



Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

Forschungsbericht 2006-2010



Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Eythstraße 24
89075 Ulm

Tel.: 0731-500-57001
Fax.: 0731-500-57002
E-Mail: bianca.welz@uniklinik-ulm.de
Website: <http://www.uniklinik-ulm.de/?id=7717>

Inhaltsverzeichnis

4	Geleitwort
5	Forschungsprofil
6	Arbeitsgruppen
6	Pathogenese und experimentelle Therapie pädiatrischer Tumoren
7	Onkogene Signalwege
7	Apoptose und Tumorthherapie
9	Leukämien
10	Resistenzmechanismen und Tumormarker
10	Immunologie, Regulation dendritischer Zellen
12	Immunregulation und GVHD
13	Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen
14	Immundefekte und Stammzelltransplantation
15	Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
17	Respiratorische Erkrankungen bei Frühgeborenen
18	Übersicht der Drittmittel-Geldgeber
19	An der Kinderklinik koordinierte Verbundprojekte
19	Marie Curie Research Training Network ApopTrain
19	Klinische Forschergruppe KFO 167
20	Forschungsverbund Tumorstammzellen
20	Apoptose als Target in der Tumorthherapie
21	Betulinsäure als neuartige Krebstherapie für bösartige Gehirntumore
21	Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren und ADHS
22	8-Jahres-Follow-up der Ulmer Geburtskohorte
23	Teilnahme an weiteren Verbundprojekten
25	Klinische Studien
26	Publikationen und Impact
38	Ausblick auf Highlights in 2011
39	Organisation von Tagungen
41	Promotionen
44	Habilitationen
44	Wegberufungen
45	Gastwissenschaftler
45	Preise und Auszeichnungen

Impressum

Herausgeber:

Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Ärztlicher Direktor

Redaktion und Gestaltung:

Nicolas Marschall, Forschungsmanagement

Texte und Bilder:

Die jeweiligen Arbeitsgruppen; Gruppenfoto: Gabriele Stautner;

Hintergrundbilder des Geleitworts: Pressestelle des Universitätsklinikums Ulm

© 2011

Nachdruck, auch auszugsweise, sowie Veröffentlichung der Bilder nur mit Zustimmung des Herausgebers



Universitätsmedizin ist optimale Betreuung der Patienten auf dem Hintergrund aktuellen Wissensstands und gleichzeitig Weiterentwicklung dieses Wissens zur zukünftigen Anwendung. Innovationen erfordern Forschung, diese ist vor allem sogenannte „translationale Forschung“, also die Übertragung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in klinische Anwendung und umgekehrt die Analyse klinischer Fragestellungen mit Methoden und Modellen der Grundlagenforschung. Gerade in der pädiatrischen Onkologie, die Vorreiter der interdisziplinären und multimodalen Behandlung von Leukämien und Tumorerkrankungen insgesamt war, sind weitere Fortschritte in der bisher schon relativ erfolgreichen Behandlung unserer Patienten nur durch weitere Forschung möglich. Auch die Analyse und Charakterisierung der Grundlagen seltener Erkrankungen, der Adaptierung medizinischer Behandlung an altersabhängige Bedingtheiten, wie z.B. der Frühgeburtlichkeit und die Analyse und Prävention von Stoffwechsel- und endokrinologischen Erkrankungen erfordert die Kombination von Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Anwendungen innovativer Behandlungsstrategien. Die Forschung an unserer Klinik hat sich diesen Zielen verschrieben und in den letzten Jahren nicht zuletzt durch die Einrichtung der Klinischen Forschergruppe „Apoptoseregulation und ihre Störungen bei Krankheiten“ (KFO 167) zur Profilbildung innerhalb des Fachgebietes, aber auch innerhalb unserer Medizinischen Fakultät beigetragen. Mit beiliegendem Bericht informieren wir sie über die Schwerpunkte und Entwicklungen der letzten fünf Jahre. Der Dank gilt allen Mitarbeitern, die über die Jahre zur hochkarätigen Forschung im klinischen Setting beigetragen haben.



Prof. Dr. K.-M. Debatin,
Ärztlicher Direktor



Forschungsprofil

Unsere Forschung in der **Hämatologie und Onkologie** ist darauf ausgerichtet, die Rolle des programmierten Zelltods (Apoptose) und der Zelltod-Signalwege bei Krankheiten wie Krebs zu verstehen. Unser Labor war an der frühen Entdeckung eines der zentralen Apoptose-Signalwege (CD95/APO/Fas) beteiligt (1989, 1990). Dies mündete 1996 in eine der ersten Beschreibungen der Rolle von Zelltod-Signalwegen für die Krebstherapie in der Fachzeitschrift *Nature Medicine*. Seitdem haben

wir verschiedene Fragestellungen zu Apoptose-Regulatoren und Apoptose-Signalwegen als prognostische Faktoren und therapeutische Angriffspunkte untersucht. Durch xenotransplantierte Modelle primärer Leukämien in NOD-SCID Mäusen analysieren wir Aspekte der Funktion von Leukämie-Stammzellen und die Apoptose-Sensitivität Leukämie-auslösender Zellen sowie Parameter für den Behandlungserfolg bei Patienten.

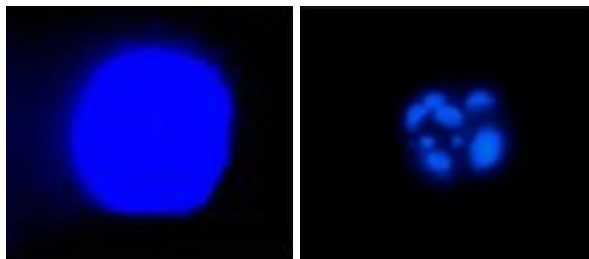
Auch auf dem Gebiet der **nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen** untersuchen wir pathologischen Prozesse und die ihnen zugrundeliegenden molekularen Veränderungen als Basis für eine zielgerichtete Behandlung, insbesondere im Bereich der angeborenen und erworbenen Erythrozytosen/Polyzythämien, sowie seltene Stoffwechseldefekte mit Störung der Hämatopoese.

Im Bereich der **Immundefizienz und Stammzell-Transplantation** haben unsere Arbeitsgruppen eine Reihe neuer Immundefizienzen charakterisiert, und unsere Klinik ist seit jeher unter den ersten bei neuen Entwicklungen in der Stammzell-Transplantation. Seitdem wir in den 60er Jahren an unserer Einrichtung eine der ersten Knochenmarktransplantationen in Europa überhaupt durchführten, wurden neuartige Therapien wie haploidentische Stammzelltransplantation zur Behandlung von Leukämie, Zell-basierte Immuntherapien und zuletzt Radioimmuntherapie-basierte Konditionierung für verringerte Toxizität entwickelt.

Klinisch-wissenschaftliche Schwerpunkte der Sektion **Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie** sind die Aufklärung molekularer Ursachen von hormonellen und metabolischen Krankheitsbildern sowie von Sonderformen des Diabetes mellitus und von Lipodystrophien. Zudem werden die Ursachen, Folgen und Therapiemöglichkeiten der Adipositas im Kindes- und Jugendalter untersucht. Angelehnt daran beschäftigt sich die Grundlagenforschung mit der Biologie des Fettgewebes. Die Themen umfassen die Regulation der Fettgewebshomöostase durch Apoptose, die endokrine Funktion der Fettzelle und die funktionelle Charakterisierung kürzlich entdeckter Fettleibigkeits-Gene im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFN). Seit vielen Jahren entwickeln wir Modellsysteme für die in vitro-Untersuchung menschlicher Fettzellen. Die in unserem Labor generierte humane Präadipozyten-Zelllinie SGBS wird mittlerweile von über 100 Forschergruppen weltweit eingesetzt.

Die Forschung der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin widmet sich klinischen Studien zur **Primärversorgung von Neugeborenen und Frühgeburten**. Unser Zentrum beteiligt sich an einer Reihe von randomisierten Studien, einschließlich der Koordination einer europäischen multizentrischen Studie über den Einsatz inhalativer Stickoxid-Behandlung. Zudem wurde eine Studie über permissive Hyperkapnie bei sehr unreifen Frühgeborenen initiiert.

In der Sektion Sozialpädiatrisches Zentrum und Kinderneurologie untersuchen wir die **Prognose von Neugeborenen** nach schwerer Asphyxie und die Langzeitentwicklung sehr kleiner Frühgeborener. Wir bestimmen den Einfluss langkettiger mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf Verlauf und Kognition bei **Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)** sowie im Langzeitverlauf Versorgungssituation und Entwicklung von Kindern mit ADHS.



li.: Intakte Krebszelle - re.: Krebszelle, bei der Apoptose ausgelöst wurde. Sichtbar ist Fragmentierung des Zellkerns.

Ranking in Ulm:

In der sich aus Drittmittel-Einwerbung und Publikationsleistung zusammensetzenden „Hitliste“ aller Einrichtungen der Medizinischen Fakultät belegte die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in den Jahren 2006 bis 2009 jeweils Platz 4 von 66.

Arbeitsgruppen

- Pathogenese und experimentelle Therapie pädiatrischer Tumoren (Prof. Dr. Ch. Beltinger)
- Onkogene Signalwege (Prof. Dr. S. Corbacioglu)
- Apoptose und Tumorthherapie (Prof. Dr. K.-M. Debatin / Prof. Dr. S. Fulda)
- Leukämien (Dr. L. H. Meyer / Prof. Dr. K.-M. Debatin)
- Resistenzmechanismen und Tumormarker (Prof. Dr. D. Steinbach)
- Immunologie, Regulation dendritischer Zellen (Dr. D. Fabricius)
- Immunregulation und GVHD (PD Dr. G. Strauß)
- Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen (PD Dr. H. Cario)
- Immundefekte und Stammzelltransplantation (Prof. W. Friedrich, Dr. M. Hönig, PD Dr. A. Schulz)
- Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (Dr. P. Fischer-Posovszky, Prof. Dr. M. Wabitsch)
- Respiratorische Erkrankungen bei Frühgeborenen (Prof. Dr. H. Hummler)

Pathogenese und experimentelle Therapie pädiatrischer Tumoren

Leiter: Prof. Dr. Christian Beltinger

Mitarbeiter: Dr. Nike Lühl, Dominic Stadel, Mathias Bernhardt, Carmen Dorneburg, Helgard Knauss, Shobhit Saxena, Nadine Todt, Sarah Grasediek, Nora Hipp, Felix Zirngibel (Stand 04/2011)

Drittmittel: Deutsche Krebshilfe, DFG, Wilhelm Sander Stiftung

Wir untersuchen das Zusammenspiel von Onkogenen mit Tumorsuppressorgenen bei der Entwicklung embryonaler Tumoren, vor allem des Neuroblastoms. Besonders interessiert uns die Wirkung dieser Gene in Stammzellen dieser Tumoren, da diese Zellen wahrscheinlich das Tumorverhalten bestimmen (Schwerpunkt "Pathogenese embryonaler Tumoren").

Darüber hinaus entwickeln wir neuartige präklinische Therapien für embryonale und andere Tumoren mit Hilfe tumorsuchender Stamm- und Progenitorzellen, sowie genetischer oder viraler Effektoren (Schwerpunkt "Experimentelle Krebstherapie").

