

# UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 24000 /-01, Fax +49 (0)391 67 24202  
gerhard.jorch@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. med. Gerhard Jorch (Direktor)  
Prof. Dr. habil Monika Christine Brunner-Weinzierl (Forschungsleitung)

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. habil Klaus Mohnike  
PD Dr. Thomas Brune  
PD Dr. Peter Vorwerk  
Dr. Gudrun Günther

## 3. Forschungsprofil

Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie

- Eigenschaften des frühkindlichen Immunsystems
- Infektabwehr versus Allergie bei Kleinkindern
- Immunologische Mutter-Kind-Barriere
- Kostimulatorische Immuntherapien
- Molekulare Mechanismen der T-Zelldifferenzierung

Arbeitsgruppe Neurologie des Früh- und Neugeborenen

- Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes (nationale BMBF-Studie)
- Ursachen und Folgen hypoxischer Hirnschäden bei Früh- und Reifgeborenen
- EEG zur Beurteilung hypoxischer Hirnschäden von Früh- und Reifgeborenen
- Audiologische Frühdiagnostik zur Ableitung evozierter Potentiale bei Früh- und Neugeborenen (Kooperation mit der HNO-Klinik, Abteilung für Experimentelle Audiologie)
- Polysomnographische Analyse des Schlaf- und Aufwachverhaltens

Arbeitsgruppe Immunology/Infektiologie

- Die Rolle von T-Zellen innerhalb der maternal-fetalen Immuntoleranz
- Der Einfluss maternal-fetaler Mikrochimerismen auf die Entwicklung der neonatalen Immunität und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen
- Identifizierung nicht bekannter, vererbbarer Non-HLA Oberflächen-Antigene.
- Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie
- Der präpartale Einfluss maternaler metabolischer Parametern auch auf die postpartale Entwicklung
- Längsschnittuntersuchungen zur Wachstums- und Morbiditätsstruktur ehemals hypotropher Neugeborener (SGA-Kinder)

- Morbidität im Erwachsenenalter von ehemaligen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (Industrieprojekt in Kooperation mit der Universität Ulm).
- Studien zum Wachstumshormoneinsatz bei Kleinwuchs ohne HGH-Mangel (Turner-Syndrom, Skelettdysplasien, Silver-Russel-Syndrom)
- Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie

#### Arbeitsgruppe Progeria und Zellalterung

- DNA-Methylierungsanalyse als Marker für alternde bzw. progeroide Zellen
- Progeriadatenregister

#### Arbeitsgruppe "Immundefekte"

- HIV bei Neugeborenen und Kleinkindern
- Mucoviszidose
- Asthma

#### Arbeitsgruppe Pädiatrische Onkologie

### 4. Serviceangebot

- Immundiagnostik
- Facharztausbildungen
- Ambulanzen

### 5. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Projektbearbeiter:** Monika Brunner-Weinzierl

**Förderer:** DFG; 01.09.2009 - 30.03.2013

#### **CD152 (CTLA-4) bei der B-Zelldifferenzierung**

Fehlregulationen von CD152 (CTLA-4), einem auf der Oberfläche von Lymphozyten exprimiertes Glykoprotein, können zu chronischen Entzündungsreaktionen führen. Dies verdeutlichen zum einen CD152-defiziente Mäuse, die eine lymphoproliferative Immunpathologie entwickeln, aber auch die Assoziation von CD152-Polymorphismen mit Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis. Wir konnten eindeutig zeigen, dass CD152 nicht - wie angenommen - linienspezifisch auf T-Lymphozyten exprimiert wird, sondern auch auf B-Lymphozyten. Insbesondere exprimieren B-Zellen bei humoralen Th2 Immunantworten verstärkt CD152. Interessanter Weise ist gerade das frühkindliche Immunsystem durch Th2 Antworten ausgezeichnet. Genetische Inaktivierung von CD152 in B-Lymphozyten in vivo zeigte, dass die IgM Produktion nach Immunisierung verstärkt ist. Wir wollen deshalb die Hypothese prüfen, ob CD152 gezielt und differentiell Funktionen und Differenzierungsschritte von B-Lymphozyten initiiert. Die Kenntnis der die B-Zelldifferenzierung regulierenden Moleküle und Signaltransduktionswege ist für das Verständnis von adaptiven, humoralen Immunantworten im Kleinkindalter wesentlich.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2014

#### **CD152(CTLA-4)-initiierte Signalwege bei der Differenzierung von T-Zellen**

Die CD152(CTLA-4)-vermittelte Signaltransduktion in T-Lymphozyten inhibiert zentrale T-Zellfunktionen wie Proliferation und Zytokinproduktion, induziert aber auch Adhäsion, Migration und Resistenz gegen Aktivierungs-induzierten Zelltod. Ziel des Projektes ist eine Aufklärung der zurzeit nur bruchstückhaft verstandenen molekularen Vorgänge, über die CD152 gezielt die Autosuppression und Differenzierung von T-Lymphozyten über differentiell initiierte

