



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2017

Universitätskinderklinik

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. HochschullehrerInnen

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
- Progeriadenregister

Arbeitsgruppe "Immundefekte"

- HIV bei Neugeborenen und Kleinkindern
- Mucoviszidose
- Asthma

Arbeitsgruppe Pädiatrische Onkologie

4. Serviceangebot

- Immundiagnostik
- Facharztausbildungen
- Ambulanzen

5. Kooperationen

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

6. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Projektbearbeitung: Aditya Arra, Holger Lingel, Monika Brunner-Weinzierl, Mandy Pierau

Kooperationen: Christian Freund, Free University Berlin; Dirk Schlüter, OVGU Magdeburg; Thomas Fischer, OVGU Magdeburg

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2015 - 28.12.2017

CTLA-4 induced signal transduction in CD8 T-cell differentiation: Implications for tumour-checkpoint therapy

Summary of the project:

Tc17 cells are known for low IFN- and granzyme B expression, resulting in diminished cytotoxicity. Adoptive transfer into Ag-bearing hosts converts Tc17 cells partially towards IFN- producing phenotype still retaining some Tc17 characteristics like increased persistence of survival. Nevertheless molecular mechanisms involved in Tc17 lineage plasticity and stability are yet to be identified. CTLA-4, a homologue to primary co-stimulatory molecule CD28 abrogates T-cell responses by cell intrinsic and extrinsic mechanisms. Studies have shown that CTLA-4 diminishes cytotoxicity of Tc1 cells by selective downregulation of granzyme B, Eomes, and IFN- production, but its impact on Tc17 cell differentiation and plasticity is not known.

Introduction:

Optimal T cell activation requires signals via the T cell receptor (TCR) and co-stimulatory molecules. CD28 is the primary co-stimulatory molecule that binds to the B7 ligand molecules and augments and sustains T cells responses. CTLA-4, a

homologue to CD28 also recognizes and binds to B7 ligand molecules at a higher affinity than CD28 (1,2). Even though CTLA-4 is known as a negative regulator of T-cell activation, very little is known about its role in regulation of functional responses in T cells.

Results and discussion:

CTLA-4+/+ Tc17 cells produce more IL-17 than CTLA-4-/- Tc17 cells

To evaluate the impact of CTLA-4 on the generation of Tc17 cells, naive CTLA-4+/+ and -/- CD8+ OT.1 T cells were stimulated with OVA257264 in the presence of Tc17 inducing cytokines. Cytokine expressions were then measured on day3 and 4 when CTLA-4 is expressed on the surface of T cell at a maximum level. CTLA-4+/+ Tc17 cells showed more intracellular IL-17 than CTLA-4-/- Tc17 cells, with a continuous increase from day 2 to the maximum on day 4 after primary stimulation. The distinct difference in IL-17 production was also consistent in co-cultures experiments (equal amounts of CTLA-4+/+ and -/- OT.1 CD8+T cells stimulated with APC), indicating a cell-intrinsic effect of CTLA-4 that enhances differentiation of the Tc17 program (3).

Perspectives:

The data demonstrates a cell-intrinsic effect of CTLA-4 that enhances the differentiation of Tc17 cells and role of CTLA-4 in reducing the susceptibility for Tc17 lineage plasticity. Determining the downstream signalling events involved in CTLA-4 mediated Tc17 differentiation and lineage plasticity repression gives an insight into a detailed mechanism of Ipilimumab, a CTLA-4 Mab used in tumour therapy.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Projektbearbeitung: K. Vogel, A. Giffey, M. Brunner-Weinzierl

Kooperationen: Role of the cold-shock protein YB-1 in Systemic Lupus Erythematoses (SLE); The role of CTLA-4 in allergy prevention

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.01.2015 - 31.12.2017

Induction and characterization of bacterial and fungal-specific T-cell responses

Summary of the project:

Neonates and infants are very susceptible for infections. The immune system of neonates and infants is clearly distinct from that of adults. Newborns cannot readily mount Th1 cell antibacterial responses. Instead they show a predominance of Th2 immune responses, which, together with the immune regulatory functions, are thought to limit the potential for inflammatory damage, while simultaneously permitting intestinal colonization by commensals.