Die molekulare Analyse von Apoptose und anderen Zelltodarten spielt in beiden Forschungsschwerpunkten eine wichtige Rolle.

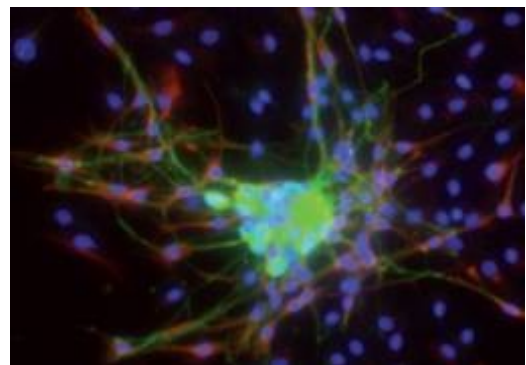
Schwerpunkt "Pathogenese embryonaler Tumoren"

Das Neuroblastom, ein embryonaler Tumor, ist der häufigste extrakranielle, solide Tumor im Kindesalter. Die Aggressivität des Neuroblastoms ist u.a. durch die Amplifikation des Onkogens MYCN determiniert. N-Myc besitzt neben seiner wachstumsfördernden auch eine wachstumshemmende Funktion. Es ist ein Enigma, welche tumorsuppressive (etwa proapoptotische) oder onkogene (z.B. antiapoptotische) Funktionen im Neuroblastom zusätzlich inaktiviert bzw. aktiviert werden müssen, damit MYCN überwiegend seine onkogene Wirkung entfalten kann. Wir untersuchen daher das Zusammenspiel von N-myc mit inaktivierten Tumorsuppressoren oder aktivierten Onkogenen bei der Entwicklung und Progression der Neuroblastoms.

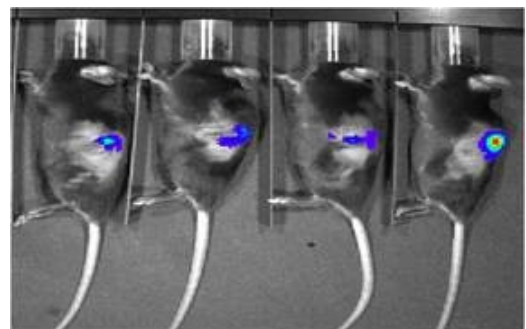
Es mehren sich die Hinweise, dass in Tumoren nicht alle Zellen die gleiche Funktion haben. Vielmehr scheint es eine Hierarchie zu geben, an deren Spitze Tumorstammzellen stehen, die alleine die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung besitzen. Wir suchen und charakterisieren solche Stammzellen im Neuroblastom und anderen embryonalen Tumoren des Kindesalters, da diese Zellen möglicherweise das Verhalten dieser Tumoren determinieren. Unsere Aktivität auf diesem Gebiet ist in den Forschungsverbund Tumorstammzellen der Deutschen Krebshilfe integriert, der von uns koordiniert wird.

Schwerpunkt "Experimentelle Krebstherapie"

Spezifität und Effizienz sind wesentliche Hürden einer zielgerichteten Tumorthherapie. Wir entwickeln neue



Vorläuferzellen des peripheren sympathischen Nervensystems (grün), potenzielle Ursprungszellen des Neuroblastoms.



Mäuse mit in das Nebennierenmark transplantierten menschlichen Neuroblastomen werden nach experimenteller Therapie mittels Biolumineszenz in Narkose untersucht.

Strategien zur Überwindung dieser Hürden. Wir nützen den Tumortropismus und die Schutzfunktion zellulärer Vehikel aus, um die Zielgenauigkeit von onkolytischen Masernviren und Tumorsuizidgenen und deren Schutz vor einer immunologischen Neutralisierung zu erhöhen. Auch erproben wir präklinisch kleine Moleküle, die zielgerichtet in Signalwege eingreifen, die für das Überleben pädiatrischer Tumoren wesentlich sind. Die Analyse und Modulation der durch diese experimentellen Therapien induzierten Apoptose oder Zelllyse sind integrale Bestandteile dieses Schwerpunkts.

Onkogene Signalwege

Leiter: Prof. Dr. Selim Corbacioglu
Mitarbeiter: Markus Herrmann, Beate Junk, Muriel Malaise, Friederike Rohlmann, Susanne Stöhr (Stand 12/2009), Arbeitsgruppe nach Wegberufung aufgelöst
Drittmittel: Deutsche Krebshilfe, Schickedanz Kinderkrebsstiftung, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, Industriemittel

Apoptose und Tumorthherapie

Leiter: Prof. Dr. Simone Fulda (bis 2010), Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Stellvertretender Leiter: Dr. Mike-Andrew Westhoff
Mitarbeiter: Susann Baumgart, Andrea Dittrich, Stefanie Enzenmüller, Dr. Patrick Gonzalez, Markus Herrmann, Claudia Jennewein, Dr. Lisa Nonnenmacher, Christel Payer, Ellen Scheidhauer, Dr. Melanie Schirmer, Liane Wagner (Stand 04/2011)
Kooperationen: Wissenschaftlich: G. Karpel-Massler, M.-E. Halatsch - Neurochirurgie; S. Zhou, M. Bachem - Klinische Chemie; R. Berger, A. C. Ludolph - Neurologie; Klinisch: M.-E. Halatsch, J. Engelke, C. R. Wirtz - Neurochirurgie; D. Woischneck - Neurochirurgie Klinikum Landshut
Drittmittel: DFG, BMBF, EU, Deutsche Krebshilfe, Else-Kröner-Fresenius Stiftung, Wilhelm Sander-Stiftung, Kind-Philipp-Stiftung, Novartis-Stiftung für Therapeutische Forschung, Landesstiftung Baden-Württemberg, DAAD, Föderale Wissenschaftspolitik (Belgien)

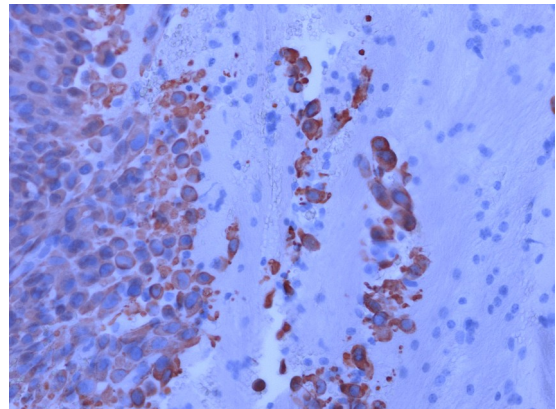
Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Untersuchung einer der grundlegenden Schwierigkeiten der modernen Krebstherapie, nämlich dem Nichtansprechen von Tumoren auf konventionelle Chemo- und Radiotherapie. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Apoptoseresistenz maligner Zellen wurden hier analysiert, um darauf hin gezielt neue Therapieansätze zu entwickeln, die spezifisch diese Resistenzen umgehen. Vor allem das sogenannte Inducer/Sensitizer Konzept wurde hierbei erfolgreich verfolgt, welches auf der Gabe eines Sensitizers basiert, der den Tumor für die darauf folgende Therapie mit einem „Inducer of Apoptosis“ sensitiviert. Die Wahl eines relativ tumorspezifischen, aber dennoch potenten Sensitizers ist dabei essentiell, da so nur geringe Mengen des Inducers benötigt werden, was zu einer Reduktion der Nebenwirkungen führt.

Die Zielsetzung dieser Arbeitsgruppe war:

- das Evaluieren neuer therapeutischer Substanzen und die Möglichkeit diese als Sensitizer einzusetzen
- die Analyse tumorspezifischer Veränderungen in Signalwegen, um potentiell neue Zielmoleküle für zukünftige Therapien zu identifizieren

In den letzten Jahren konnte die AG Apoptose und Tumorthherapie zeigen, dass die Gabe von Smac-Mimetika, bzw. IAP-Inhibitoren verschiedenste solide Tumore sowie Leukämien für eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zugänglicher macht. Eine weitere Gruppe von viel versprechenden Sensitizern, die untersucht wurden, sind die pharmakologischen Inhibitoren der PI3K/mTOR Signalkaskade, von denen gezeigt werden konnte, dass sie vor allem bei neuroektodermalen Tumoren eine große Wirkung haben. Im Bereich der Grundlagenforschung konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die überwiegend als anti-apoptotisch beschriebenen NFκB Moleküle im Glioblastom in gewissen Kombinationen sehr wohl eine pro-apoptotische Funktion einnehmen können.

Viele dieser von der Arbeitsgruppe untersuchten Sensitizer befinden sich schon in klinischen Studien und werden hoffentlich bald ihre Anwendung in der Patiententherapie finden.



Humane Glioblastom-Zellen (rot-braun gefärbt), die im Maushirn wachsen. Man beachte das Fehlen einer klar definierten Tumorgrenze und das für diesen Tumor typische Auftreten von kleinen Mikrometastasen (L. Nonnenmacher mit freundlicher Unterstützung von F. Genze).

Seit der Wegberufung von Frau Prof. Fulda wird die Arbeitsgruppe durch Herrn Prof. Debatin mit Glioblastom-Schwerpunkt fortgeführt:

Hintergrund

Glioblastoma multiforme (GBM) ist einer der am häufigsten auftretenden Tumore des Zentralen Nervensystems. Dieser Krebs wächst diffus und äußerst invasiv, was lokalisierte Therapieansätze, wie zum Beispiel das chirurgische Entfernen des Tumors, ausgesprochen ineffektiv macht.

Der momentane therapeutische Standard ist dennoch die chirurgische Intervention, gefolgt von Bestrahlung und Chemotherapie. Obwohl viele neue Behandlungsansätze erprobt werden, vor allem die zusätzliche Gabe von pharmakologischen Blockern, wurden bis jetzt keine signifikanten therapeutischen Verbesserungen erzielt. Dies liegt, zumindest zum Teil, an der Tatsache, dass genetische Veränderungen im Tumor eine Resistenz gegen multimodulare Therapieansätze erzeugen, daher liegt die durchschnittliche Lebenserwartung, trotz intensivster Bemühungen, bei etwa 15 Monaten.

Dank wissenschaftlicher Fortschritte ist es seit geraumer Zeit möglich, die dieser Erkrankung zu Grunde liegende molekulare Pathogenese zu untersuchen. Dies hat vor allem zu neuen Erkenntnissen geführt über die von GBM genutzten Mechanismen um der Induktion von Apoptose, dem sogenannten programmierten Zelltod und das Ziel vieler moderner Behandlungsansätze, zu entgehen. Integrative Genomanalysen haben mehrere hyperaktive um zum Teil überlappende Signalkaskaden identifiziert, welche die Therapieresistenz von GBM verursachen, zum Beispiel Rezeptorkinasen oder die Ras/MAPK und PI3K/Akt Netzwerke.