Signaltransduktionswege steuert.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Projektbearbeiter:** Karin Knieke

**Kooperationen:** Alf Hamann; Beatrix Kramer; Gudrun Debes; Katrin Hebel; Katrin Kunkel; Klin. f. Allgemeine Pädiatrie; Kolja Hegel

**Förderer:** ; 01.01.2007 - 31.12.2011

**CTLA-4 sensibilisiert T Zellen für Migration**

Für eine optimale Immunantwort müssen T Lymphozyten zur richtigen Zeit am richtigen Ort sein. Über Dendritische Zellen stimulierte T Lymphozyten exprimieren verstärkt CTLA-4 (CD152). Signale über CTLA-4 sensibilisieren T Zellen sowohl an sekundär lymphatische Organe als auch zu einem Entzündungsherd in vivo zu wandern. In diesem Projekt soll die Signaltransduktion der CD152-initiierte Migration ermittelt werden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Projektbearbeiter:** Monika Brunner-Weinzierl

**Kooperationen:** Andreas Ambach; Gudrun Günther; Katrin Hebel; Kolja Hegel

**Förderer:** Sonstige; 01.10.2011 - 30.09.2015

**Immunregulation von Th2 Gedächtniszellen bei Allergie**

Auf der Grundlage, dass die Stärke eines atopischen Rezidives mit der CD152 Expression im Blut korreliert und unseren Vorarbeiten, die zeigen, dass CD152-Signale Th Zellen zu optimalen Th1-Gedächtniszellen differenzieren lassen, wollen wir nun die CD152-gesteuerte Migration von Th2- Gedächtniszellen bei Allergie untersuchen. Neben dem Wissen, wie CD152 die Differenzierung von gedächtniszellen reguliert, erlangen wir Erkenntnisse darüber, wie CD152 die Zusammensetzung im Gedächtnispool verändern kann. Aus dem Verständnis der CD152-vermittelten Chronifizierung von Th2 Antworten bei Allergie könnten sich neue therapeutische Strategien ergeben.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Förderer:** BMWi/AIF; 15.08.2009 - 31.12.2011

**Natürliche Mechanismen der Immunregulation bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern**

Das Immunsystem der ersten Lebensjahre unterscheidet sich wesentlich von dem eines Erwachsenen. Aufgrund von geringeren T-Zell-Zahlen wird häufig angenommen, dass ein unreifes Immunsystem vorliegt, zumal das frühkindliche Immunsystem auf Vakzinierungen schwach reagiert. Um Vakzinierungen zu optimieren, ist ein Verständnis der molekularen Mechanismen von frühkindlichen Immunantworten wesentlich. Wir postulieren, dass bereits das frühkindliche Immunsystem reife T-Zellen bereitstellt, die jeweils an die Herausforderungen verschiedener Lebensphasen intrinsisch angepasst sind. Wir haben erste Hinweise, dass insbesondere die Aktivierung von T-Zellen ontogenetisch differentiell reguliert wird. Unsere Vorarbeiten zeigen, dass frühkindliche (0-5 Jahre) und adulte Lymphozyten bei gleicher Reife eine grundsätzlich unterschiedliche Dosis-Wirkungskurve für die T-Zell-Aktivierung haben. So ist die Aktivierungsschwelle von neonatalen T-Zellen heraufgesetzt, obwohl sie ein starkes Calciumsignal bei TZR-Stimulation zeigen. Bei starken TZR-Stimuli reagieren sie mit einem erheblich stärkeren Calciumsignal als adulte T-Zellen. Interessanterweise reagieren diese T-Zellen nicht auf Signale des primären kostimulatorischen Moleküls CD28. Wir wollen verstehen, wie diese anergen T-Zellen molekular agieren, um eine Immunantwort gegen Antigene einzuleiten oder sie zu unterdrücken. Der TZR/CD28-Komplex und seine Signaltransduktion soll molekular verstanden werden, um natürliche Komponenten des Immunsystems für therapeutische Zwecke, wie neue Impfstrategien bei Säuglingen ausnutzen zu können.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