Yet relatively little research effort has focused on neonatal immune development. To redress this situation we need a more precise understanding of bacterial and fungal-specific T-cell responses. Moreover the characterization of molecular bases of T-cell responses is required.

Introduction:

T cells in human neonates, infants, and adults differ dramatically in the initiation, strength, and stability of their responses. In this study, we investigate cellular mechanisms of CD4+ T cells from neonates, infants and adults to study the antigen specific response to *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bifidobacterium longum biovar infantis*, *Aspergillus fumigatus*, and *Candida albicans*.

Methods:

T cells from surgically excised adenoids, cord blood and peripheral blood from healthy donors were characterized by flow cytometry and functional assays. Intracellular stainings and CFSE-dilution experiments were performed. CD14+ monocytes were incubated with extracts of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bifidobacterium longum biovar infantis*, *Aspergillus fumigatus*, and *Candida albicans* to stimulate T cells. In addition, cryo tissue sections of the adenoids were analyzed by Imaging Cycler Microscopy (ICM).

Results and discussion:

CD4+ CD45RA and CD4+ CD45RO T cells proliferate and up regulate the activation-associated molecule CD25 in response to *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

High numbers of responsive T cells are identified in human adenoids compared to peripheral blood. An inverse

correlation between the percentages of proliferating T cells and age of infants is observed in adenoids.

Functional bacterial and fungal-specific T cells are identified in cord blood, adenoids of infants, and adults with age-dependent characteristics.

Perspectives:

This work highlights the gap between specific T-cell responses of neonates, infants, and adults in terms of quality and quantity.

For therapeutic interventions, an adenoid-specific hierarchical pattern of T cell surface and intracellular markers should be identified in adenoids.

Findings will help to understand the relationship between pathogens and T cells and to optimize intervention strategies.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt; 01.09.2016 - 31.12.2021

MEMoRIAL-ZENTRAL: The international Graduate School for Medical Engineering and Engineering Materials

The international Graduate School for

Medical Engineering and Engineering Materials

funded by the *European Structural and Investment Funds (ESF)*

under the programme "Sachsen-Anhalt WISSENSCHAFT Internationalisierung"

links up two cutting-edge research fields at the **Otto von Guericke University (OVGU) Magdeburg** in order to synergise

- **Knowledge-based Medical Imaging and Reconstruction** and
- **Engineering Materials** - Processing, Microstructure, Simulation, and Prediction.

Module I: Medical Engineering

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+I.html>

Module II: Materials Science

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+II.html>

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 15.03.2014 - 31.03.2018

Steuerung der Gedächtnisbildung von Allergien

Eine Voraussetzung für die Heilung wiederkehrender Allergien ist eine optimale Gedächtnisantwort von T-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems. Die quantitative und qualitative Steuerung des immunologischen Gedächtnisses auf zellulärer und molekularer Ebene *in vivo* zu verstehen, ist Ziel dieses Projektes.

T-Lymphozyten exprimieren nach ihrer Aktivierung das inhibitorische Molekül CTLA-4 auf ihrer Oberfläche. Wir konnten zum einen zeigen, dass CTLA-4-Signale in proliferierenden, aktivierten T-Zellen zu Autosuppression führen, d. h. ihre Proliferation und Expression von proinflammatorischen Zytokinen wird inhibiert. Zum anderen konnten wir eindeutig zeigen, dass CTLA-4-Signale Differenzierungsschritte wie Resistenz gegen Aktivierungs-induzierten Zelltod und spezifische Migration zum Entzündungsherd induzieren. Auf molekularer Ebene konnten wir zeigen, dass CTLA-4-Signale sowohl Signalwege ab- als auch anschalten können. Weiterhin haben wir erste Hinweise dafür, dass die CTLA-4-Blockade mit spezifischen Antikörpern eine optimale CD4+ Gedächtnis-T-Zellantwort *in vivo* verhindert. Ein Effekt, der durch die Inhibition von CTLA-4-Signalen der CD4+ T-Zellen zellintrinsisch, oder CD4+ T-Zell-extrinsisch durch andere Zellen vermittelt werden kann. Letzteres könnte durch regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen) vermittelt werden, die konstitutiv das für ihre suppressorische Funktion relevante CTLA-4 exprimieren.