Forschungsschwerpunkte

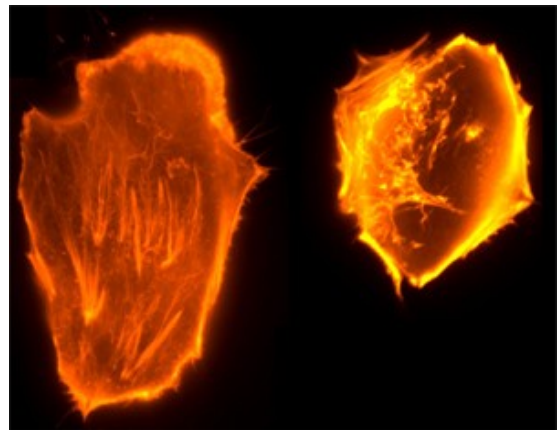
Unser Forschungsschwerpunkt liegt auf zwei Schlüsselaspekten der GBM Tumorbilogie:

1) Das Identifizieren von Proteinen, die in GBM entweder mutiert sind oder überexprimiert werden und ihre Rolle in den Signalnetzwerken zu charakterisieren. Dies ist von großer Wichtigkeit, da diese Proteine oft in mehreren, sich überschneidenden Signalkaskaden involviert sind und daher ihre genaue Bedeutung für die einzelnen Netzwerk oft schwierig einzuschätzen ist.

Unser Ziel ist es, die grundlegende Tumorbilogie besser zu verstehen und so die Möglichkeit zu haben, das klinische Verhalten spezifischer GBM Subtypen besser einschätzen zu können. Des weiteren hoffen wir, dass dieser Ansatz es uns auch ermöglichen wird, neue Ziele für therapeutische Interventionen zu identifizieren.

2) Der erfolgversprechendste Behandlungsansatz ist die metronomische Therapie. Hier werden gering dosierte Medikamente ununterbrochen oder mit nur kurzen Unterbrechungen verabreicht, was die Nebeneffekte der Behandlung reduziert und zugleich die Effizienz steigert. In enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten unserer Klinik arbeiten wir an der kontinuierlichen Verbesserung von etablierten Behandlungsprotokollen und versuchen zugleich, wie oben beschrieben, neue Behandlungsansätze aufzudecken.

Einer dieser Ansätze ist die so genannte Kombinationstherapie, bei der pharmakologische Blocker von Apoptose-Inhibitoren („Sensitizer“) in Kombination mit niedrigen Dosen konventioneller Chemotherapie („Inducer“) gegeben werden, um die tumorspezifische Apoptose zu steigern und zugleich die Nebeneffekte noch weiter zu senken. Wir haben diesen Ansatz weiter entwickelt und nutzen in der komplexen Kombinationstherapie mehrere Sensitizer, die in einer genauen, optimierten zeitlichen Abfolge gegeben werden.



Aktin wurde mit TRIC-Phalloidin angefärbt. Die Glioblastom-Zelle links besitzt ein gut organisiertes Cytoskelett. Bei der Zelle rechts wurde ein Signalweg blockiert, der bis jetzt nicht mit Zellorganisation und Motilität in Verbindung gebracht wurde. Deutlich ist die fast vollständige Zerstörung der F-Aktin Ketten zu erkennen (C. Jennewein).

Leukämien

Leiter: Dr. Lüder Hinrich Meyer, Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Mitarbeiter: Dr. Sarah Eckhoff, Manuel Herrmann, Hannah Kunze, Simone Miller, Nabiul Hasan, Dr. Manon Queudeville, Felix Seyfried, Jana Stursberg, Dr. Luca Trentin (Stand 04/2011)
Kooperationen: Prof. Dr. G. Basso, Dr. T. te Kronnie, Department of Pediatrics, University of Padova
Prof. Dr. R. Panzer-Grümayer, Childrens Cancer Research Institute, Wien
Drittmittel: DFG, Industriemittel, European Hematology Association (EHA) Research Fellowship, Förderkreis für Tumor- und Leukämiekrankte Kinder Ulm e.V.

Detektion von Resistenzmechanismen und Definition prognostischer Faktoren bei Leukämien

Leukämien, hierbei vor allen Dingen die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML), stellen mit etwa 34% aller bösartigen Diagnosen im Kindes- und Jugendalter den größten Anteil pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen dar.

In den letzten Jahrzehnten konnte mit der Verfeinerung der Behandlungsstrategien und Optimierung der Supportivtherapie die Heilungsrate für Kinder mit akuter Leukämie deutlich gesteigert werden. Patienten jedoch, die ein Rezidiv ihrer Erkrankung erleiden, erwartet eine niedrigere Heilungschance. Dies liegt an der - primären oder erworbenen - Resistenz der Leukämiezellen, die die Therapie erschweren oder mitunter sogar unmöglich machen kann. Der Möglichkeit, diese Resistenzmechanismen ausfindig machen zu können, kommt aus zwei Gründen eine wesentliche Bedeutung zu:

- eine frühzeitige Identifikation ‚Resistenz-gefährdeter‘ Patienten ermöglicht diese intensiver zu behandeln und das Rezidivrisiko zu verringern;
- sind Resistenzen gefunden, so können mit der Aufklärung der molekularen Mechanismen neue Therapiestrategien zur Resistenzüberwindung entwickelt werden.

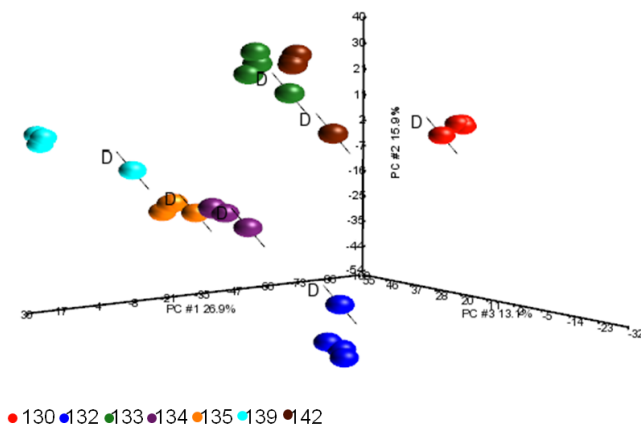
Vor diesem Hintergrund beschäftigen wir uns in unserer Arbeitsgruppe schwerpunktmäßig mit den folgenden Fragestellungen:

I. Xenotransplantationsmodell bei Leukämien bei Kindern

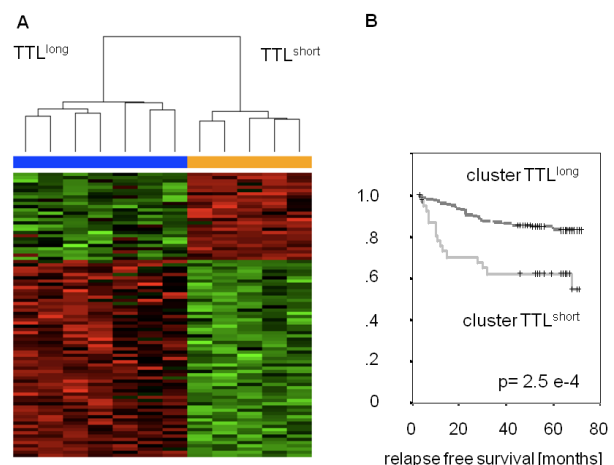
In einem in unserer Gruppe etablierten Xenotransplantationsmodell für Leukämien bei Kindern analysieren wir in verschiedenen, individuellen Leukämien das biologische Verhalten sowie mögliche Resistenzentwicklungen unter oder nach Therapie mit zytostatischen Substanzen.

II. Apoptosesignaltransduktion in Leukämien bei Kindern

Ein weiteres wissenschaftliches Interesse unserer Arbeitsgruppe gilt der Untersuchung von Apoptosesignalwegen in



Stabilität globaler Expressionsprofile verschiedener ALL Proben (N=7) zum Zeitpunkt der Diagnose und während konsekutiver NOD/SCID/huALL Xenograft-Passagen. Dargestellt ist die Nähe/Identität der untersuchten Genexpressionsprofile verschiedener Leukämieproben („principal component analysis“, „D“= Diagnose sowie jeweils 3 abstammende, seriell folgende NOD/SCID/huALL Proben). Die konsekutiven Genexpressionsprofile der Xenograft Leukämien finden sich in enger Nachbarschaft zueinander und in deutlicher Nähe zu ihren korrespondierenden Diagnose-Profilen.



(A) Signatur differentiell regulierter Gene zwischen Xenograft ALL mit einem langen und einem kurzen NOD/SCID/huALL Anwachsverhalten (Zeit bis zur Leukämiemanifestation, Time To Leukemia: TTL_{short} , TTL_{long}). Die unsupervidierte Cluster-Analyse von Xenograft ALL entsprechend der TTL-Signatur zeigt zwei Gruppen der TTL_{long} und TTL_{short} Xenograft Leukämien.

(B) Signifikant inferiores Überleben pädiatrischer ALL- Patienten einer unabhängigen Kohorte (N=197) die das TTL_{short} Profil aufweisen.

Leukämien bei Kindern bezüglich möglicher Defekte in der Signal-übertragung, die für eine Resistenzentwicklung verantwortlich sein können. In einer retrospektiven Studie haben wir die Aktivierbarkeit der zentralen Apoptose-regulationsmoleküle (Cytochrom-c und Caspase-3) in primären Lymphoblasten pädiatrischer B-Vorläuferzell ALL-Patienten analysiert und fanden für Patienten mit schlechtem Therapieansprechen eine defiziente Aktivierung dieser Signalmoleküle. Hierfür fand sich eine prognostische Wertigkeit: Patienten mit defekter Apoptosesignalübertragung, ausgedrückt als negativer Wert des von uns neu kalkulierten Parameters CRAC (cytochrome c related activation of caspases) zeigten sowohl ein schlechtes Ansprechen auf die initiale Therapie als auch ein deutlich schlechteres rezidivfreies Überleben als Patienten mit einem positiven CRAC Wert (Meyer et al; Blood, 1 June 2006, Vol. 107, No. 11).

Resistenzmechanismen und Tumormarker

Leiter: Prof. Dr. Daniel Steinbach

Mitarbeiter: Dr. Stephan Bartholomä, Dr. Florian Kropp (Stand 04/2011)

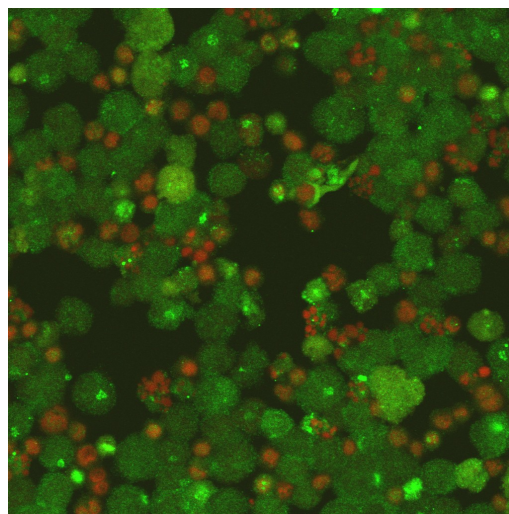
Drittmittel: Deutsche Krebshilfe, McDonald's Kinderhilfe, Kind-Philipp-Stiftung, DAAD

1. Chemotherapieresistenz durch ABC-Transporter

In Zusammenarbeit mit mehreren nationalen und internationalen Arbeitsgruppen analysieren wir die Bedeutung von Transportproteinen, die ein Herauspumpen von Chemotherapeutika aus den Krebszellen bewirken können. Wir konnten auf diesem Wege einige wichtige Ursachen für Chemotherapieresistenz bei akuter Leukämie im Kindesalter entdecken. Diese Arbeiten wurden mit dem Kind-Philipp-Preis und dem Arthur-Schloßmann-Preis ausgezeichnet. Die zukünftige Bedeutung dieser Transporter liegt unter anderem darin, dass sie auch die meisten neu entwickelten, zielgerichteten Medikamente (z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren) unwirksam machen können. Eine medikamentöse Hemmung dieser Transporter kann daher ein wichtiger Bestandteil zukünftiger Therapien sein.

