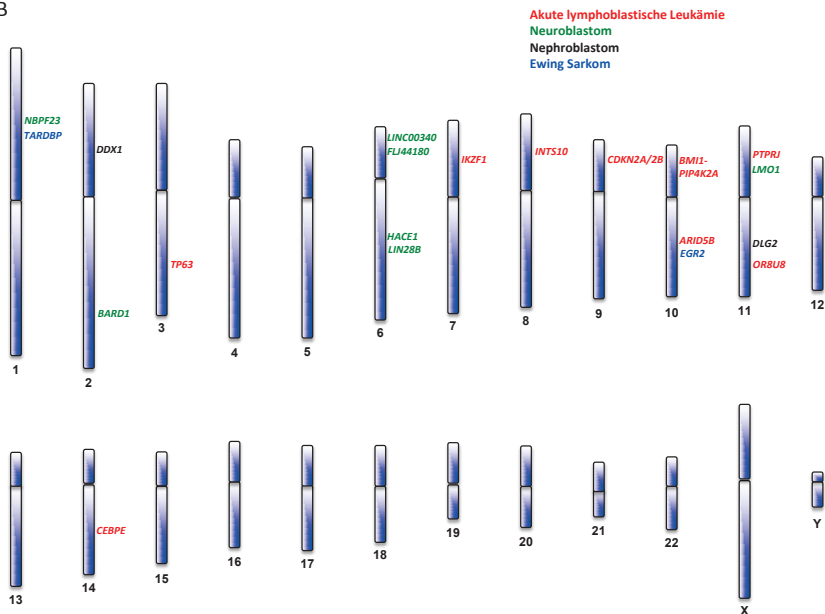


Abb. 1B: Durch GWAS identifizierte Risikoallele für verschiedene kindliche Krebserkrankungen.

(ALL), Neuroblastom, Wilms-Tumor und Ewing-Sarkom. (Abbildung 1B) zeigt die Gene, die bei diesen Untersuchungen identifiziert wurden. Bemerkenswerterweise betreffen die gefundenen Allele fast ausnahmslos biologisch plausible Signalwege. So liegen einige ALL-Risikoallele in oder bei Genen, die an der Entwicklung der Hämatopoese und deren Differenzierung beteiligt sind (z.B. ARID5B, IKZF1 und CEBPE) und zum Teil auch somatischer Mutation bei der assoziierten Erkrankung unterliegen (z.B. IKZF1 und CEBPE). Obwohl jedes einzelne Risikoallel das Krebsrisiko vergleichsweise gering erhöht, können mehrere Allele gemeinsam eine stärkere zu Krebs prädisponierende Wirkung haben. So wurde z.B. berechnet, dass Kinder mit sechs bis acht Risikoallelen in ARID5B, IKZF1, CEBPE und BMI1-PIP4K2A ein im Vergleich zu Kindern mit keinem oder einem Risikoallel ein neunfach erhöhtes ALL-Risiko haben. Wir gehen davon aus, dass wir momentan nur einen geringen Anteil der existierenden Risikoallele kennen. Um hier mit ausreichender statistischer Aussagekraft weiter voranzuschreiten, sind zukünftig größere Studien sowie Metaanalysen mit Zusammenschluss mehrerer Kohorten erforderlich. Auch bei der funktionellen Charakterisierung der bislang risikoassoziierten Allele stehen wir erst am Anfang. Ferner ist nicht klar, ob viele der bisher gefundenen Allele selbst einen Effekt haben, oder ob sie lediglich mit dem eigentlich kausalen Allel genetisch gekoppelt sind. Diesbezüglich sind ebenfalls weitere aufwendige Sequenzieranalysen erforderlich.