**Projektbearbeiter:** Frau Janine Wienecke, Frau Dr. Katrin Hebel, Frau Beatrix Kramer, Herr PD Dr. Th. Brune

**Förderer:** Sonstige; 01.04.2007 - 15.03.2012

**Mikrochimerismus als Ausgangspunkt für Immunpathologien**

Die Plazenta wurde lange für eine Zell-undurchlässige Barriere zwischen Mutter und Kind gehalten. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass Zellen der Mutter im Kind und Zellen vom Kind in der Mutter detektiert werden können. Insbesondere bei Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft können Zellen in den Fötus übertreten. Interessanterweise wurde bei Systemischen Lupus Erythematoses Patienten gehäuft unterschiedliche HLA (human

leukocyte antigen) von Mutter und Kind festgestellt. Es wird angenommen, dass durch Zelltransfer fremder Zellen Toleranz aus-gelöst wird, d. h. Immunantworten unterdrückt werden. Da bei allen Toleranzmechanismen T-Zellen CD152 exprimieren, wollen wir auch Zellen verwenden, die kein CD152 auf den T-Zellen exprimieren können. Bisher ist nicht bekannt, welche Lymphozyten-Subpopulationen von der Mutter in den Fötus übertreten können und welche Rolle sie dort spielen. Wir wollen nun verschieden differenzierte T-Zellen darauf hin untersuchen, ob sie in den Fötus übertreten können und ob sie dort stabil persistieren. Dies wollen wir grundlegend und unter Im-mitation einer Infektion durch Pertussis Toxin untersuchen, das bekannterweise Gewebsbarrieren lockern kann (bekannt für die Lockerung der Blut-Hirn-Schranke). Neben grundlegenden Er-kenntnissen der Vorgänge während einer erfolgreichen Schwangerschaft wird die Studie sicher-lich Erkenntnisse über den Verlauf von Schwangerschaft während Infektionen und ihre Auswir-kungen auf lange Sicht erzielen.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk

**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich, Jödis Gerigk

**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.12.2008 - 31.12.2012

#### **Differenzierte Schilddrüsenkarzinome**

In der GPOH-MET Studie werden neben weiteren Entitäten Kinder und Jugendliche mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) erfasst. Von Mai 1995 bis November 2008 wurden 183 Kinder im Alter von 3,6 bis 19,2 Jahren (im Mittel 12,7 Jahre) mit DTC registriert. Bei 156 von ihnen wurde ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) und bei 22 ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) diagnostiziert. Bei einem Patienten war simultan ein FTC und PTC nachweisbar und bei 4 Patienten konnte keine weitere histologische Klassifizierung erfolgen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit liegt zwischen 0 und 12,8 Jahren (im Mittel 4,2 Jahre). Ein Patient verstarb an Lungenfibrose nach mehrfacher Radiojodtherapie bei primären Lungenmetastasen. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu dieser Entität im Kindesalter vor. Hauptziele nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres sind die intensive Auswertung der prospektiven interdisziplinären Studie und Eingang der Ergebnisse in die Neuauflage der Studie zur Verbesserung der Prognose der erkrankten Kinder. Exemplarische Fragestellungen sind die Sensitivität der Feinnadelbiopsie in der primären Diagnostik von Schilddrüsenknoten und die Rolle des FDG-PET in der Nachsorge dieser malignen Erkrankung.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk

**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich mit interdisziplinärer multizentrischer Studienleitung

**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.01.2008 - 31.12.2012

#### **GPOH-MET 97- Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen endokrinen Tumoren**

In der GPOH-MET Studie werden Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (TC), Nebennierenrindenzellenkarzinomen (ACC), Phäochromozytomen (PCC) und neuroendokrinen Tumoren (Karzinoide) erfasst und betreut. Von Februar 1995 bis November 2008 wurden 474 Kinder im Alter von 0,3 bis 18 Jahren erfasst. Bei 183 von ihnen wurde ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC), bei 41 ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC), bei 62 ein Nebennierenrindenzellenkarzinom, bei 38 ein Phäochromozytom und bei 131 ein neuroendokriner Tumor der Appendix diagnostiziert. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu diesen Entitäten im Kindesalter vor. Hauptziele nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres sind die intensive Auswertung der prospektiven Studie und Eingang der Ergebnisse in die Neuauflage der Studie zur Verbesserung der Prognose der erkrankten Kinder

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk  
**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich, D. Birr  
**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann  
**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.12.2008 - 31.12.2012

#### **Medulläre Schilddrüsenkarzinome**

In der GPOH-MET Studie werden neben weiteren Entitäten Kinder und Jugendliche mit medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC) erfasst. Von Dezember 1996 bis November 2008 wurden 41 Kinder im Alter von 0,2 bis 17,7 Jahren (im Mittel 10,0 Jahre) mit MTC registriert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit liegt zwischen 0 und 18,6 Jahren (im Mittel 4,5 Jahre). 4 Patienten verstarben an den Folgen der Erkrankung. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu dieser Entität im Kindesalter vor. Hauptziele nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres sind die intensive Auswertung der prospektiven interdisziplinären Studie und Eingang der Ergebnisse in die Neuauflage der Studie zur Verbesserung der Prognose der erkrankten Kinder. Exemplarische Fragestellungen sind die Frequenz von Mutationen des RET-Protoonkogens und die Rolle des FDG-PET in der Nachsorge dieser malignen Erkrankung.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk  
**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich, Jens Hildebrandt  
**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann  
**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.01.2008 - 31.12.2012