Es soll nun detailliert ermittelt werden, welche Rolle CTLA-4-Signale verschiedener Zellsubpopulationen bei der Ätiogenese der Gedächtniszellpopulation spielen, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Rolle von Treg-Zellen gerichtet wird. Darüber hinaus soll die CTLA-4-vermittelte Modulation der Quantität und Qualität von Gedächtniszellen in Korrelation mit dem Schweregrad bei Allergien untersucht werden. In diesem Zusammenhang soll auch abgeklärt werden, welche Wirkung die spezifische Immuntherapie zur Behandlung von Allergie auf die Zusammensetzung der Gedächtniszellpopulation hat. Diese Untersuchungen sollen in Kombination mit der Analyse des Einflusses einer anti-CTLA-4-Therapie erfolgen, was zukünftige klinische Anwendungsmöglichkeiten aufzeigen könnte.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Projektbearbeitung: S. Gieseler, S. Meltendorf, M. Pierau, M.C. Brunner-Weinzierl
Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.01.2015 - 31.12.2017

The role of the cold-shock protein YB-1 in hyperproliferation of leukemic T cell blasts

Summary of the project:

Analysis of the function of YB-1 in peripheral and malignant CD4+ T cells, and its contribution to the pathogenesis of T cell leukemia and chronic inflammation (Fig. 1).

Introduction:

The cold-shock protein YB-1 is an oncogenic transcription/translation factor highly expressed in tumor cells of breast, ovarian, and lung cancer. It correlates with their increased cell survival, proliferation, and migration (1, 2). Its enhanced expression of mRNA and its localization within the nucleus has been shown to correlate with poor prognosis for breast cancer patients (3). Although YB-1 plays a central role in tumor etiopathogenesis its role in T cell leukemia and T cell responses is not understood, yet.

Results and discussion:

We identified that YB-1 is unambiguously expressed in primary and malignant human T cells and -lines of patients suffering from T-ALL, a prototype of a non-solid cancer. It's location in the nucleus correlated well with proliferation in malignant T cell lines of T-ALL patients. In primary T cells, enhanced expression appeared already in G1 phase of the cell cycle and was enhanced by stimulation, especially co-stimulation by CD28 via activation of RSK leading to YB-1 S102 phosphorylation, thus identifying the MAPK signaling pathway as a prerequisite for YB-1 translocation into the nucleus. In addition, shRNA/siRNA-mediated knock-down of YB-1 or inactivated RSK resulted in abrogated proliferation of T cells that could not be rescued by IL-2. In bone marrow of first diagnosed T-ALL patients, nuclear YB-1 content was strictly reduced compared to controls, indicating a silencing process for bone marrow resident leukemic cells which might provide a novel clue for both evaluation of disease activity and a potential target for individualized therapy. All together YB-1 is tightly controlled in T cells by co-stimulation and is centrally involved in cell cycle progression of T cells.

Perspectives:

The future directions of the project are the analysis of YB-1 in T cell differentiation and its contribution to chronic inflammation and systemic rheumatic diseases.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.08.2016 - 31.07.2019

YB-1 bei chronischen T-Zellantworten und Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)