Neben den hochpenetranten seltenen Krebsrisiko-Allelen und den niedrigpenetranten häufigen Allelen gibt es auch niedrigpenetrante seltene Allele. Diese sind jedoch außerordentlich schwierig zu entdecken, da seltene Allele den GWAS-Ansätzen bisher entgehen. Wir wissen jedoch von der Existenz derartiger Allele, da es genetische Syndrome gibt, die mit einem nur leicht erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind. Beispiele sind das Noonan Syndrom (PTPN11, KRAS, NRAS, SOS1, RAF1 und BRAF), das Weaver Syndrom (EZH2) und das Börjeson-Forssman-Lehmann Syndrom (PHF6). Ohne das auffällige Erscheinungsbild der Patienten wären die Krebsfälle bei diesen Patienten als "sporadisch" eingeordnet worden. Die entsprechend mutierten Allele sind selten und - aus Sicht des Onkologen - niedrigpenetrant. Man kann davon ausgehen, dass es eine Reihe weiterer niedrigpenetranter seltener Krebsrisikoallele gibt, die nicht erkannt werden, da sie zu keinem auffälligen Erscheinungsbild führen.

Die meisten monogenen Krebsprädispositionssyndrome sind selten und es gibt wenige präzise Daten über exakte Häufigkeiten. Auch das Krebsrisiko in verschiedenen Lebensphasen, welches mit den diversen Krebsyndromen einhergeht, ist in vielen Fällen unklar. Daher sind Beobachtungsstudien, die den Verlauf und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der diversen Syndrome über einen langen Zeitraum hinweg untersuchen, von großer Bedeutung. Hingegen ist die Allelhäufigkeit von durch GWAS ermittelten Risikoallelen präzise bekannt, jedoch nur in den untersuchten ethnischen Gruppen. Allelfrequenzen unterscheiden sich in diversen Völkern erheblich. Diese Beobachtung erklärt zum Teil die sich stark voneinander unterscheidenden Inzidenzen einiger Krebserkrankungen in unterschiedlichen Populationen.

### **Aktuelle Projekte zum Thema:**

European network for cancer research in children and adolescents (ENCCA): Im Rahmen dieses Projekts wird u.a. an einem Klassifikator für die Very High-Risk ALL (VHR-ALL) gearbeitet (somatische und Keimbahn Faktoren), der für eine frühe Identifizierung von ALL-Patienten dienlich sein soll, die unter Standardhochrisikotherapie einer ALL eine prognostisch extrem ungünstige anhaltende molekulare Persistenz von Leukämiezellen aufweisen. So identifizierte therapieresistente Patienten sollen zukünftig neuen Therapieansätzen zugeführt werden. Förderung: EU FP7 - network of excellence.

TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: In diesem Projekt werden neue prognostische Biomarker (somatische und Keimbahn Faktoren) für die klinische Implementierung im Rahmen der ALL-Therapie validiert. Förderung: EU FP7 - ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN).

ALLiance - Acute lymphoblastic leukemia (ALL) - individualized approaches by novel and concerted efforts. In diesem Konsortialprojekt soll zusammen mit internistischen Arbeitsgruppen ein pragmatischer Ansatz zur systematischen Imple-

mentierung individualisierter Therapie (basierend auf somatischen und Keimbahn Faktoren) der ALL entwickelt werden.

Fanconi Anemia Registry 01 - es handelt sich um eine Beobachtungsstudie zur Beschreibung des Krebsrisikos und des Risikos für benigne Komplikationen bei Patienten mit Fanconi Anämie.