2. Identifikation und Validierung neuer Tumormarker für das Monitoring des Therapieansprechens bei akuter myeloischer Leukämie

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Etablierung einer neuen Methode zur Bestimmung der Minimal Residual Disease (MRD) bei der akuten myeloischen Leukämie (AML). Wir konnten ein Set von 7 Genen identifizieren, die sich bei der AML als Tumormarker verwenden lassen. Den prognostischen Wert dieser Tumormarker untersuchen wir jetzt mit Hilfe der Deutschen Krebshilfe in der multizentrischen Therapiestudie AML-BFM-2004. Bei erfolgreicher Testung kann daraus eine neue Routinediagnostik entstehen.



Zellen der AML-Zelllinie KG1 nach Behandlung mit Doxorubicin (0,5µg/ml für 18h): Rot stellt sich Doxorubicin dar und grün der Transkriptionsfaktor ST18, der durch Stimulation mit Doxorubicin deutlich intranukleär nachweisbar ist.

3. Aufklärung der biologischen Funktion neu identifizierter Tumormarker

Die von uns entdeckten Tumormarker sind in Leukämiezellen 1000fach stärker exprimiert als in gesunden Blut- und Knochenmarkzellen. Diese Eigenschaft macht sie nicht nur für diagnostische Zwecke, sondern auch aus biologischer Sicht interessant. In unserem Labor untersuchen wir derzeit die funktionelle Bedeutung der beiden Gene ST18 und POU4F1 für das Proliferations- bzw. Apoptoseverhalten von Leukämiezellen. Ein anderer Marker, Mesothelin, wurde zuvor bereits auf verschiedenen Karzinomen beschrieben und als Antigen für die Entwicklung eines Immunotoxins genutzt. Gemeinsam mit einer Gruppe vom National Cancer Institut der USA testeten wir dieses Immunotoxin nun gegen AML Zellen.

Immunologie, Regulation dendritischer Zellen

Leiterin: Dr. Dorit Fabricius

Mitarbeiter: Daniel Busch, Lucia Breckerbohm, Birgit Mandel, Benedikt Nußbaum, Verena Panitz, Angelika Vollmer (Stand 04/2011)

Drittmittel: DFG, Land Baden-Württemberg (Schlieben-Lange-Programm)

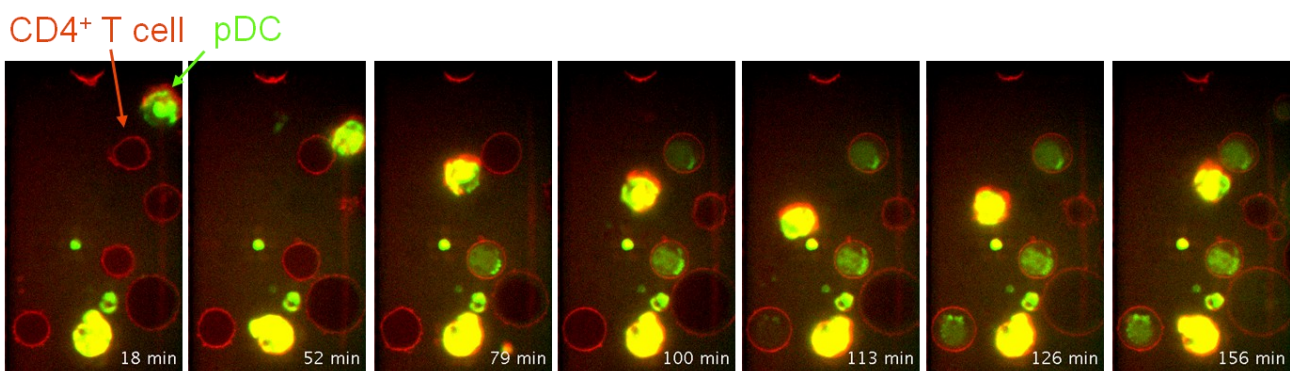
Regulation von Interferon α und Granzym B in humanen plasmazytoiden dendritischen Zellen

Plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) sind entscheidend an der frühen Immunantwort beteiligt. Ein besseres Verständnis der Regulation von pDC könnte helfen, immuntherapeutische Ansätze für Krebserkrankungen,

Infektionskrankheiten und Autoimmunität zu verbessern. In den letzten zwei Jahren untersuchten wir 1) wie Prostaglandin E2 (PGE2) und Analoga dieser Lipidmediatoren sich auf die Sekretion von Interferon α (IFN- α) durch pDC von Gesunden und Patienten mit systemischen Lupus erythematoses (SLE) auswirken und begannen damit, 2) den neuen Befund, dass pDC große Mengen der zytotoxischen Serinprotease Granzym B (GrB) sezernieren, genauer zu charakterisieren. Im ersten Teil unseres Projektes konnten wir zeigen, dass PGE2 und PG-Analoga die IFN- α -Sekretion von pDC stark hemmen, vermittelt durch die PG-Rezeptoren EP2 und EP4. Die deutliche Hemmung von IFN- α war auch bei pDC von SLE-Patienten zu beobachten. Unsere Daten legen nahe, dass PGE2 und PG-Analoga als neue Behandlungsoption für SLE-Patienten und andere IFN- α -assoziierte Autoimmunerkrankungen evaluiert werden sollten. Im zweiten Teil unseres Projektes konnten wir zeigen, dass pDC durch die Sekretion großer Mengen von GrB effektiv die Proliferation von T-Zellen hemmen. IL-3 spielt bei der GrB-Induktion eine Schlüsselrolle und IL-10 verstärkt die Sekretion, während Toll-like-Rezeptor-Agonisten und CD40 Ligand die Sekretion von GrB hemmen. Da viele entzündliche Erkrankungen mit erhöhten GrB-Konzentrationen einhergehen, könnten pDC eine wichtige und bisher unbekannte immunregulatorische Rolle bei diesen Erkrankungen spielen. Wir beabsichtigen nun, detailliert und systematisch die Effekte weiterer Immunmodulatoren auf die IFN- α - und GrB-Sekretion durch pDC zu untersuchen. Durch die Einbeziehung von gesunden Probanden, einer Auswahl an Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Probanden vor und nach anti-viralen Impfungen erhoffen wir uns, einen besseren Einblick in die immunmodulatorische Rolle von pDC und die therapeutische Beeinflussbarkeit dieser Zellpopulation zu erhalten.

Immunogenisierung von ALL-Zellen zur Tumorstimulation

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung des Kindesalters. Auch wenn die Mehrheit der Patienten initial auf Chemotherapie anspricht, kommt es in 20% der Fälle zu Rezidiven mit einer schlechten Prognose. Daher sind neue therapeutische Strategien notwendig, um die minimale Resterkrankung (minimal residual disease) zu behandeln und das Langzeitüberleben der Patienten zu verbessern. B-Zell-Vorläufer (BCP)-ALL-Zellen exprimieren in nur geringem Ausmaß kostimulatorische und Antigen-präsentierende Moleküle und werden daher nur unzureichend vom Immunsystem erkannt. Jüngere Berichte zeigen, dass CpG-Oligonukleotide (CpG) die Immunogenität von Non-Hodgkin-Lymphomen einschließlich B-CLL stark erhöhen können. Zudem wurde in einem murinen Xenograft-Modell gezeigt, dass CpG die BCP-ALL-Leukämiezelllast reduzieren kann. In unserer hier laufenden Studie untersuchen wir den Effekt verschiedener Kombinationen bekannter potenter B-Zell-Stimulatoren einschließlich CpG, Zytokinen der Interleukin (IL)-2 Familie und CD40 Ligand (CD40L) auf die Immunogenität von primären BCP-ALL-Zellen und einer Reihe von etablierten BCP-ALL Zelllinien. Mit der Kombination von CpG, IL-4 und CD40L waren wir in der Lage, die Expression von CD40, CD54, CD86 und MHC Klasse II auf BCP-ALL-Zellen zu erhöhen. Dies führte zu einer erhöhten Fähigkeit dieser BCP-ALL-Zellen, eine proliferative T-Zell-Antwort zu induzieren und zytotoxische T Zellen (CTLs) zu generieren. Bemerkenswerterweise wiesen diese CTLs dann nicht nur gegenüber behandelten, sondern auch gegenüber unbehandelten BCP-ALL-Zellen eine signifikant gesteigerte anti-leukämische Zytotoxizität auf. Die stärksten Effekte wurden nach Inkubation der BCP-ALL-Zellen mit einer Kombination von CpG, IL-4 und CD40L beobachtet, wohingegen unbehandelte Kontroll-BCP-ALL-Zellen nur minimale T-Zell-Proliferation und Zytotoxizität induzierten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombinationsbehandlung mit CpG, IL-4 und CD40L einen immunogeneren Phänotyp in BCP-ALL-Zellen induziert als CpG allein. Neben in-vitro Versuchen werden wir als in-vivo-Modell NOD-SCID-gamma-null-Mäuse verwenden, welche selbst über kein eigenes Immunsystem verfügen und welchen zuvor ALL-Zellen transplantiert wurden. Die geplante Studie könnte grundlegend neue Einblicke in Mechanismen der Immunogenisierung geben, sowie zur Weiterentwicklung immuntherapeutischer Vakzinierungsansätze bei therapieresistenten akuten Leukämien des Kindesalters beitragen.



Plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) übertragen enzymtisch aktives Granzym B auf CD4⁺ T-Zellen (CD4⁺ T cell)

Immunregulation und GVHD

Leiterin: PD Dr. Gudrun Strauß

Mitarbeiter: Dr. Corinna Busch, Andrea Dotschadis, Joanna Frontzek, Sarah Gering, Natalie Hartmann, Ingrid Knappe, Maxi Weiswange, Xenia Ficht (Stand 04/2011), ehemals Dirk Rosentreter

Drittmittel: DFG, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, Industriemittel

Ein funktionelles Immunsystem verhindert die Entstehung von Erkrankungen; es tötet krankheitsinduzierende Pathogene und transformierte Zellen und es hemmt seine eigenen immunkompetenten Zellen sich gegen körpereigene Strukturen zu richten. Die Immunantwort wird durch eine Vielzahl von Prozessen, Molekülen und regulatorischen Zellen kontrolliert.

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Regulation der Immunantwort und dabei vorwiegend mit der Wechselwirkung zwischen apoptotischen Prozessen und T-Zellvermittelten Immunantworten und der molekularen Charakterisierung und Therapie der GVHD (graft-versus-host disease, Transplantat-gegen Empfänger Erkrankung). Die GVHD ist die schwerste und häufigste Komplikation nach einer Knochenmarktransplantation. Sie verläuft oft tödlich und wird durch transplantierte Zellen des Spenders ausgelöst, die nach Transplantation Organe des Empfängers zerstören.