#### **Nebennierenrindenzkarzinome**

In der GPOH-MET Studie werden neben weiteren Entitäten Kinder und Jugendliche mit Nebennierenrindenzkarzinomen (ACC) erfasst. Von Februar 1995 bis November 2008 wurden 62 Kinder im Alter von 0,2 bis 17,1 Jahren (im Mittel 6,1 Jahre) mit ACC registriert. Die Nachbeobachtungszeit liegt zwischen 0 und 10,2 Jahren (im Mittel 2,6 Jahre). 15 Patienten verstarben an den Folgen der Erkrankung. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu dieser Entität im Kindesalter vor. Hauptziel nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres ist die intensive Auswertung der prospektiven interdisziplinären Studie und Eingang der Ergebnisse in die Neuauflage der Studie zur Verbesserung der Prognose der erkrankten Kinder. Eine exemplarische Fragestellung stellt die Analyse des Nutzens einer durchgeführten Mitotanetherapie dar.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk  
**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich, Wiebke Solaß  
**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann  
**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.01.2008 - 31.12.2012

#### **Neuroendokrine Tumoren der Appendix (Appendixkarzinoide)**

In der GPOH-MET Studie werden neben weiteren Entitäten Kinder und Jugendliche mit neuroendokrinen Tumoren der Appendix (Karzinoide) erfasst. Von November 1996 bis November 2008 wurden 131 Kinder im Alter von 4,5 bis 18,3 Jahren (im Mittel 13,1 Jahre) mit Appendixkarzinoid registriert. Die Nachbeobachtungszeit liegt zwischen 0 und 11,2

Jahren (im Mittel 2,9 Jahre). Alle Patienten fielen klinisch durch Zeichen einer akuten Appendizitis auf. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu dieser Entität im Kindesalter vor. Hauptziel nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres ist die intensive Auswertung der prospektiven interdisziplinären Studie. In Zusammenarbeit mit dem Kindertumorregister Kiel erfolgt die standardisierte pathohistologische Referenzbegutachtung zur Identifizierung von Risikofaktoren für eine Metastasierung in die lokalen Lymphknoten. Zu erarbeiten ist weiterhin, ob die derzeitige Therapieempfehlung bei Karzinoiden zwischen 1,0 und 2,0 cm, die in einer Hemikolektomie besteht, gerechtfertigt ist.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk

**Projektbearbeiter:** OA PD Dr. Peter Vorwerk, Antje Redlich, Jens Hildebrandt

**Kooperationen:** Institut für Biometrie und Medizinische Informatik PD Dr.S.Kropf; Kindertumorregister Kiel, Prof. Dr. I. Leuschner; Pädiatrisch-onkologische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz; Universitätsklinik Essen, Institut für Pathologie, Prof. Dr. K.W. Schmid; Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, OÄ Dr. T. Langer; Universitätsklinik für Strahlentherapie, Prof. Dr. G. Gademann

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.12.2008 - 31.12.2012

#### **Phäochromozytome**

In der GPOH-MET Studie werden neben weiteren Entitäten Kinder und Jugendliche mit Phäochromozytomen (PCC) erfasst. Von Februar 1995 bis November 2008 wurden 62 Kinder im Alter von 0,9 bis 17,6 Jahren (im Mittel 12,0 Jahre) mit PCC registriert. Die Nachbeobachtungszeit liegt zwischen 0 und 12,3 Jahren (im Mittel 4,6 Jahre). Ein Patient verstarb an den Folgen der Erkrankung. Der GPOH-MET Studie liegen damit umfassende Informationen zu dieser Entität im Kindesalter vor. Hauptziele nach Übernahme der Studienleitung Anfang dieses Jahres sind die intensive Auswertung der prospektiven interdisziplinären Studie und Eingang der Ergebnisse in die Neuauflage der Studie zur Verbesserung der Prognose der erkrankten Kinder. Eine exemplarische Fragestellung ist die Frequenz von Mutationen des RET-Protoonkogens.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefan Fest

**Kooperationen:** Prof. Gabriel Rabinovich, PhD (Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) , Buenos Aires, Argentina)