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.), Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schrappe, Martin (Prof. Dr. med.), Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany, Eckert, Cornelia (Dr. rer. nat.), Pediatric Hematology and Oncology, Charité University Hospital, Berlin, Germany, Trka, Jan (Prof. Dr. med.), Childhood Leukaemia Investigation Prague (CLIP) and Department of Pediatric Hematology/Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University Prague, Prague, Czech Republic, Panzer-Grümayer, Renate (Prof. Dr. med.), St. Anna Children's Hospital and Children's Cancer Research Institute, Department of Pediatrics, Medical University Vienna, Vienna, Austria, Franke, André (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany, Basso, Giuseppe (Prof. Dr. med.), University of Padua, Department of Pediatrics "Salus Pueri", SSD Clinical and Experimental Hematology, Italy, Bourquin, Jean-Pierre (Prof. Dr. med.), University Children's Hospital, Zurich, Switzerland, Biondi, Andrea (Prof. Dr. med.), M. Tettamanti Research Center, Children's Hospital, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy, Borkhardt, Arndt (Prof. Dr. med.), Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Heinrich-Heine- University, Dusseldorf, Germany, Izraeli, Shai (Prof. Dr. med.), Sheba Medical Center Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel Kulozik, Andreas (Prof. Dr. med.), Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany, Schmiegelow, Kjeld (Prof. Dr. med.), Departments of Pediatrics, The Juliane Marie Centre, The University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Schüz, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, Korbel, Jan (Dr. rer. nat.), European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung, EU, BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics. Förderkennzeichen: 01EZ0814

**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

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

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

■ 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.

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

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

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

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

**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 Treosulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation**

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

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

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

**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: HiLF, MHH

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

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

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

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

**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 Histondeacetylase 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 Pfleger-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 e.V.

### **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.

### **Leukämieentwicklung bei jungen Säuglingen**

■ 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 José 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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Forschungsförderung**

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

**International Registry Relapsed AML 2009**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ReFacto AF PUP-Studie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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: MHH, 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.)

**Pathophysiologic mechanisms in classical and newly defined forms of inherited thrombocytopenia**

■ Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.)

**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 (TRANSCALL)

**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

**Originalpublikationen**

Aalbers AM, Calado RT, Young NS, Zwaan CM, Wu C, Kajigaya S, Coenen EA, Baruchel A, Geleijns K, de Haas V, Kaspers GJ, Kuijpers TW, Reinhardt D, Trka J, Zimmermann M, Pieters R, van der Velden VH, van den Heuvel-Eibrink MM. Telomere length and telomerase complex mutations in pediatric acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(8):1786-1789

Abramov D, Oschlies I, Zimmermann M, Konovalov D, Damm-Welk C, Wossmann W, Klapper W. Expression of CD8 is associated with

non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2013;98(10):1547-1553

Bandapalli OR, Zimmermann M, Kox C, Stanulla M, Schrappe M, Ludwig WD, Koehler R, Muckenthaler MU, Kulozik AE. NOTCH1 activation clinically antagonizes the unfavorable effect of PTEN inactivation in BFM-treated children with precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98(6):928-936

- Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, Ramirez-Villar GL, Marquez-Vega C, Nustede R, Linderkamp C, Schmid I, Neth O, Graf N, de Agustin JC, von Schweinitz D, Lacher M, Hubertus J. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(7):518-524
- Blink M, Zimmermann M, Neuhoff CV, Reinhardt D, Haas VD, Hasle H, O'Brien MM, Stark B, Tandonnet J, Pession A, Tousovska K, Cheuk DK, Kudo K, Taga T, Rubnitz JE, Haltrich I, Balwierz W, Pieters R, Forestier E, Johansson B, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. Normal karyotype is a poor prognostic factor in Myeloid Leukemia of Down Syndrome: a retrospective international study. *Haematologica* 2014;99(2):299-307
- Bochennek K, Dantonello T, Koscielniak E, Claviez A, Dirksen U, Sauerbrey A, Beilken A, Klingebiel T. Response of children with stage IV soft tissue sarcoma to topotecan and carboplatin: a phase II window trial of the cooperative soft tissue sarcoma group. *Klin Padiatr* 2013;225(6):309-314
- Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, Wrobel G, Attarbaschi A, Escherich G, Klapper W, Reiter A, Burkhardt B. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013;121(16):3153-3160
- Boztug H, Schumich A, Pötschger U, Mühlegger N, Kolenova A, Reinhardt K, Dworzak M. Blast cell deficiency of CD11a as a marker of acute megakaryoblastic leukemia and transient myeloproliferative disease in children with and without Down syndrome. *Cytometry B Clin Cytom* 2013;84(6):370-378
- Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Korbijn CM, Silverman LB, Schmiegelow K, Liang DC, Horibe K, Arico M, Biondi A, Basso G, Rabin KR, Schrappe M, Cario G, Mann G, Morak M, Panzer-Grumayer R, Mondelaers V, Lammens T, Cave H, Stark B, Ganmore I, Moorman AV, Vora A, Hunger SP, Pui CH, Mullighan CG, Manabe A, Escherich G, Kowalczyk JR, Whitlock JA, Zwaan CM. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70-77
- Bunse CE, Borchers S, Varanasi PR, Tischer S, Figueiredo C, Immenschuh S, Kalinke U, Köhl U, Goudeva L, Maecker-Kolhoff B, Ganser A, Blasczyk R, Weissinger EM, Eiz-Vesper B. Impaired Functionality of Antiviral T Cells in G-CSF Mobilized Stem Cell Donors: Implications for the Selection of CTL Donor. *PLoS One* 2013;8(12):e77925
- Cario G, Rhein P, Mitloehner R, Zimmermann M, Bandapalli OR, Romey R, Moericke A, Ludwig WD, Ratei R, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Schrappe M, Stanulla M, Karawajew L. High CD45 surface expression determines relapse risk in children with precursor B-cell and T-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2014;99(1):103-110
- Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, Hildebrandt MA, Koster R, Skotheim RI, Kratz CP, Turnbull C, Cortesiss VK, Bakken AC, Bishop DT, Cook MB, Erickson RL, Fossa SD, Jacobs KB, Korde LA, Kraggerud SM, Lothe RA, Loud JT, Rahman N, Skinner EC, Thomas DC, Wu X, Yeager M, Schumacher FR, Greene MH, Schwartz SM, McGlynn KA, Chanock SJ, Nathanson KL. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2013;45(6):680-685
- Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihal V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan S, Winstanley M, Vaitkeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood* 2013;122(15):2704-2713
- Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Ritter J, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Sary J, Reinhardt D. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(11):37-43
- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:579-86
- Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, Pillon M, Klapper W, Oschlies I, d'Amore ES, Reiter A, Woessmann W, Rosolen A. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2014;123(3):334-337
- de Rooij JD, Hollink IH, Arentsen-Peters ST, van Galen JF, Berna Beverloo H, Baruchel A, Trka J, Reinhardt D, Sonneveld E, Zimmermann M, Alonzo TA, Pieters R, Meshinchi S, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. NUP98/JARID1A is a novel recurrent abnormality in pediatric acute megakaryoblastic leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Leukemia* 2013;27(12):2280-2288
- Emmrich S, Katsman-Kuipers JE, Henke K, Khatib ME, Jammal R, Engeland F, Dasci F, Zwaan CM, den Boer ML, Verboon L, Sary J, Baruchel A, de Haas V, Danen-van Oorschot AA, Fornerod M, Pieters R, Reinhardt D, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM. miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia* 2013;DOI: 10.1038/leu.2013.357
- Escherich G, Zur Stadt U, Zimmermann M, Horstmann MA, CoALL study group. Clofarabine in combination with pegylated asparaginase in the frontline treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a feasibility report from the CoALL 08-09 trial. *Br J Haematol* 2013;163(2):240-247
- Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 2013;34(6):905-914