Von der Arbeitsgruppe wurden in den letzten Jahren sowohl in-vitro Modelle wie die Langzeit-Kultivierung humaner und muriner antigenspezifischer T-Zellen und in-vivo Modelle wie Mausmodelle zur GVHD-Entstehung etabliert, mit deren Hilfe z. Zt. die folgenden Projekte bearbeitet werden:

1. Todesrezeptoren als Modulatoren der T-Zellantwort

Todesrezeptoren (CD95, TRAIL-R, TNF-R) wurden ursprünglich als Rezeptoren charakterisiert, die nach Bindung ihres Liganden den Zelltod auslösen. Heute ist klar, dass es sich um multifunktionelle Rezeptoren handelt, die sowohl Apoptose, Aktivierung und Suppression auslösen können. Wir untersuchen, wie die Todesrezeptoren CD95 und TRAIL-R die T-Zellvermittelte Immunantwort modellieren und versuchen daraus neue Behandlungskonzepte für die GVHD zu entwickeln.

2. Bedeutung apoptoseresistenter T-Zellen bei der GVHD Entstehung

Um effektive Strategien bei der GVHD-Behandlung zu etablieren, müssen diejenigen Zellen charakterisiert werden, die die Erkrankung verursachen. Wir untersuchen, welche Bedeutung apoptoseresistente T-Zellen bei der GVHD-Entstehung haben.

3. MDSC als neue zelluläre Therapie bei der GVHD

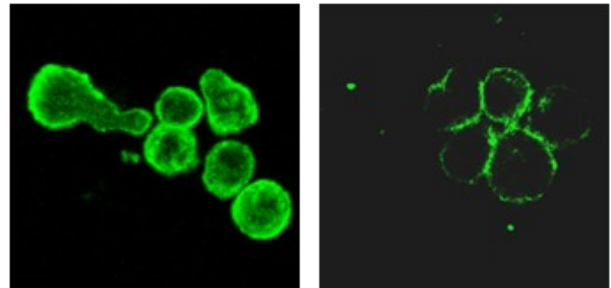
MDSC (myeloid-derived suppressor cells) repräsentieren myeloische Zellen, die eine T-Zellantwort unterdrücken können. Wir untersuchen in murinen GVHD-Modellen, ob MDSC als zelluläre Therapie zur Hemmung der GVHD-Entstehung eingesetzt werden können.

4. Molekulare Charakterisierung von Apoptosedefekten in konstitutiv aktivierten T-Zellen

Konstitutive T-Zellaktivierung korreliert mit der Entstehung von Apoptoseresistenz. In murinen und humanen in vitro Zellkultursystemen imitieren wir konstitutive T-Zellaktivierung und untersuchen die molekularen Ursachen der Apoptoseresistenz in aktivierten T-Zellen.

5. APG101 zur GVHD Behandlung

APG101 ist ein lösliches Fusionsprotein, bestehend aus der extrazellulären Domäne des CD95-Rezeptors und dem Fc-Anteil von IgG, das die Interaktion zwischen CD95 und CD95L hemmt. APG101 wird von der Firma Apogenix, Heidelberg, zur Verfügung gestellt, um in murinen Knochenmarktransplantationsmodellen zu testen, ob es als Therapie bei der GVHD eingesetzt werden kann.



Veränderungen der CD95 Expression nach Antigenaktivierung

Während eine T-Zelle, die nur wenige Antigenkontakte hatte, den CD95-Rezeptor gleichmäßig auf der Oberfläche exprimiert, zeigen T-Zellen nach häufigen Antigenkontakten eine Clusterbildung des CD95-Rezeptors, die mit fehlender Apoptoseinduktion einher geht.

Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen

Leiter: PD Dr. Holger Cario

Kooperationen: AG Molekulare Diagnostik und Therapie im IKT Ulm (Dr. K. Schwarz)

Drittmittel: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Kongenitale Erythrozytosen

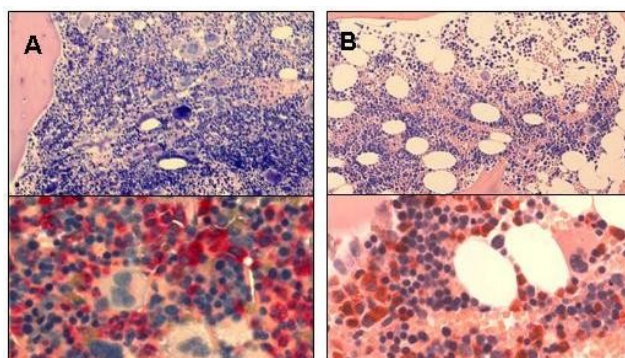
Erythrozytosen bilden bei Patienten ohne kardiale oder pulmonale Grunderkrankungen eine sehr seltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen. Es gibt nur wenige systematisch erhobene Daten zu Grundlagen, Präsentation und Behandlung dieser ätiologisch in vielen Fällen ungeklärten Krankheitsbilder, ebenso wie zur Polycythaemia vera bei pädiatrischen Patienten. Vor diesem Hintergrund wurde zunächst ein Register zur Erfassung dieser Erkrankungen in Deutschland etabliert, in dem inzwischen auch Patienten aus anderen europäischen Ländern erfasst sind. In einer Untersuchung an Patienten mit V.a. angeborene primäre Erythrozytose, d.h. aufgrund eines intrinsischen Defekts der erythroiden Zellen, wurden fünf Patienten mit einer EPOR-Mutation, die zu einer Verkürzung des Erythropoietinrezeptors mit konsekutiver Hypersensitivität gegenüber zirkulierendem Erythropoietin führt, identifiziert und charakterisiert. Bei mehr als einhundert Patienten mit kongenitaler sekundärer Erythrozytose führten wir eine Sequenzanalyse des VHL-Gens und anderer Kandidatengene, die in die Sauerstoff-abhängige Regulation der Erythropoietinsynthese involviert sind, durch. Es wurden Mutationen im VHL-Gen entdeckt, die in homozygoter oder heterozygoter Form, teilweise in Kombination mit zusätzlichen RNA-Expressionsstörungen zu einem Funktionsverlust des von-Hippel-Lindau-Proteins mit der Folge einer erhöhten Erythropoietin-Synthese und konsekutiver Erythrozytose führen. Die gegenwärtigen Arbeiten konzentrieren sich auf die Identifizierung der Mechanismen, die zusätzlich zu den Veränderungen in den kodierenden Gensequenzen zur Dysregulation der VHL-Funktion beitragen sowie auf die Entwicklung von Methoden zur Identifizierung neuer, der Entwicklung sekundärer Erythrozytosen zugrundeliegender genetischer Veränderungen.

Polycythaemia vera im Kindes- und Jugendalter

In einer internationalen Kooperation gelang es, klinische und molekulargenetische Daten von acht pädiatrischen Patienten, der bislang größten systematisch klinisch und genetisch charakterisierten, publizierten Kohorte, mit Polycythaemia vera (PV) zu erheben. Die Auswertung der klinischen Daten sowie von anderen publizierten Fällen ergab einige für die PV bei pädiatrischen Patienten charakteristische Besonderheiten. Die molekulare Charakterisierung ergab Befunde, die denen bei erwachsenen Patienten mit PV entsprechen. Untersuchungen bei einer pädiatrischen Patientin mit einer offensichtlichen familiären Prädisposition für die Entwicklung einer myeloproliferativen Neoplasie konnten darüber hinaus zum Verständnis der Rolle von JAK2-Mutationen und des JAK2-Haplotypes beitragen.

Folatstoffwechsel-Defekte

In den letzten Jahren haben wir zwei neue, seltene Erkrankungen des Folatstoffwechsels, den Folatrezeptor(FOLR1)-Mangel und die Dihydrofolatreduktase(DHFR)-Defizienz, die in unterschiedlichem Maße zu einer Störung der Hämatopoese führen, hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und Therapiemöglichkeit aufgeklärt. Die DHFR-Defizienz führt zu einer in einzelnen Fällen schwerwiegenden megaloblastären Anämie und zu einem cerebralen Folatmangel mit der Folge schwerer neurologischer und kognitiver Störungen. Die Behandlung mit Folsäure führt zur vollständigen Remission der hämatologischen Symptome und, sowohl bei dem FOLR1-Defekt als auch beim DHFR-Mangel, zu einer Normalisierung der Liquorfolatkonzentration. Der cerebrale Folatmangel bei DHFR-Defizienz weist auf eine entscheidende Rolle dieses Enzyms für den Transport von Folaten durch die Blut-Hirn-Schranke hin, die letztlich auch im Zusammenhang mit dem Einsatz von DHFR-Inhibitoren wie Methotrexat in der onkologischen Therapie von Bedeutung ist. Im weiteren Verlauf steht außerdem die Frage im Mittelpunkt, ob und welche Auswirkungen die DHFR-Defizienz unter laufender Folsäuresubstitution auf die Zellen hat, d.h. ob auch die fehlende Metabolisierung der Dihydrofolate per se zu einer Störung von Zellfunktion und -überleben führt.



Knochenmarkshistologie einer 11-jährigen Patientin mit Polycythaemia vera (A) und einer 16-jährigen Patientin mit kongenitaler Erythrozytose (B). Obere Abbildungen jeweils Giemsa-untere CAE-Färbung. Bei dem Vergleich wird die höhere Gesamtzellularität bei Polycythaemia vera deutlich, bei der neben der enorm verstärkten Erythropoese auch eine gesteigerte Myelopoese und Megakaryopoese mit in Clustern gruppierten Megakaryozyten vorliegt.

Immundefekte und Stammzelltransplantation

Leiter: PD Dr. Ansgar Schulz, Prof. Dr. Wilhelm Friedrich, Dr. Manfred Hönig
Mitarbeiter: Dr. Catharina Schütz, Dr. Eva Jacobsen, Annelie Anselstetter, Andrea Hänsler
Kooperationen: AG Molekulare Diagnostik und Therapie im IKT Ulm (Dr. K. Schwarz),
Abteilung Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Ulm (Prof. S. Reske),
und im Forschungsverbund OSTEOPETR der EU-Initiative ERARE
Drittmittel: Forschungsverbund OSTEOPETR der EU-Initiative ERARE,
PID-NET (Deutsches Netzwerk für Primäre Immundefekte),
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),
Jeffrey Modell Foundation

Primäre Immundefekte

Durch die langjährige Erfahrung (seit Beginn der 80'er Jahre) in der Diagnostik und der Therapie primärer Immundefekte insbesondere der Stammzelltransplantation bei Schweren Kombinierten Immundefekten (SCID) konnte in Ulm eine Patientenkohorte wachsen, die regional und überregional einzigartig ist. Die wissenschaftlichen Interessensschwerpunkte richten sich dabei auf 1. die Individualisierung der Therapie durch möglichst exakte Beschreibung des klinischen Phänotyps; 2. Identifikation genetischer Grundlagen der Erkrankungen; 3. Langzeitverlauf nach erfolgreicher Stammzelltransplantation und Beschreibung auch nicht-immunologischer Zeichen und Symptome der Erkrankungen. In allen drei Bereichen konnten während der vergangenen Jahre wissenschaftliche Beiträge erarbeitet und publiziert werden.