In der vorgeschlagenen Studie soll die Rolle des Kälteschockproteins YB-1 bei systemischem Lupus Erythematodes als Prototyp einer rheumatischen Immunpathologie, zu deren Pathologie eine chronische T-Zellantwort beiträgt, untersucht werden. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass YB-1 eine zentrale Schaltstelle zur Kontrolle der T-Zellproliferation darstellt, sowohl bei primären als auch bei malignen T Zellen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass YB-1 Transkripte und Proteine nach T-Zellaktivierung über den TCR/CD3 Komplex verstärkt exprimiert werden. Die Expression ließ sich über Kostimulation durch CD28 weiter steigern. Zur T-Zellproliferation war die Lokalisation von YB-1 im Nukleus obligatorisch. Translokation in den Nukleus war von seiner Phosphorylierung über Rsk abhängig. Verstärkte YB-1 Expression in T Zellen korrelierte mit Proliferation und der Synthese von IL2 und IFN . Inaktivierung von YB-1 durch siRNA bewirkte einen Zellzyklusarrest und reduzierte das Überleben der T Zellen. Erste Analysen von SLE Patienten zeigten, dass YB-1 in den T Zellen einiger Patienten runterreguliert ist. Dies ging mit reduzierter Proliferation, verstärkter Apoptose und veränderter Zytokinproduktion einher. Das vorliegende Projekt soll den Einfluss und die molekularen Mechanismen von YB-1 auf T Zelldifferenzierung aufklären. Mittels ektopischer Expression von YB-1 Mutanten in Kombination mit YB-1 shRNA, um endogenes YB-1 zu reduzieren, sollen funktionelle Bereiche von YB-1 bestimmten Signalwegen in T Zellen zugeordnet werden. Letztendlich wollen wir dadurch die präzise Beteiligung von YB-1 an der T-Zelldifferenzierung, insbesondere an der Induktion von Polyfunktionalität und terminaler Differenzierung (Apoptose), verstehen. In diesem Zusammenhang wollen wir auch zwischen der Funktion von YB-1 im Zytoplasma (Translationskontrolle) und im Nukleus (Transkriptionskontrolle) unterscheiden. Unsere erlangten Ergebnisse aus primären, humanen CD4 T Zellen sollen auf T Zellen von SLE Patienten gezielt angewandt werden. Hierfür wollen wir

lentivirale Transduktionen unserer YB-1 Mutanten verwenden, um sie in Bezug auf YB-1 Funktionen molekular und funktionell zu charakterisieren. In einem Mausmodell, Pristan-induzierter Lupus, soll mithilfe von CD4-Cre-induzierbaren YB-1-Deleter Mäusen die Rolle von YB-1 bei der T Zelldifferenzierung im pathologischen Verlauf von SLE analysiert werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Peter Vorwerk

Projektbearbeitung: Dr. Antje Redlich, Dr. Katja Wechsung, Anne Sophie Lehmann

Förderer: Deutsche Kinderkrebsstiftung der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe; 01.01.2015 - 31.12.2017

GPOH-MET-Register für Maligne Endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter

Endokrine Tumoren sind eine Gruppe seltener Erkrankungen, die von den verschiedenen endokrinen Organen ausgehen. Der Heterogenität der Tumoren liegt die unterschiedliche Anatomie und Funktion der betroffenen Organe zugrunde. Zu den malignen endokrinen Tumoren (MET) werden Schilddrüsenkarzinome, maligne Phäochromozytome und Paragangliome, Nebennierenrindenzarzinome und neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes gezählt. Auf Grund ihrer Seltenheit gibt es in kaum einem kinderonkologischen Zentrum umfassende Erfahrung bei der Betreuung dieser Patienten. Daher ist die überregionale Betreuung durch ein Kompetenzteam bestehend aus Kinderonkologen, Kinderendokrinologen, Kinderchirurgen, endokrinen Chirurgen, Nuklearmedizinern, Pathologen, Molekularbiologen, Humangenetikern und Strahlentherapeuten erforderlich. Diagnostik und Therapie erfolgen individualisiert in interdisziplinärer Zusammenarbeit der betroffenen Fachdisziplinen. Basierend auf den Ergebnissen der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie GPOH-MET 97 werden Kinder mit MET in Deutschland nach Therapieempfehlungen der GPOH-MET-Gruppe betreut und seit 2013 im GPOH-MET-Register erfasst [1].

Das GPOH-MET-Register ist die Grundlage für eine weitere wissenschaftliche Bearbeitung dieser seltenen Erkrankungen im Kindesalter. Darüber hinaus bildet die einheitliche Erfassung der Patienten den Grundstein für eine zukünftige Harmonisierung der Betreuung im internationalen Rahmen. Auf Grundlage der bisher gesammelten Daten aus der GPOH-MET 97 Studie und der internationalen Fachliteratur werden präzisierte interdisziplinäre Therapieempfehlungen erarbeitet, die die weitere Betreuung dieser Patienten verbindlich nach GCP-Kriterien vorgeben, jedoch nicht Bestandteil des Registers sind.

Primäres Ziel des vorliegenden Projektes ist es, durch weitere finanzielle Unterstützung die Arbeit des GPOH-Registers für maligne endokrine Tumoren bei Kindern und Jugendlichen sicherzustellen.