- Ghosh A, Dogan Y, Moroz M, Holland AM, Yim NL, Rao UK, Young LF, Tannenbaum D, Masih D, Velardi E, Tsai JJ, Jenq RR, Penack O, Hanash AM, Smith OM, Piersanti K, Lezcano C, Murphy GF, Liu C, Palomba ML, Sauer MG, Sadelain M, Ponomarev V, van den Brink MR. Adoptively transferred TRAIL+ T cells suppress GVHD and augment antitumor activity. *J Clin Invest* 2013;123(6):2654-2662
- Ghosh A, Holland AM, Dogan Y, Yim NL, Rao UK, Young LF, West ML, Singer NV, Lee H, Na IK, Tsai JJ, Jenq RR, Penack O, Hanash AM, Lezcano C, Murphy GF, Liu C, Sadelain M, Sauer MG, Sant'angelo D, van den Brink MR. PLZF confers effector functions to donor T cells that preserve graft-versus-tumor effects while attenuating GVHD. *Cancer Res* 2013;73(15):4687-4696
- Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776
- Harder L, Eschenburg G, Zech A, Kriebitzsch N, Otto B, Streichert T, Behlich AS, Dierck K, Klingler B, Hansen A, Stanulla M, Zimmermann M, Kremmer E, Stocking C, Horstmann MA. Aberrant ZNF423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med* 2013;210(11):2289-2304
- Höchst B, Schildberg FA, Sauerborn P, Gäbel YA, Gevensleben H, Goltz D, Heukamp LC, Türler A, Ballmaier M, Gieseke F, Müller I, Kalff J, Kurts C, Knolle PA, Diehl L. Activated human hepatic stellate cells induce myeloid derived suppressor cells from peripheral blood monocytes in a CD44-dependent fashion. *J Hepatol* 2013;59(3):528-535
- Jonigk D, Izykowski N, Maegel L, Schormann E, Maecker-Kolhoff B, Laenger F, Kreipe H, Hussein K. MicroRNA expression in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours is related to leiomyomatous phenotype. *Clin Sarcoma Res* 2013;3(1):9-3329-3-9
- Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, Armendariz H, Dworzak M, Ha SY, Hasle H, Hovi L, Maschan A, Bertrand Y, Leverger GG, Razzouk BI, Rizzari C, Smisek P, Smith O, Stark B, Creutzig U. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31(5):599-607
- Lehmering K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kröger N, Meisel R, Schulz A, Stachel D, Woessmann W, Janka G, Muler I. Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2014;99(1):180-184
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH. GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 2013;DOI: 10.1038/leu.2013.373
- Meissner B, Bartram T, Eckert C, Trka J, Panzer-Grümayer R, Hermanova I, Ellinghaus E, Franke A, Möricke A, Schrauder A, Teigler-Schlegel A, Dörge P, von Stackelberg A, Basso G, Bartram CR, Kirschner-Schwabe R, Bornhäuser B, Bourquin JP, Cazzaniga G, Hauer J, Attarbaschi A, Izraeli S, Zaliava M, Cario G, Zimmermann M, Avigad S, Sokalska-Duhme M, Metzler M, Schrappe M, Koehler R, Te Kronnie G, Stanulla M. Frequent and sex-biased deletion of SLX4IP by illegitimate V(D)J-mediated recombination in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hum Mol Genet* 2014;23(3):590-601
- Migliorini G, Fiege B, Hosking FJ, Ma Y, Kumar R, Sherborne AL, da Silva Filho MI, Vijaykrishnan J, Koehler R, Thomsen H, Irving JA, Allan JM, Lightfoot T, Roman E, Kinsey SE, Sheridan E, Thompson P, Hoffmann P, Nothen MM, Muhleisen TW, Eisele L, Zimmermann M, Bartram CR, Schrappe M, Greaves M, Stanulla M, Hemminki K, Houlston RS. Variation at 10p12.2 and 10p14 influences risk of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and phenotype. *Blood* 2013;122(19):3298-3307
- Morgan MA, Markus B, Hermkens M, Damm F, Reinhardt D, Zimmermann M, Thol F, Bunke T, Bogoeva D, Reuter CW, de Haas V, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, Reinhardt K. NADH dehydrogenase subunit 4 variant sequences in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013;161(6):891-895
- Möricke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S50-6
- Mynarek M, Bettini da Cunha Riehm C, Brinkmann F, Weissenborn K, Tell-Lüersen M, Heuft HG, Maecker-Kolhoff B, Sykora KW. Normalisierung intrazerebraler Blutflussgeschwindigkeiten, Schlaganfallprophylaxe und verbesserte Lungenfunktion durch Stammzelltransplantation bei Kindern mit Sichelzellanämie. *Klin Padiatr* 2013;225(3):127-132
- Mynarek M, Ganzenmueller T, Mueller-Heine A, Mielke C, Gonnemann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A, Maecker-Kolhoff B. Patient, Virus, and Treatment-Related Risk Factors in Pediatric Adenovirus Infection after Stem Cell Transplantation: Results of a Routine Monitoring Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(2):250-256
- Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, Russo G, Heller PG, Loffredo G, Ballmaier M, Fabris F, Beggato E, Kahr WH, Pujol-Moix N, Platokouki H, Van Geet C, Noris P, Yerram P, Hermans C, Gerber B, Economou M, De Groot M, Zieger B, De Candia E, Fraticelli V, Kersseboom R, Piccoli GB, Zimmermann S, Fierro T, Glembotsky AC, Vianello F, Zaninetti C, Nicchia E, Guthner C, Baronci C, Seri M, Knight PJ, Balduini CL, Savoia A. MYH9-Related Disease: A Novel Prognostic Model to Predict the Clinical Evolution of the Disease Based on Genotype-Phenotype Correlations. *Hum Mutat* 2014;35(2):236-247
- Peck RN, Smart LR, Beier R, Liwa AC, Grosskurth H, Fitzgerald DW, Schmidt BM. Difference in blood pressure response to ACE-Inhibitor monotherapy between black and white adults with arterial hypertension: a meta-analysis of 13 clinical trials. *BMC Nephrol* 2013;14:201-2369-14-201

- Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, Stanulla M, Schrappe M, Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121(26):5145-5153
- Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, Ludwig WD. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S34-9
- Schrappe M, Möricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Gruhn B, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Debatin KM, Ratei R, Stanulla M, Beier R, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr* 2013;225 Suppl 1:S62-72
- Schultze-Florey RE, Graf N, Vorwerk P, Koscielniak E, Schneider DT, Kratz CP. DICER1 syndrome: a new cancer syndrome. *Klin Padiatr* 2013;225(3):177-178
- Schumacher FR, Wang Z, Skotheim RI, Koster R, Chung CC, Hildebrandt MA, Kratz CP, Bakken AC, Bishop DT, Cook MB, Erickson RL, Fossa SD, Greene MH, Jacobs KB, Kanetsky PA, Kolonel LN, Loud JT, Korde LA, Le Marchand L, Lewinger JP, Lothe RA, Pike MC, Rahman N, Rubertone MV, Schwartz SM, Siegmund KD, Skinner EC, Turnbull C, Van Den Berg DJ, Wu X, Yeager M, Nathanson KL, Chanock SJ, Cortessis VK, McGlynn KA. Testicular germ cell tumor susceptibility associated with the UCK2 locus on chromosome 1q23. *Hum Mol Genet* 2013;22(13):2748-2753
- Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 2014;28(3):577-588
- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, Gonzalez A, Izraeli S, Janic D, Jazbec J, Konja J, Kaiserova E, Kowalczyk J, Kovacs G, Li CK, Magyaryos E, Popa A, Stark B, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Riehm H, Masera G, Schrappe M. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALLIC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-184
- Stoddart MT, Connor P, Germeshausen M, Ballmaier M, Steward CG. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) presenting as severe pancytopenia in the first month of life. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):E94-6
- Sukdolac C, Tischer S, Dieks D, Figueiredo C, Goudeva L, Heuft HG, Verboom M, Immenschuh S, Heim A, Borchers S, Mischak-Weissinger E, Blasczyk R, Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. CMV-, EBV- and ADV-specific T cell immunity: screening and monitoring of potential third-party donors to improve post-transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1480-1492
- Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, Kirchner A, Huang L, Chaturvedi A, Wichmann M, Wiehlmann L, Shahswar R, Damm F, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk R, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123(6):914-920
- Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013;95(3):479-488
- van der Veer A, Zaliowa M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, Cave H, Trka J, Saha V, Schrappe M, Pieters R, Biondi A, Valsecchi MG, Stanulla M, den Boer ML, Cazzaniga G. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014;123(11):1691-1698
- Wieland I, Jack T, Seidemann K, Boehne M, Schmidt F, Happel CM, Koeditz H, Bertram H, Sasse M. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young* 2013;1-7
- Zaliowa M, Zimmermann O, Dörge P, Eckert C, Möricke A, Zimmermann M, Stuchly J, Teigler-Schlegel A, Meissner B, Koehler R, Bartram CR, Karawajew L, Rhein P, Zuna J, Schrappe M, Cario G, Stanulla M. ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014;28(1):182-185
- Zietara N, Lyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(18):7407-7412
- Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, Lehrnbecher T, van der Velden VH, Beverloo BB, den Boer ML, Pieters R, Reinhardt D, Dworzak M, Rosenberg J, Manos G, Agrawal S, Strauss L, Baruchel A, Kearns PR. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2460-2468