**Förderer:** Haushalt; 01.06.2010 - 31.05.2011

#### **Die Rolle von Galektin-1 als Immunmodulator beim Neuroblastom**

Das übergeordnete Ziel unserer Forschung ist es, einen effektiven immuntherapeutischen Ansatz gegen das Neuroblastom (NB), dem häufigsten extrakraniellen soliden Tumor im Kindesalter, zu entwickeln und die molekularen Grundlagen hierfür zu erarbeiten. Wir fanden heraus, dass das immunsuppressive, Galektosid-bindende Protein Galektin-1 von großer Bedeutung für das Überleben des NB ist: i) Galektin-1 wird vermehrt in murinen und humanen NB-Zelllinien exprimiert; ii) Galektin-1 ist vermehrt in NB-Zellenüberständen anzutreffen; und iii) eine Suppression der NB-spezifischen Galektin-1-Expression wirkt sich negativ auf das NB-Wachstum aus und ist assoziiert mit einer gesteigerten zellulären Anti-NB-Zytoxizität. Galektin-1 ist deshalb ein interessantes Molekül bei der Entwicklung neuer wirksamer Anti-NB-Immuntherapien. Unsere Teilziele sind: 1) der Einfluss der Galektin-1-Manipulation auf das Tumorstadium im syngenen immunkompetenten Mausmodell für das NB; 2) das Studium der Galektin-1-abhängigen Anti-NB-Immunantwort als Grundlage zur Vorbereitung eines Galektin-1-spezifischen Therapieansatzes. Unser Forschungsvorhaben dient der Vorbereitung eines Antrages auf Personal- und Sachmittel bei der DFG, der in Kooperation mit Dr. Gabriel Rabinovich, einem führenden Experten der Tumorbiologie und Galektin-1-Forschung, Ende 2010 eingereicht werden soll. Die Ergebnisse werden helfen, die Galektin-1-assoziierten Toleranzmechanismen beim NB besser zu verstehen, und letztlich dazu beitragen, einen klinisch relevanten immuntherapeutischen Ansatz gegen einen der gefährlichsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefan Fest

**Projektbearbeiter:** Stefan Fest, Anja Polanetzki

**Kooperationen:** Dr. rer. nat. Oliver Hohn (Robert-Koch Institut, Berlin, Deutschland); Gil Mor, M.D., Ph.D. (Yale

University, New Haven, CT, USA); PD Dr. Robert Preißner (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland); Prof. Ana C. Zenclussen, Ph.D. (Frauenklinik); Prof. HN Lode (Charité, Labor Experimentelle Onkologie, Berlin Deutschland); Ralph A. Reisfeld, Ph.D. (The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA); Rudolf Volkmer (Charité, Institut Immunologie, Berlin, Deutschland); Stephen Norley, Ph.D. (Robert-Koch Institut, Berlin, Deutschland)

**Förderer:** DFG; 01.05.2008 - 30.04.2011

**Entwicklung neuer Survivin-kodierender DNA-Impfstoffe und Impfstrategien zur Anti-Neuroblastom-Immuntherapie**

Hauptziel ist es, für neue Survivin-kodierende DNA-Impfstoffe eine klinisch praktikable Impfstrategie zu entwickeln, die sicher und effizient genug ist, eine Immunantwort gegen das Neuroblastom zu induzieren. Das inhibitor of apoptosis protein (IAP) Survivin ist Bestandteil der für das Neuroblastom prognostisch ungünstigen 17q gain Variante und stellt aufgrund seiner vermehrten Tumor-assoziierten Expression ein vielversprechendes Zielantigen bei der Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze zur Behandlung des Neuroblastoms dar. Eigene Vorarbeiten mit dem syngenem Neuroblastom-Mausmodell ergaben, dass prophylaktisch verabreichte Survivin-DNA-Impfstoffe eine T Zell-vermittelte Immunität gegen das Neuroblastom induzieren. Die in unserem Modell erfolgreich praktizierte orale Schluckimpfung mit attenuierten DNA-transfizierten *Salmonella typhimurium* ist jedoch für eine klinische Anwendung bei Hochrisikopatienten als zu risikohaft einzuschätzen. Auch ist prophylaktisches Impfen gegen Tumore keine Option für die Klinik. Die Ziele sind deshalb:

1. die therapeutische Effizienz, das Wirken primärer Effektormechanismen und die Sicherheit neu generierter Survivin-DNA-Impfstoff zu prüfen,
2. alternative Survivin-DNA-Applikationsmethoden (a) i.m. Injektion, b) gene gun, c) s.c. Injektion DNA-transfizierter dendritischer Zellen (DCs) aufzuzeigen und
3. die Mechanismen der Impfstoff-induzierten Immunantwort gegen das Neuroblastom im Mausmodell zu studieren. Die Ergebnisse dieses Forschungsvorhabens werden dazu beitragen, die therapeutische Wirksamkeit von Survivin-DNA-Impfstoffen beim Einsatz gegen das Neuroblastom zu prüfen, die hierbei involvierten immunologischen Mechanismen aufzuklären, und letztlich dabei helfen, eine klinisch relevante Impfstrategie gegen einen der herausforderndsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefan Fest