Projektleitung: PD Dr. Stefan Fest

Förderer: Deutsche Krebshilfe e. V.; 01.12.2016 - 30.11.2019

Regulatorische B-Zellen und deren Rolle im Galektin-1-Netzwerk der Immunsuppression beim Neuroblastom

Hauptziele dieses Forschungsantrages sind der Beweis einer Galektin-1 (Gal-1)- abhängigen Immunkontrolle und die Erstbeschreibung regulatorischer B-Zellen (Breg) beim Neuroblastom (NB), sowie Untersuchungen über deren Einfluss auf das Tumorwachstum und Funktion als Immunregulator. Wir konnten bereits zeigen, dass Gal-1 von NB-Zellen sezerniert wird und sowohl die Funktion von T-Zellen als auch die Reifung dendritischer Zellen (DZ) hemmt und zur Tumorprogression führt. In dieses Netzwerk scheinen Breg eingebettet zu sein, da in vitro kultivierte B-Zellen mit einer vermehrten Produktion des immunsuppressiv wirkenden IL-10 nach Kontakt mit NB-Zellüberständen oder rekombinantem Gal-1 (rGal-1) reagierten. Für die

Beantwortung unserer Fragen etablierten wir ein sygenes, immunkompetentes NB Mausmodell mit B6-Hintergrund; alle immunologisch relevanten, genetisch modifizierten Mäuse liegen uns für diesen Mausstamm vor (Defizienz für Gal-1, BZellen, IL-10 und Breg).

Folgende Fragen sollen beantwortet werden: (1.) Welchen Einfluss hat ein knock down von Gal-1 in Tumor- und Körperzellen auf das Tumorwachstum? (2.) Wird hierdurch die lokale und systemische Präsenz von B-Zellen und deren IL-10- Produktion beeinflusst? (3.) Ist das Fehlen von IL-10-produzierenden B-Zellen (Breg) mit einem reduzierten Tumorwachstum assoziiert und an die Präsenz von Gal-1 geknüpft? (4.) Werden Effektorzellmechanismen durch B-Zellen, insbesondere Breg kontrolliert? (5.) Welchen Einfluss üben sie hierbei auf die Ausreifung von DZ aus? Die Ergebnisse des skizzierten Forschungsvorhabens werden dabei helfen, die Toleranzmechanismen beim NB besser zu verstehen und langfristig dazu

beitragen neue immuntherapeutische Ansätze gegen einen der herausforderndsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

Bewilligungsschreiben noch ausstehend.

7. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Arra, Aditya; Lingel, Holger; Kuroпка, Benno; Pick, Jonas; Schnöder, Tina; Fischer, Thomas; Freund, Christian; Pierau, Mandy; Brunner-Weinzierl, Monika

The differentiation and plasticity of Tc17 cells are regulated by CTLA-4-mediated effects on STATs

In: Oncoimmunology - Austin, Tex: Landes Bioscience, Bd. 6.2017, 2, Art.-Nr. e1273300, insges. 5 S.

[Imp.fact.: 7,719]

Bernhardt, Anja; Fehr, Alexander; Brandt, Sabine; Jerchel, Saskia; Ballhause, Tobias M.; Philippsen, Lars; Stolze, Saskia; Geffers, Robert; Weng, Honglei; Fischer, Klaus-Dieter; Isermann, Berend; Brunner-Weinzierl, Monika; Batra, Arvind; Siegmund, Britta; Zhu, Cheng; Lindquist, Jonathan A.; Mertens, Peter Rene

Inflammatory cell infiltration and resolution of kidney inflammation is orchestrated by the cold-shock protein Y-box binding protein-1

In: Kidney international: official journal of the International Society of Nephrology - New York, NY: Elsevier, Bd. 92.2017, 5, S. 1157-1177

[Imp.fact.: 8,395]

Elbracht, Miriam; Mohnike, Klaus; Eggermann, Thomas; Binder, Gerhard

Diagnostik und Therapie des Silver-Russell-Syndroms - Zusammenfassung des ersten internationalen Konsensus-Statements

In: Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 165.2017, 10, S. 895-904

[Imp.fact.: 0,310]