### Übersichtsarbeiten

- Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R. Adoptive T-cell immunotherapy from third-party donors: characterization of donors and set up of a T-cell donor registry. *Front Immunol* 2012;3:410
- Emmrich S, Klusmann JH. Lange, nicht-kodierende RNAs als zentrale Regulatoren von Hamatopoese und Leukamogenese. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(24):1318-1321

- Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Donnerstag F, Laenger F, Kreipe H, Jonigk D. Epstein-barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013;80(6):297-301

Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients. *Pathobiology* 2013;80(6):289-296

Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTL? *Pediatr Nephrol* 2013;DOI: 10.1007/s00467-013-2622-5

Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:814973

Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U. Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1574-1581

### Abstracts

2013 wurden 50 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Dittrich, Tino (Dr. rer. nat.): Role of NAMPT/Sirt dependent deacetylation of tumor suppressors p53 and FOXO3a in AML cells.

Emmrich, Stephan (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): The significance of microRNAs for the development of pediatric acute myeloid leukemias.

Murugan, Dhaarini (PhD M.Sc.): IL-10 and IL-10R deficiency in very early onset inflammatory bowel disease: diagnosis and treatment.

### Stipendien

Dasci, Ferhat (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit Fusionsproteinen.

Dertmann, Tobias (cand. med.): Identifikation spezifischer Gene der fetalen Hämatopoese.

Emmrich, Stephan (Dipl.-Biol.): miRNAs and their role in normal and malignant hematopoiesis.

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

Engeland, Felix (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

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

Henke, Kerstin (cand. med.): Funktionelle Charakterisierung von deregulierten microRNAs in akuten myeloischen Leukämien mit MLL-Translokationen.

Koch, Mia Lee (cand. med.): The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells.

Pittermann, Erik (M.Sc.): Tracing transient stages of hematopoietic disorders using iPSC technology.

Schmidt, Franziska (cand. med.): Molekulare Charakterisierung differentiell regulierter lincRNAs in der Hämatopoese.

Streltsov, Alexandra (cand. med.): Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie.

Verma, Kriti (M.Sc.): Role of TGF $\beta$  signaling in the development of acute megakaryoblastic leukemia among children with Down syndrome.

Walter, Christiane (M.Sc.): Einzelzellanalyse zur Charakterisierung der Leukämie-initiiierenden Zellpopulation bei der AML im Kindesalter.

Waack, Katharina: Zentrum für Forschungsförderung in der Pädiatrie.

### Wissenschaftspreise

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

Stachorski, Lena (Dipl.-Biol.): "ASH Abstract Achievement Award" der American Society of Hematology.

Emmrich, Stephan (Dr. rer. nat.): "ASH Abstract Achievement Award" der American Society of Hematology.

### 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*.