**Projektbearbeiter:** Ko-antragstellung durch Professor Ana C. Zenclussen, Universitätsfrauenklinik, OvGU.

**Kooperationen:** Prof. Ana C. Zenclussen, Ph.D. (Frauenklinik)

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.01.2010 - 31.12.2012

**Molekulare und Zelluläre Grundlagen der HO-1-vermittelten Immuntoleranz beim Neuroblastom als Basis zur Entwicklung neuer Immuntherapiekonzepte**

Das Hauptziel dieses Forschungsantrages ist, die zellulären und molekularen Toleranzmechanismen zu studieren, welche beim Neuroblastom (NB) induziert sind und für den geringen Erfolg neuerer Strategien zur Entwicklung effektiver Anti-NB-Immuntherapie verantwortlich gemacht werden können. Unsere Teilziele sind: 1) die zelluläre Kommunikation zwischen NB und Immunzellen mit regulatorischer Funktion, im Einzelnen tolerogene unreife Dendritische Zellen (iDC), T regulatorische Zellen (Treg) und Effektorzellen zu studieren, die zu vermehrtem Tumorwuchs und vermehrter Tumorausbreitung führen; 2) die Funktion von Hämoxxygenase (HO)-1 als Modulator der Interaktionen zwischen NB und Immunzellen zu untersuchen und 3) darauf aufbauend neue immuntherapeutische Ansätze gegen das NB zu entwickeln. Unser in ein inter- und nationales Kooperationsnetzwerk eingebettetes Forschungsvorhaben wird dabei helfen die Toleranzmechanismen beim NB besser zu verstehen und letztlich auch dazu beitragen neue immuntherapeutische Ansätze gegen einen der herausforderndsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

## 6. Veröffentlichungen

### **Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Autenrieth, Andrea; Thal, Wilhelm; Rosenecker, Joseph**

Albert Uffenheimer: Pediatrician and public health advocate before Nazi rule

In: ha- Histadderüt ha-Refû'it be-Yisra'el: Israel Medical Association journal. - Ramat Gan, Bd. 13.2011, 5, S. 270-271;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 0,953]

**Barthlen, Winfried; Mohnike, Wolfgang; Mohnike, Klaus**

Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism

In: Hormone research in paediatrics. - Basel: Karger, Bd. 75.2011, 4, S. 304-310; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,044]

**Bermejo-Sánchez, Eva; Cuevas, Lourdes; Amar, Emmanuelle; Bakker, Marian K. ; Bianca, Sebastiano; Bianchi, Fabrizio; Canfield, Mark A. ; Castilla, Eduardo E. ; Clementi, Maurizio; Cocchi, Guido; Feldkamp, Marcia L. ; Landau, Danielle; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Mastroiacovo, Pierpaolo; Mutchinick, Osvaldo M. ; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Siffel, Csaba; Szabova, Elena; Martínez-Frías, María-Luisa**

Amelia - a multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 288-304; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Bermejo-Sánchez, Eva; Cuevas, Lourdes; Amar, Emmanuelle; Bianca, Sebastiano; Bianchi, Fabrizio; Botto, Lorenzo D. ; Canfield, Mark A. ; Castilla, Eduardo E. ; Clementi, Maurizio; Cocchi, Guido; Landau, Danielle; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Mastroiacovo, Pierpaolo; Mutchinick, Osvaldo M. ; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Siffel, Csaba; Szabova, Elena; Martínez-Frías, María-Luisa**

Phocomelia - a worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 305-320; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Botto, Lorenzo D. ; Feldkamp, Marcia L. ; Amar, Emmanuelle; Carey, John C. ; Castilla, Eduardo E. ; Clementi, Maurizio; Cocchi, Guido; Walle, Hermien E. K. de; Halliday, Jane; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Marengo, Lisa K. ; Martínez-Frías, María-Luisa; Merlob, Paul; Morgan, Margery; Munoz, Leonora Luna; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Mastroiacovo, Pierpaolo**

Acardia - epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 262-273; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Feldkamp, Marcia L. ; Botto, Lorenzo D. ; Amar, Emmanuelle; Bakker, Marian K. ; Bermejo-Sánchez, Eva; Bianca, Sebastiano; Canfield, Mark A. ; Castilla, Eduardo E. ; Clementi, Maurizio; Csaky-Szunyogh, Melinda; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Mastroiacovo, Pierpaolo; Merlob, Paul; Morgan, Margery; Mutchinick, Osvaldo M. ; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Siffel, Csaba; Carey, John C.**