Genseke, Philipp; Rogasch, Julian M.M.; Steffen, Ingo G.; Neumann, Grit; Apostolova, Ivayla; Ruf, Juri; Rißmann, Anke; Wiemann, Dagobert; Liehr, Uwe-Bernd; Schostak, Martin; Amthauer, Holger; Furth, Christian

Detektion der obstruktiven Uropathie und Erhebung der seitengetrenten Nierenfunktion mit zwei funktionellen Magnetresonanztomographie-Verfahren - ein Vergleich mit der Nierensequenzszintigraphie bei Säuglingen und Kindern

In: Nuklearmedizin: molecular imaging and therapy - Stuttgart: Schattauer, Bd. 56.2017, 1, S. 39-46

[Imp.fact.: 1,087]

Gieseler-Halbach, Steffi; Meltendorf, Stefan; Pierau, Mandy; Weinert, Sönke; Heidel, Florian; Fischer, Thomas; Handschuh, Juliane; Braun-Dullaeus, Ruediger C.; Schrappe, Martin; Lindquist, Jonathan A.; Mertens, Peter Rene; Thomas, Ulrich; Brunner-Weinzierl, Monika

RSK-mediated nuclear accumulation of the cold-shock Y-box protein-1 controls proliferation of T cells and T-ALL blasts

In: Cell death and differentiation - Houndmills, Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 24.2017, 2, S. 371-383

[Imp.fact.: 8,339]

Krull, Sarah; Rißmann, Anke; Krause, Hardy; Mohnike, Klaus; Roehl, Friedrich-Wilhelm; Koehn, Andrea; Hass, Hans-Juergen

Outcome after hypospadias repair - evaluation using the hypospadias objective penile evaluation score

In: European journal of pediatric surgery: official journal of the following Associations of Pediatric Surgery: Austrian, Belgian, Croatian, Dutch, French, German, Greek, Irish, Italian, Portuguese, Scandinavian, Spanish, Swiss, Turkish, and of the EUPSA and UEMS - Stuttgart: Thieme, Bd. 27.2017

[Imp.fact.: 1,313]

Lingel, Holger; Wissing, Josef; Arra, Aditya; Schanze, Denny; Lienenklaus, Stefan; Klawonn, Frank; Pierau, Mandy; Zenker, Martin; Jänsch, Lothar; Brunner-Weinzierl, Monika

CTLA-4-mediated posttranslational modifications direct cytotoxic T-lymphocyte differentiation

In: Cell death and differentiation - Houndmills, Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 24.2017, 10, S. 1739-1749

[Imp.fact.: 8,339]

Ranjan, Satish; Goihl, Alexander; Kohli, Shrey; Gadi, Ihsan; Pierau, Mandy; Shahzad, Khurram; Gupta, Dheerendra; Bock, Fabian Maximilian; Wang, Hongjie; Shaikh, Haroon; Kähne, Thilo; Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Zencussen, Ana Claudia; Niemz, Jana; Schnöder, Tina; Brunner-Weinzierl, Monika; Fischer, Thomas; Kalinski, Thomas; Schraven, Burkhardt; Luft, Thomas; Hühn, Jochen; Naumann, Michael; Heidel, Florian; Isermann, Berend

Activated protein C protects from GvHD via PAR2/PAR3 signalling in regulatory T-cells

In: Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 311, insges. 16 S.

[Imp.fact.: 12,124]

Rütten, Hannah; Rißmann, Anke; Brett, Birgit; Costa, Serban-Dan; Doßow, Birgit; Färber, Jacqueline; Fest, Stefan; Fritzsch, Christiane; Lux, Anke; Päge, Ilona; Spillner, Claudia; Redlich, Anke

Congenital cytomegalovirus infection in Central Germany - an underestimated risk

In: Archives of gynecology and obstetrics - Berlin: Springer, Bd. 296.2017, 2, S. 231-240

[Imp.fact.: 2,090]

Thiele, Alena Gerlinde; Gausche, Ruth; Lindenberg, Cornelia; Beger, Christoph; Arélin, Maria; Rohde, Carmen; Mütze, Ulrike; Weigel, Johannes; Mohnike, Klaus; Baerwald, Christoph; Scholz, Markus; Kiess, Wieland; Pfäffle, Roland Werner; Beblo, Skadi

Growth and final height among children with phenylketonuria

In: Pediatrics: official journal of the American Academy of Pediatrics - Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics, Bd. 140.2017, 5, Art.-Nr. e20170015, insges. 14 S.