ADA-Defizienz:

Durch eine retrospektive Analyse von Kindern mit ADA-Defizienz (Stoffwechseldefekt, der zum Phänotyp eines SCID führt), die in Ulm und München transplantiert wurden, konnte ein Konzept zur künftig frühzeitigen Empfehlung einer Enzyersatztherapie formuliert werden und der Langzeitverlauf nach erfolgreicher Stammzelltransplantation (SZT) mit erheblichen neurologischer Einschränkungen objektiviert werden.

Hypomorphe RAG-Mutationen und atypischer SCID:

Bei mehreren Patienten, die durch Ausbilden nicht infektiöser Granulome bei Immundefizienz klinisch definiert und kohortiert wurden, konnten als genetische Ursache für den Phänotyp hypomorphe (eine Restfunktion zulassende) Mutationen in RAG (bei komplettem Enzymausfall ursächlich für SCID) identifiziert werden.

Genetische Ursache für die Retikuläre Dysgenese:

In einer Untersuchung mehrerer konsanguiner Familien mit Retikulärer Dysgenese (SCID + Agranulozytose) konnte im sogenannten Homozygoten Mapping (oder LOH-screening) der genetische Defekt der Erkrankung auf Mutationen im Gen für AK2 (Adenylatkinase 2) zurückgeführt werden.

Der Bereich ist in enger Zusammenarbeit mit der AG von Dr. Schwarz (Molekulare Diagnostik und Therapie im IKT Ulm) im Bereich der Universität und des Klinikums aber auch überregional über PID-NET (gefördert durch das BMBF) vernetzt und aktiv an überregionalen Forschungsprojekten beteiligt.

Osteopetrose

Die Osteopetrose (OP) ist eine seltene, heterogene und in ihrer schwersten Form, der infantilen OP, immer tödlich verlaufende Erkrankung. Eine wirksame Behandlung steht einzig durch allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSCT) zur Verfügung.

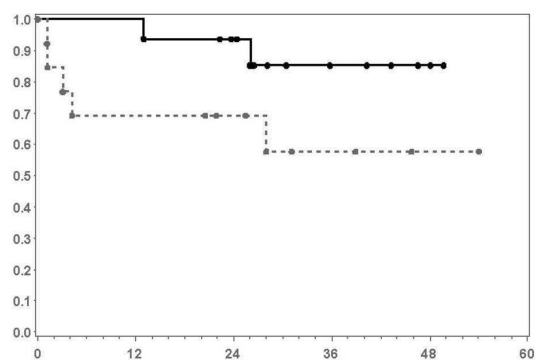
Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm verfügt über seit Jahren über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der verschiedenen Osteopetroseformen und ist bezüglich der Behandlung von Kindern mit dieser Erkrankung mittlerweile weltweit führend. Unter Beteiligung der Ulmer Gruppe konnten so u.a. weitere genetische Varianten identifiziert und die Therapie durch HSCT durch die Einbeziehung HLA-nichtidentischer Elternspender erweitert werden.

Um Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung zu optimieren, wurde im Rahmen der E-RARE-Initiative der EU ein Netzwerk von Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern in vielen Ländern Europas geschaffen. Ziel des seit 2007 finanzierten Ulmer Teilprojekts im Rahmen dieser Initiative ist a) die Erfassung von Krankheitsdaten von Patienten mit OP aus Europäischen Therapiezentren in einem zentralen *Register* und b) die Erstellung Verbreitung von einheitlichen *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle* von Patienten mit Osteopetrose. Beide Ziele konnten bis 2010 weitgehend umgesetzt werden, wodurch die Ulmer Klinik zu einem der führenden Ansprechpartnern im Bereich Osteopetrose geworden ist. Sowohl das zentrale Ulmer Register als auch die „Guidelines“ sollen zukünftig kontinuierlich aktualisiert und erweitert werden.

Radioimmuntherapie

Die gezielte Bestrahlung des Knochenmarks mit radioaktiv markierten Antikörpern (Radioimmuntherapie, RIT) stellt ein neues therapeutisches Verfahren mit sowohl myeloablativem als auch anit-leukämischen Potential dar.

In einer offenen, Single-Center-Studie erhielten 30 pädiatrische und adoleszente Patienten im Rahmen einer hämatopoietische Zell-Transplantation wegen maligner (n=16) oder nicht-maligner (n=14) Erkrankungen eine Behandlung mit einem ⁹⁰Yttrium-markierten anti-CD66 monoklonalen Antikörper.



Kaplan-Meier-Kurve: Überleben nach RIT-HSCT

Bei allen Patienten wurde eine bevorzugte Bestrahlung des Knochenmarks erzielt. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens ist in der Kaplan-Meier-Kurve aufgezeigt, getrennt für Patienten mit malignen Grunderkrankungen (gestrichelte Linie) und nicht-malignen Grunderkrankungen (durchgezogene Linie).

Aus diesen Ergebnissen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1. Die RIT ist auch bei kleinen Kindern und jungen Erwachsenen durchführbar.
2. Durch eine RIT mit ⁹⁰Yttrium-markierten anti-CD66 Antikörpern in Kombination mit RIC kann eine vollständige Myeloablation und ein stabiler Spender-Chimärismus bei Kindern mit nicht-malignen Erkrankungen erzielt werden. Dies kann mit einer sehr geringen Toxizität erreicht werden und ist ein neues Ergebnis, das vorher noch nicht berichtet wurde.
3. Eine RIT mit ⁹⁰Yttrium-markierten anti-CD66 Antikörpern in Kombination entweder mit einer myeloablativen Hochdosis-Konditionierung oder einer RIC kann bei Kindern mit malignen Erkrankungen eingesetzt werden, die ein hohes Risiko eine Rezidiv oder von tödlichen Komplikationen aufweisen. Das Rezidiv-Risiko ist dabei ähnlich dem Risiko bei erwachsenen Patienten und höher bei Patienten, die eine RIC erhalten haben.

Zusammengefasst konnten wir zum ersten Mal bei pädiatrischen Patienten zeigen, dass durch die RIT in Kombination mit Standard-Konditionierung oder RIC eine Myeloablation mit niedriger zusätzlicher Toxizität erzielt werden kann. Diese neue Therapieverfahren soll daher in einer geplanten prospektiven Studie fortgeführt und auch Patienten anderer Therapiezentren zugänglich gemacht werden.

Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Leiter: Dr. rer. nat. Pamela Fischer-Posovszky, Prof. Dr. Martin Wabitsch

Mitarbeiter: Dr. Carolina Biz Rodrigues Silva, Stephanie Brandt, Dr. Christian Denzer, Dr. Petra Gottmann, Michaela Keuper, Alexandra Killian, Dr. Anja Moss, Dr. Primož Kotnik, Stella Ostrowska, Dr. Daniel Tews, Dr. Julia von Schnurbein, Ellen Walheim (Stand 04/2011)

Drittmittel: DFG, BMBF, Landesstiftung Baden-Württemberg, Stiftung Juvenile Adipositas, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg und Europäischer Sozialfonds, Industriemittel

Fetale und frühkindliche Programmierung endokriner und metabolischer Störungen

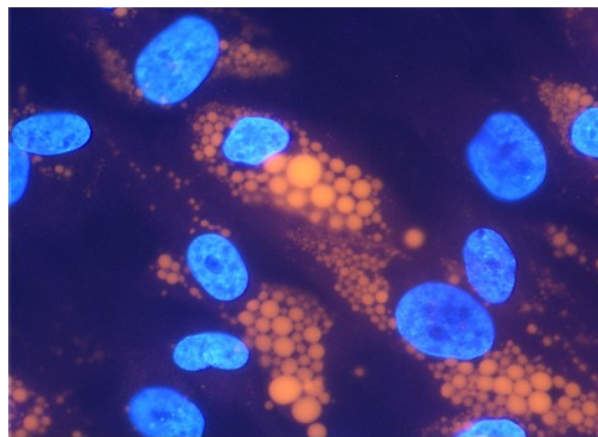
Ein aktueller Forschungsschwerpunkt ist die fetale und frühkindliche Programmierung endokriner und metabolischer Störungen, die in Ulm im Rahmen von drei großen Kinderkohorten untersucht wird. Im Rahmen eines von der Firma Novo Nordisk unterstützten Multicenterprojektes (8 geburtshilfliche Zentren in Deutschland) haben wir im Jahr 2007 eine Geburtskohorte rekrutiert, in der wir das Wachstumsverhalten und die Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen und Mangelgeborenen im Vergleich zu gesunden Kindern untersuchen. Im Rahmen des BMBF-Kompetenznetzes Adipositas und des Verbundprojektes LARGE führten wir die 8-Jahres-Nachuntersuchung der ehemaligen Ulmer Geburtskohorte durch. Das primäre Ziel ist die Untersuchung der perinatalen und frühkindlichen Einflüsse auf die Körpergewichtsentwicklung, das Höhenwachstum und die Faktoren des metabolischen Syndroms. Zudem soll mehr über die Vererblichkeit dieser Parameter im Rahmen der Familienuntersuchung erfahren werden.

Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter/Prävention

Über 15 Jahren führt unsere Forschergruppe Studien zur Komorbidität der Adipositas im Kindes- und Jugendalter durch. In den letzten 5 Jahren konnten u.a. bedeutsame Erkenntnisse zu folgenden Themen gewonnen werden: GH/IGF-1 Achse und Körperhöhenwachstum, Entwicklung von gestörter Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes, Geschlechtsunterschiede bei dem Auftreten der Fettleber – Einfluss der Insulinresistenz, Schlafdauer und Adipositas,

Pubertätsentwicklung bei adipösen Kindern, Kardiovaskuläres Risikoprofil untersucht bei über 26.000 europäischen Kindern mit Adipositas, Einfluss eines ambulanten oder stationären Therapieprogramms auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Gallensteinleiden bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas.

Im Rahmen eines von der Landesstiftung Baden-Württemberg geförderten Projektes zur schulbasierten Prävention von Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen wurde in Ulm die URMEL-ICE-Studie mit über 1.000 Grundschulern durchgeführt. Die Schulklassen nahmen an einer Cluster-randomisierten Interventionsstudie teil, in der der Effekt auf eines schulbasierten niedrig-schweligen Interventionsprogramms auf die o.g. Parameter untersucht werden sollte. Im Rahmen der anthropometrischen und laborchemischen Untersuchungen wurden die Schulklassen über mehrere Wochen hinweg zu zwei Zeitpunkten (vor und 12 Monate nach Beginn der Intervention) in den Räumen der Ulmer Kinderklinik untersucht.



In vitro differenzierte humane Fettzellen

Intrazellulär gespeicherte Triglyzeride (orange) wurden mit Nilrot, Zellkerne (blau) mit DAPI angefärbt.