Cloacal exstrophy - an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 333-343; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Göpel, Wolfgang; Kribs, Angela; Ziegler, Andreas; Laux, Reinhard; Höhn, Thomas; Wieg, Christian; Siegel, Jens; Avenarius, Stefan; Wense, Axel von der; Vochem, Matthias; Groneck, Peter; Weller, Ursula; Möller, Jens; Härtel, Christoph; Haller, Sebastian; Roth, Bernhard; Herting, Egbert**

Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV) - an open-label, randomised, controlled trial

In: The lancet. - London [u.a.]: Elsevier, Bd. 378.2011, 9803, S. 1627-1634; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 33,633]

**Greenlees, Ruth; Neville, Amanda; Addor, Marie-Claude; Amar, Emmanuelle; Arriola, Larraitz; Bakker, Marian; Barisic, Ingeborg; Boyd, Patricia A. ; Calzolari, Elisa; Doray, Berenice; Draper, Elizabeth; Vollset, Stein Emil; Garne, Ester; Gatt, Miriam; Haeusler, Martin; Kallen, Karin; Khoshnood, Babak; Latos-Bielenska, Anna; Martínez-Frías,**



**Maria-Luisa; Materna-Kirylyuk, Anna; Dias, Carlos Matias; McDonnell, Bob; Mullaney, Carmel; Nelen, Vera; O'Mahony, Mary; Pierini, Anna; Queisser-Luft, Annette; Randrianaivo-Ranjatoélina, Hanitra; Rankin, Judith; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Salvador, Joaquin; Sipek, Antonin; Tucker, David; Verellen-Dumoulin, Christine; Wellesley, Diana; Wertelecki, Wladimir**

Paper 6: EUROCAT Member Registries: organization and activities

In: Birth defects research. - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 91.2011, S. 51-100; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,482]

**Hebel, Katrin; Rudolph, Marion; Kosak, Bernhard; Chang, Hyun-Dong; Butzmann, Jana; Brunner-Weinzierl, Monika Christine**

IL-1[ $\beta$ ] and TGF- $\beta$  act antagonistically in induction and differentially in propagation of human proinflammatory precursor CD4<sup>+</sup> T cells

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 187.2011, 11, S. 5627-5635;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,745]

**Kolar, Paula; Hoff, Holger; Maschmeyer, Patrick; Burmester, Gerd-Rüdiger; Brunner-Weinzierl, Monika Christine**

CTLA-4 (CD152) blockade does not cause a pro-inflammatory cytokine profile in regulatory T cells

In: Clinical and experimental rheumatology. - Pisa: Pacini, ISSN 0392-856x, Bd. 29.2011, 2, S. 254-260; [Link unter URL](#);

2011

[Imp.fact.: 2,358]

**Ludwig, Anja; Ziegenhorn, Katja; Empting, Susann; Meissner, Thomas; Marquard, Jan; Holl, Reinhard; Mohnike, Klaus**

Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism

In: Seminars in pediatric surgery. - New York, NY: Elsevier, Bd. 20.2011, 1, S. 45-49; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 1,825]

**Mutchinick, Osvaldo M. ; Luna-Muoz, Leonora; Amar, Emmanuelle; Bakker, Marian K. ; Clementi, Maurizio; Cocchi, Guido; Graça Dutra, Maria da; Feldkamp, Marcia L. ; Landau, Danielle; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, Brian; Marengo, Lisa K. ; Martínez-Frías, María-Luisa; Mastroiacovo, Pierpaolo; Métneki, Julia; Morgan, Margery; Pierini, Anna; Rissman, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Siffel, Csaba; Szabova, Elena; Arteaga-Vázquez, Jazmín**

Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 274-287; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Neumann, Manfred; Klar, S. ; Wilisch-Neumann, Annette; Hollenbach, Eike; Kavuri, Shyam; Leverkus, Martin; Kandolf, Reinhard; Brunner-Weinzierl, Monika Christine; Klingel, Karin**

Glycogen synthase kinase-3[ $\beta$ ] is a crucial mediator of signal-induced RelB degradation

In: Oncogene. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 30.2011, 21, S. 2485-2492; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 7,414]

**Orioli, Ieda M. ; Amar, Emmanuelle; Bakker, Marian K. ; Bermejo-Sánchez, Eva; Bianchi, Fabrizio; Canfield, Mark A. ; Clementi, Maurizio; Correa, Adolfo; Csáky-Szunyogh, Melinda; Feldkamp, Marcia L. ; Landau, Danielle; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Mastroiacovo, Pierpaolo; Morgan, Margery; Mutchinick, Osvaldo M. ; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Szabova, Elena; Castilla, Eduardo E.**