[Imp.fact.: 5,705]

Thome, Ulrich; Genzel-Boroviczeny, Orsolya; Bohnhorst, Bettina; Schmid, Manuel; Fuchs, Hans; Rohde, Oliver; Avenarius, Stefan; Topf, Hans-Georg; Zimmermann, Andrea; Faas, Dirk; Timme, Katharina; Kleinlein, Barbara; Buxmann, Horst; Schenk, Wilfried; Segerer, Hugo; Teig, Norbert Immanuel; Bläser, Annett; Hentschel, Roland; Heckmann, Matthias; Schlösser, Rolf; Peters, Jochen; Rossi, Rainer; Rascher, Wolfgang; Böttger, Ralf; Seidenberg, Jürgen; Hansen, Gesine; Zernickel, Maria; Bode, Harald; Dreyhaupt, Jens; Muche, Rainer; Hummler, Helmut D.

Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets - the PHELBI follow-up study

In: Archives of disease in childhood / Fetal & neonatal - London: BMJ Publ. Group, Bd. 102.2017, 5, Seite F376-F382

[Imp.fact.: 3,786]

Wakeling, Emma L.; Brioude, Frédéric; Lokulo-Sodipe, Oluwakemi; O'Connell, Susan M.; Salem, Jennifer; Blik, Jet; Canton, Ana P.M.; Chrzanowska, Krystyna H.; Davies, Justin H.; Dias, Renuka P.; Dubern, Béatrice; Elbracht, Miriam; Giabicani, Eloise; Grimberg, Adda; Grønskov, Karen; Hokken-Koelega, Anita C.S.; Jorge, Alexander A.; Kagami, Masayo; Linglart, Agnes; Maghnie, Mohamad; Mohnike, Klaus; Monk, David; Moore, Gudrun E.; Murray, Philip G.; Ogata, Tsutomu; Petit, Isabelle Oliver; Russo, Silvia; Said, Edith; Toumba, Meropi; Tümer, Zeynep; Binder, Gerhard; Eggermann, Thomas; Harbison, Madeleine D.; Temple, I. Karen; Mackay, Deborah J.G.; Netchine, Irène

Diagnosis and management of SilverRussell syndrome - first international consensus statement

In: Nature reviews / Endocrinology - London [u.a.]: Nature Publ. Group, Bd. 13.2017, 2, S. 105-124

[Imp.fact.: 18,318]

Weigel, Johannes; Richter, Roland; Böhm, Peter; Knye, Kathrin; Empting, Susann; Mohnike, Klaus

Spontaneous growth and effect of early therapy with calcitriol and phosphate in X-linked hypophosphatemic rickets

In: Pediatric endocrinology reviews: PER diabetes, nutrition, metabolism, genetics - Netanya: Y.S. Medical Media Ltd, Bd. 15.2017, Suppl. 1, Seite 119-122

[Imp.fact.: 1,554]

Nicht begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Mohnike, Klaus

In Memoriam Nachruf Prof. Dr. Horst Köditz

In: Ärzteblatt Sachsen-Anhalt: offizielles Mitteilungsblatt der Ärztekammer Sachsen-Anhalt - Magdeburg: Ärztekammer

Sachsen-Anhalt, Bd. 28.2017, 7/8, S. 22

Abstracts

Adams, Ines

Tuberkulose - Was lehrt uns in Deutschland die Migration?

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 40.2017, 4, S. 177-178

[Imp.fact.: 0,311]

Daniel, Eleni; Sandrk, Marija; Blankenstein, Oliver; Neumann, Uta; Claahsen-Van der Grinten, Hedi; Linde, Annelieke; Darendeliler, Feyza; Pyrazoglu, Sukran; Mendonca, Berenice B.; Bachega, Tania S.S.; Miranda, Mirela C.; Acerini, Carlo; Guran, Tulay; Vieites, Ana; Birkebaek, Niels H.; Cools, Martine; Milenkovic, Tatjana; Bonfig, Walter; Tomlinson, Jeremy W.; Ahmed, Syed Faisal; Elsedfy, Heba; Balsamo, Antonio; Hannema, Sabine E.; Higham, Claire; Atapattu, Navoda; Lichiardopol, Corina; Krone, Ruth E.; Mohnike, Klaus; Ross, Richard J.; Krone, Nils