© Dr. Fischer-Posovszky/Prof. Dr. Wabitsch

Molekulare Ursachen endokriner Krankheitsbilder

Hypoglykämien durch aktivierende Mutation im Glukokinasegen, MODY-Diagnostik in Ulm

In einer Familie mit mehreren Kindern und Erwachsenen mit Hypoglykämien konnten wir eine bislang nicht beschriebene aktivierende Mutation im Glukokinasegen nachweisen. Die Glukokinase reguliert die Insulinsekretion der β -Zelle des Pankreas und ist bei Funktionsverlust bekannt für das Auftreten des familiären Diabetes vom Typ MODY 2. Der variable Phänotyp dieser seltenen Ursache für Hypoglykämien wurde durch eine ausführliche Charakterisierung der Patienten beschrieben (Wabitsch et al. 2007). In Zusammenarbeit mit Frau Prof. Lahr identifizierten und charakterisierten wir in den letzten Jahren viele Familien mit unterschiedlichen monogenen Diabetes-Formen (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4). Die Etablierung der hierfür nötigen Methodik in unserem molekular-endokrinologischen Labor wurde initial durch eine Projektförderung der Firma Sanofi Aventis ermöglicht.

Monogenetische Adipositas

Im Jahr 2008 konnten wir den ersten europäischen Patient mit einem konnatalen Leptin-Mangel identifizieren. Die jugendliche Patientin stellte sich mit einer seit der frühen Kindheit bestehenden extremen Adipositas, einer Hyperphagie, einem hypogonadotropen Hypogonadismus und nicht messbaren Leptin-Werten vor. Die anschließende molekulare und zellbiologische Aufarbeitung des Falls führte zur Identifikation einer vorher unbekannten Mutation im Leptin-Gen, die zu einer veränderten dreidimensionalen Struktur des Leptin-Proteins und deshalb zur Hemmung der Sekretion des Protein hormons aus der Fettzelle führt (Fischer-Posovszky et al., 2010).

Lipodystrophien

Eines unserer Forschungsthemen sind die angeborenen und erworbenen Lipodystrophien. Ein Highlight war die Aufklärung des Pathomechanismus für die erworbene, generalisierte Lipodystrophie (Lawrenz-Syndrom). Der Verlust der Fettgewebsmasse dieser seltenen Erkrankung erklärt sich ein Abstreben von Adipozyten durch Apoptose. Durch immunhistologische Untersuchungen und durch in vitro-Experimente konnten wir zeigen, dass inflammatorische Zytokine die Expression von CD 95 in Adipozyten induzieren und die Zellen dadurch für Apoptose sensitivieren (Fischer-Posovszky et al., 2006).

Insulinresistenz und Fettzellapoptose

Bis vor wenigen Jahren galt das Dogma, dass die Anzahl von Fettzellen im Kindesalter festgelegt wird und dann ein Leben lang konstant bleibt. Mittlerweile gilt als erwiesen, dass das Fettgewebe ein dynamisches Organ ist, in dem jährlich ca. 10 Prozent der Fettzellen erneuert werden. Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Rolle des programmierten Zelltodes (Apoptose) in diesem „Remodelling“-Prozess. Wir konnten zeigen, dass menschliche Fettzellen alle molekularen Instrumente für Apoptose besitzen, aber vor dem Auslösen von Apoptose durch ein sezerniertes Molekül, den Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in einem auto-/parakrinen Mechanismus geschützt sind (Fischer-Posovszky et al. 2004). Bei Adipositas findet man eine Einwanderung von Makrophagen in das Fettgewebe. Unser Interesse gilt der Regulation dieses Prozesses, der für die Entstehung des metabolischen Syndroms verantwortlich ist (Stienstra et al. 2010; Permana et al. 2009; Kintscher et al. 2008). Wir zeigen, dass diese Immunzellen mit den Fettzellen interagieren und eine Insulinresistenz auslösen. Die ursprüngliche Vision unserer Forschungsbemühungen war, überschüssige Fettzellen durch Apoptose ausmerzen zu können. Mittlerweile zeichnet

sich ab, dass es sinnvoller sein könnte die Fettzellapoptose und so die Einwanderung von Makrophagen zu verhindern, da die Entzündung des Fettgewebes der Schlüssel für die Entstehung Adipositas-assoziiierter Begleiterkrankungen ist.

Regulation und Funktion von Adipositasgenen in Adipozyten

Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerkes (NGFN) untersuchen wir die genetischen Ursachen von Übergewicht und Adipositas. Erst kürzlich konnten wir zusammen mit dem GIANT-Konsortium in einem Kollektiv von über 249.000 Patienten eine Reihe von neuen Adipositas-Kandidatengenen identifizieren (Nature Genetics, November 2010). Unsere Aufgabe innerhalb des nationalen Netzwerkes ist es die Funktion der identifizierten Gene im Fettgewebe zu charakterisieren (Tews et al. 2010). Dazu werden die entsprechenden Gene in menschliche Fettzellen entweder ausgeschaltet oder überexprimiert, um anschließend die Differenzierungskapazität und den Metabolismus der genetisch modifizierten Fettzelle zu untersuchen. Ein besseres Verständnis für die Funktion der Kandidatengene soll helfen neue medikamentöse Therapien für Adipositas zu entwickeln.

Die Rolle der Deacetylase Sirt1 bei der Funktion der humanen Fettzelle

Ein weiterer großer Themenkomplex befasst sich mit der Fragestellung, ob die Deacetylase Sirt1 ein Zielmolekül für eine medikamentöse Adipositas-therapie bzw. -prävention bzw. für die Prävention von Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen ist. Mit Resveratrol, einem in Weintrauben und Rotwein vorkommenden sekundären Pflanzenstoff, steht bereits ein natürlicher Aktivator von Sirt1 in applizierbarer Form zur Verfügung. Dieses Thema wird im Rahmen eines Margarete von Wrangell-Habilitationsstipendiums für Frau Dr. Fischer-Posovszky bearbeitet.

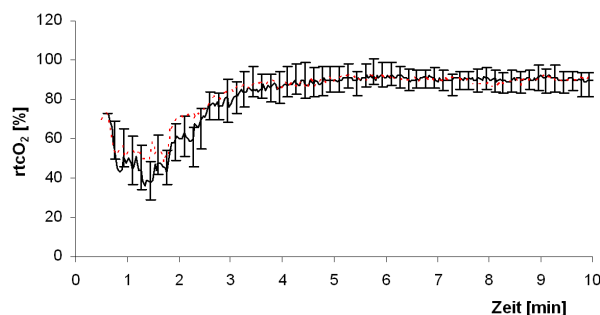
Respiratorische Erkrankungen bei Frühgeborenen – Lungenprotektive Beatmung

Leiter: Prof. Dr. Helmut Hummler

Mitarbeiter: Dr. Hans Fuchs, Dr. Manuel Schmid, Dr. Wolfgang Lindner (Stand 04/2011)

Drittmittel: DFG, Industriemittel

Ein wesentlicher Behandlungsschwerpunkt der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin in Ulm liegt seit vielen Jahren in der Betreuung sehr kleiner und unreifer Frühgeborener. Dementsprechend ist auch der Forschungsschwerpunkt traditionell bei den typischen klinischen Problemen und Erkrankungen dieser kleinsten Patienten angesiedelt, vor allem in den Bereichen der künstlichen Beatmung von Frühgeborenen, der Erstversorgung und Stabilisierung von Früh- und Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt, aber auch in der Ernährung Frühgeborener. Die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Organversagen im Rahmen der klinischen Zusammenarbeit mit dem Bereich Immunologie/Stammzelltransplantation und der Onkologie stimuliert weiterhin das wissenschaftliche Interesse an lungenprotektiven Beatmungsformen.



Messung der Sauerstoffsättigung des Hirngewebes von Frühgeborenen unmittelbar nach der Geburt.

40 Frühgeborene

- Künstliche Beatmung: 32

- Keine Unterstützung der Atmung nötig: 8

Experimentelle Projekte

In den vergangenen Jahren wurden mehrere tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss von permissiver Hyperkapnie auf die Lungenschädigung sowie auf die kardiopulmonale Physiologie sowie den zerebralen Blutfluss durchgeführt. Unterschiedliche Algorithmen bei der Herzdruckmassage im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation sind ein weiterer Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen.

Klinische Studien

Die deutlich verbesserte Überlebensprognose sehr unreifer Frühgeborener ist letztendlich neuen Erkenntnissen aus in präklinisch entwickelten und dann in klinischen Studien überprüften neuen Therapieverfahren zuzuschreiben. Die Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin hat in den letzten Jahren eine multizentrische europäische Studie zur Auswirkung der Inhalation von Stickstoffmonoxid auf das Entstehen einer chronischen Lungenerkrankung bei Frühgeborenen mitorganisiert. (Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X et al. Lancet. 376:346-54). Die neurologische Nachuntersuchung dieser Studienpatienten wird in Zusammenarbeit mit dem hiesigen Sozialpädiatrischen Zentrum (Prof. H. Bode, Dr. A. Struck) durchgeführt. Durch Mitarbeiter unserer Klinik wurde die derzeit weltweit größte Studie zur permissiven Hyperkapnie bei beatmeten Frühgeborenen initiiert, welche von Herrn Prof. Ulrich Thome nach seiner Berufung als Leiter der Neonatologie am Universitätsklinikum aus Leipzig weitergeleitet wird. Weiterhin nehmen wir derzeit an einer multizentrischen randomisierten, doppelblinden Studie

zur Beurteilung der Sicherheit, der Verträglichkeit und der klinischen Ergebnisse von zwei verschiedenen Aminosäurelösungen bei Frühgeborenen teil.

Ein neuer Schwerpunkt in jüngster Zeit ist die Erfassung der Sauerstoffversorgung und Durchblutung des Gehirns bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen. Mit den in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Überlebenschancen sehr kranker oder sehr unreifer Neugeborener rückt die Bedeutung der Lebensqualität, die Gefahr bleibender Schädigungen und die Chance auf gesundes Überleben ohne Beeinträchtigung der Gehirnfunktion immer mehr in den Mittelpunkt. Daher liegt ein aktueller Schwerpunkt unserer klinischen Forschung in der Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Therapien auf die Sauerstoff- und Blutversorgung des Gehirns. Mehrere klinische Projekte beschäftigen sich der Messung der zerebralen Oxygenierung bei der Erstversorgung unmittelbar nach der Geburt, bei beatmeten Frühgeborenen in den ersten 72 Lebensstunden, bei Neugeborenen mit Kreislaufinsuffizienz und Katecholamininfusion, während interventionellen Eingriffen wie z.B. Intubation, bei Frühgeborenen mit Apnoeereignissen und mit offenem Duktus arteriosus. Andere klinische Studien beschäftigen sich mit der Entwicklung von Referenzwerten für die Zahl unreifer Thrombozyten bei Früh- und Neugeborenen.