Cyclopia - an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 344-357; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Redlich, Antje; Boxberger, Nicole; Schmid, Kurt Werner; Frühwald, Michael; Rohrer, Tilman; Vorwerk, Peter**

Sensitivity of fine-needle biopsy in detecting pediatric differentiated thyroid carcinoma

In: Pediatric blood & cancer. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 58.2012, 2011; 2011

[Imp.fact.: 1,948]

**Rohden, Ludwig von; Mohnike, Klaus; Mau, Harald; Eberhard, Traugott; Mohnike, Wolfgang; Blankenstein, Oliver; Empting, Susann; Koch, Michael; Füchtner, Frank; Barthlen, Winfried**

Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography

In: Seminars in pediatric surgery. - New York, NY: Elsevier, Bd. 20.2011, 1, S. 28-31; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 1,825]

**Rudolph, Marion; Hebel, Katrin; Miyamura, Yoshinori; Maverakis, Emanuel; Brunner-Weinzierl, Monika Christine**

Blockade of CTLA-4 decreases the generation of multifunctional memory CD4+ T Cells in vivo

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 186.2011, 10, S. 5580-5589;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,745]

**Scholle, Sabine; Beyer, Uta; Bernhard, Michael; Eichholz, Stephan; Erler, Thomas; Graneß, Petra; Goldmann-Schnalke, Barbara; Heisch, Katharina; Kirchhoff, Frank; Klementz, Karsten; Koch, Gerhard; Kramer, Annmarie; Schmidlein, Christoph; Schneider, Barbara; Walther, Birgit; Wiater, Alfred; Scholle, Hans Christoph**

Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: Quantitative sleep parameters

In: Sleep medicine. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 12.2011, 6, S. 542-549; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,430]

**Siffel, Csaba; Correa, Adolfo; Amar, Emmanuelle; Bakker, Marian K. ; Bermejo-Sánchez, Eva; Bianca, Sebastiano; Castilla, Eduardo E. ; Clementi, Maurizio; Cocchi, Guido; Csáky-Szunyogh, Melinda; Feldkamp, Marcia L. ; Landau, Danielle; Leoncini, Emanuele; Li, Zhu; Lowry, R. Brian; Marengo, Lisa K. ; Mastroiacovo, Pierpaolo; Morgan, Margery; Mutchinick, Osvaldo M. ; Pierini, Anna; Rissmann, Anke; Ritvanen, Annukka; Scarano, Gioacchino; Szabova, Elena; Olney, Richard S.**

Bladder exstrophy - an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature

In: American journal of medical genetics. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 157.2011, 4, S. 321-332; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,812]

**Wienecke, Jana; Hebel, Katrin; Hegel, K. J. ; Pierau, Mandy; Brune, Thomas; Reinhold, Dirk; Pethe, Annette; Brunner-Weinzierl, Monika Christine**

Pro-inflammatory effector Th cells transmigrate through anti-inflammatory environments into the murine fetus

In: Placenta. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 32.2011, insges. 8 S.; 2011

[Imp.fact.: 2,985]

**Zenclussen, Maria Laura; Casalis, Pablo Ariel; El-Mouseleh, Tarek; Rebelo, Sofia; Langwisch, Stefanie; Linzke, Nadja; Volk, Hans-Dieter; Fest, Stefan; Soares, Miguel Parreira; Zenclussen, Ana Claudia**

Haem oxygenase-1 dictates intrauterine fetal survival in mice via carbon monoxide

In: The journal of pathology. - Chichester [u.a.]: Wiley, Bd. 225.2011, 2, S. 293-304; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 7,274]

### **Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften**

**Rohden, Ludwig von; Mohnike, Klaus; Mau, Harald; Eberhard, Traugott; Mohnike, Wolfgang; Blankenstein, Oliver; Empting, Susann; Koch, Michael; Füchtner, Frank; Barthlen, Winfried**

Intraoperative Sonography: A Technique for Localizing Focal Forms of Congenital Hyperinsulinism in the Pancreas

In: Ultraschall in der Medizin. - Stuttgart: Thieme, Bd. 32.2011, 1, S. 74-80; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,260]

**Voigt, Manfred; Jorch, Gerhard; Briese, Volker; Kwoell, G. ; Borchardt, Ulrike; Straube, Sebastian**

The combined effect of maternal body mass index and smoking status on perinatal outcomes - Analyse der Deutschen Perinatalerhebung

In: Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie. - Stuttgart: Thieme, Bd. 215.2011, 1, S. 23-28; [Link unter URL](#); 2011

### ***Dissertationen***

#### **Knieke, Karin**

Einfluss von CD152-Signalen auf das Migrationsverhalten von T H 1-Lymphozyten. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; [Link unter URL](#); 114 Bl.: graph. Darst.; 30 cm; 2011