Defining the dose, type and timing of glucocorticoid and mineralocorticoid replacement in 256 children and adults with congenital adrenal hyperplasia (CAH) in the I-CAH registry

In: Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 88.2017, Suppl. 1, P2-1503, Seite 358

[Imp.fact.: 1,844]

Gkourogianni, Alexandra; Jee, Youn Hee; Mohnike, Klaus; Andrade, Anenisia C.; Baron, Jeffrey; Nilsson, Ola

Non-familial short stature due to a de novo mutation in aggrecan

In: Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 88.2017, Suppl. 1, P3-852, Seite 504-505

[Imp.fact.: 1,844]

Hammermann, Jutta; Stopsack, Marina; Adams, Ines; Issa, Ulrike; Rönicke, Sabine; Mainz, Jochen; Spittel, Dana; Thoss, Karin; Meister, Jochen; Lohse, Gerhild; Käding, Manfred; Henn, Constance; Prenzel, Freerk; Hentschel, Julia; Ceglarek, Uta

Neugeborenencreening auf Mukoviszidose - erste Erfahrungen aus Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 40.2017, 4, S. 174

[Imp.fact.: 0,311]

Huebner, Angela; Mohnike, Klaus; Narumi, Satoshi; Landgraf, Dana; Reschke, Felix; Jühlen, Ramona; Koehler, Katrin

Mutation in SAMD9 extends the genetic and clinical spectrum of triple A syndrome

In: Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 88.2017, Suppl. 1, FC98, Seite 53

[Imp.fact.: 1,844]

Köhler, Katrin; Landgraf, Dana; Narumi, Satoshi; Mohnike, Klaus; Jühlen, Ramona; Huebner, Angela

Mutation screening in 15 patients with suspected triple A syndrome revealed a novel mutation in SAMD9

In: 60. Deutscher Kongress für Endokrinologie: 15.-17. März 2017, Congress Centrum Würzburg: Abstracts - Hannover: pharma service - eine Business Unit der documediaS GmbH, 2017, Abstract-ID: P1-04-10; <http://www.dge2017.de/>

Lucas-Herald, Angela K.; Kyriakou, Andreas; Bryce, Jillian; Rodie, Martina; Acerini, Carlo; Arlt, Wiebke; Audi, Laura; Balsamo, Antonio; Baronico, Federico; Bertelloni, Silvano; Brooke, Antonia; Chatelain, Pierre; Claahsen Van Der Grinten, Hedi; Cools, Martine; Darendeliler, Feyza; Davies, Justin H.; Ellaihi, Mona; Fica, Simona; Gawlik, Aneta M.; Guran, Tulay; Hannema, Sabine E.; Hewitt, Jacqueline; Hiort, Olaf; Holterhus, Paul-Martin; Iotova, Violeta; Jennane, Farida; Johnston, Colin; Krone, Ruth E.; Krone, Nils; Lachlan, Katherine; Li, Dejun; Lichiardopol, Corina; Lisa, Lidka; Mazen, Inas; Mohnike, Klaus; Niedziela, Marek; Nordenstrom, Anna; Rey, Rodolfo A.; Vries, Liat; Weintrob, Naomi; Ahmed, Syed Faisal

The prevalence of adults with DSD conditions at risk of hypogonadism in the International Disorders of Sex Development

Registry

In: Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 88.2017, Suppl. 1, P3-1511, Seite 557-558
[Imp.fact.: 1,844]

Straubel, Diana; Adams, Ines; Gleißner, Michael

Ein Säugling mit Tachydyspnoe

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 40.2017, 4, S. 168
[Imp.fact.: 0,311]

Dissertationen

Arra, Aditya; Brunner-Weinzierl, Monika C. [AkademischeR BetreuerIn]

CTLA-4 induced signal transduction in regulating differentiation and plasticity of Tc17 cells. - Magdeburg, 2017, x, 84 Blätter, Illustrationen
[Literaturverzeichnis: Blatt 63-79]