Übersicht der Drittmittel-Geldgeber

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), einschließlich der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder zur Förderung von Wissenschaft und Forschung an deutschen Hochschulen
- Europäische Union
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg
- Deutsche Krebshilfe
- Else-Kröner-Fresenius Stiftung
- Wilhelm Sander-Stiftung
- Kind-Philipp Stiftung für Leukämieforschung
- Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung
- Landesstiftung Baden-Württemberg
- Stiftung Juvenile Adipositas
- Förderkreis für Tumor- und Leukämiekrankte Kinder Ulm e.V.
- Schickedanz Kinderkrebsstiftung
- Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)
- European Hematology Association (EHA)
- Föderale Wissenschaftspolitik (Belgisches Wissenschaftsministerium)
- McDonald's Kinderhilfe
- Jeffrey Modell Foundation
- Industrie

An der Kinderklinik koordinierte Verbundprojekte

Marie Curie Research Training Network ApopTrain: Cell death—from basic principles to therapeutic application

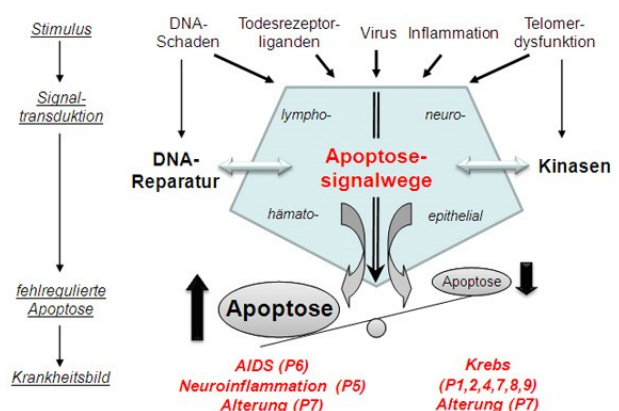
Leiterin: Prof. Dr. Simone Fulda
Geldgeber: Europäische Union (FP6)
Dauer: 2007-2011
Finanzvolumen: 1 Mio € p.a.
Partner: Imperial College London, Institut de cancérologie Gustave-Roussy, Université de Bourgogne, Université de Lausanne, Medizinische Universität, Innsbruck, Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Fondazione Istituto Oncologico del Mediterraneo, Medical Research Council, University of Manchester, Trinity College Dublin, National University of Ireland Galway, University of Debrecen, Apotech, Bayer Schering Pharma AG, EPO GmbH

Störungen in Apoptoseprogrammen sind bei zahlreichen Krankheiten nachgewiesen worden. Zum Beispiel kann eine verminderte Apoptoserate zur Tumorentstehung und Therapieresistenz führen. Ziel des Marie-Curie Research Training Networks „ApopTrain“ ist es, neue Einblicke in die Regulation von Zelltodprozessen zu gewinnen und diese in die Entwicklung von neuen und effektiveren Krebstherapien umzusetzen. Das Forschungsnetz bündelt die interdisziplinäre Expertise von mehr als 15 Partnern aus 9 europäischen Ländern einschließlich Industriebeteiligung. Der Transfer von neuen Erkenntnissen der Grundlagenforschung in innovative Tumorthérapien und deren Vermarktung von Bench-to-Bedside wird durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von akademischen Institutionen und Industrieunternehmen gefördert. Das gemeinsame Forschungsprojekt bildet die Basis für die Ausbildung von 20 Doktoranden bzw. Postdoktoranden. Das Ausbildungskonzept umfasst neben der wissenschaftlichen Arbeit in den einzelnen Arbeitsgruppen zahlreiche Netzwerk-weite Trainingsaktivitäten wie z.B. Summer Schools und Unterricht in Soft Skills. Damit soll dieses Research Training Network sowohl die Entwicklung von neuen diagnostischen Biomarkern und innovativen Therapiestrategien in der Krebsbehandlung vorantreiben als auch die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern fördern.

Klinische Forschergruppe KFO 167: Apoptoseregulation und ihre Störung bei Krankheiten

Sprecher: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Leiterin: Prof. Dr. Simone Fulda
Geldgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
Dauer: 2006-2013
Finanzvolumen: 1,4 Mio € p.a.
Partner: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik für Innere Medizin III, Institut für Rechtsmedizin, Institut für physiologische Chemie, Institut für Molekulare Virologie, Institut für Molekulare Medizin.

Die molekulargenetische und zellbiologische Forschung der letzten Jahrzehnte hat wegweisende neue Erkenntnisse zur Entstehung von Krankheiten erbracht. Die meisten Krankheiten entstehen durch Störungen von intrazellulären Signalwegen, die das Zellwachstum, die Differenzierung oder den programmierten Zelltod regulieren. Apoptose ist die häufigste Form des Zelltods, eine fehlerhafte Regulation von Apoptose kann zu Krankheit führen. So findet man z.B. ein „Zuviel“ an Apoptose bei der HIV-Infektion, bei Gewebeschädigung durch physikalischen oder chemischen Stress oder bei kardiovaskulären Erkrankungen, während ein „Zuwenig“ an Apoptose an der Tumorentstehung und -progression beteiligt ist. Obwohl das Wissen zu Mechanismen des programmierten Zelltods stetig und rasch zunimmt, erfolgt dessen Umsetzung in klinisch relevante therapeutische Konzepte nur langsam. Um dieses Defizit auszugleichen, bündelt der Forschungsverbund Fehlregulation von Apoptose als Ursache für Krankheit klinisch-orientierte Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Apoptose, mit dem Ziel, neue Einblicke in die Pathogenese von Krebserkrankungen, der HIV-Erkrankung und von kardiovaskulären Erkrankungen zu gewinnen und damit die Grundlagen für die Entwicklung von innovativen, wirksameren Therapiestrategien zu schaffen.



Die Rolle von Apoptosesignalwegen bei Krankheiten

Forschungsverbund Tumorstammzellen der Deutschen Krebshilfe

Leiter:	Prof. Dr. Christian Beltinger
Koordinatorin:	Nora Hipp
Geldgeber:	Deutsche Krebshilfe
Dauer:	2005-2011
Finanzvolumen:	1 Mio € p.a.
Partner:	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Heinrich-Pette-Institut Hamburg, Universität Regensburg, Universität Köln, Universitätsklinikum Bonn, Universität Würzburg, Technische Universität München, Institut für Molekulare Medizin der Universität Ulm

Es ist wahrscheinlich, dass Tumorstammzellen in vielen Tumoren existieren. Der Nachweis von Tumorstammzellen in einer Tumorart kann zu einer grundlegenden Änderung in der klinischen Vorgehensweise führen. Es werden nicht mehr, wie bisher, die zahlenmäßig überwiegenden differenzierten Tumorzellen für die Prognose, die initiale Patientenstratifizierung und die Beurteilung des Therapieansprechens, einer minimalen Resterkrankung oder eines Rezidivs ausschlaggebend sein, sondern die Zahl, die Funktionsfähigkeit und das Genexpressionsmuster der wenigen Tumorstammzellen in Primärtumor und Metastasen. Ein Tumor mit Tumorstammzellen wird nur dann erfolgreich therapiert werden können, wenn auch die Tumorstammzellen abgetötet oder differenziert werden. Es verdichten sich die Hinweise, dass die sich langsam teilenden Tumorstammzellen resistent sind gegen konventionelle Chemo- und Strahlentherapie, die bevorzugt sich schnell teilende Zellen trifft. Darüber hinaus exprimieren Tumorstammzellen Transporterproteine, die klinisch eine Chemotherapieresistenz verursachen. Therapien, die auch die TSZ treffen, ohne die Gewebestammzellen zu beeinträchtigen, müssen entwickelt werden.

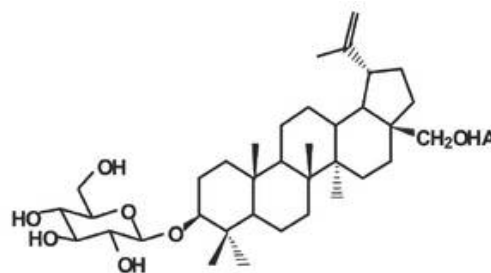
Übergeordnetes Ziel des Verbunds ist der Nachweis und die Charakterisierung von Tumorstammzellen (TSZ) in soliden Tumoren, in welchen TSZ entweder noch nicht beschrieben wurden oder noch unzureichend charakterisiert sind. Zum Erreichen des übergeordneten Ziels werden tumorartübergreifende Methoden zur Anreicherung und Isolierung von TSZ neu- oder fortentwickelt. Die so isolierten TSZ werden charakterisiert. Dabei liegt die Betonung auf gemeinsamen Mechanismen, die für Stammzellen unterschiedlichster Tumoren wesentlich sind. Die Bestimmung der Therapiesensitivität von TSZ ist ein wichtiges klinisches Ziel des Verbunds.

Apoptose als Target in der Tumorthherapie: Präklinische und klinische Evaluation des Betulinsäurederivats BA10 als neues Krebsmittel

Koordinator:	Prof. Dr. Simone Fulda
Geldgeber:	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Dauer:	2007-2011
Finanzvolumen:	1,25 Mio. €
Partner:	Goethe-Universität Frankfurt, BioSolutions Halle GmbH

Unser Verbund vereint industrielle, präklinische und klinische Partner in dem Vorhaben, Betulinsäure (BA) zu einer neuen Klasse von Krebsmedikamenten zu entwickeln, die Apoptose in Krebszellen auslösen und einen breit gefächerten Anwendungsbereich haben.

Das Projekt zielt darauf ab, das Betulinsäure-Derivat BA10 pharmakodynamisch zu optimieren, sein präklinisches Toxizitätsprofil zu evaluieren und es unter "good medical practice" (GMP) Bedingungen einer Phase I klinischen Studie an Patienten mit bösartigen Gehirntumoren zu unterziehen. Interdisziplinärer und branchenübergreifender Wissenstransfer zwischen akademischen und industriellen Partnern fördert Innovation und eine schnelle Überführung der Ergebnisse in eine klinische Anwendung.



Betulinsäure-Derivat BA10

Maligne Gliome gehören zu den verheerensten und tödlichsten Erkrankungen. Die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit Glioblastomen beträgt ab der Diagnose weniger als ein Jahr. Trotz aggressiver Behandlungsprotokolle, die oft erhebliche Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Lebensqualität der Erkrankten mit sich bringen, ist die Resistenz von Glioblastomen gegen derzeit gängige Behandlungsmethoden ein bedeutendes und bisher ungelöstes Problem in der Onkologie. Dies hebt die Grenzen gängiger Krebstherapien hervor und verlangt nach neuen effektiveren Behandlungsstrategien, die die Lebensqualität der Patienten erhöhen.

Betulinsäure (BA) gehört zu einer neuen Klasse von Krebsmedikamenten, die Apoptose auslösen, das intrinsische Todesprogramm einer Zelle. Da Betulinsäure ihre Antitumor-Wirkung auf andere Art und Weise entfaltet als konventionelle Krebsmedikamente, kann sie Resistenzen überkommen.

Entwicklung von Betulinsäure als neuartige Krebstherapie für bösartige Gehirntumore

Koordinator: Prof. Dr. Simone Fulda
Geldgeber: Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD),
Institut National du Cancer (INCa)
Dauer: 2006-2008
Finanzvolumen: 25.000 €
Partner: Prof. Dr. Guido Kroemer (Institut de cancérologie Gustave-Roussy)

Unser Verbundprojekt vereint die Bemühungen eines französischen und eines deutschen Partners, Betulinsäure (BA) als neues Krebsmedikament für Gehirntumore zu entwickeln. Zuvor hatten die Partner Betulinsäure als zytotoxische Substanz entdeckt, die den programmierten Zelltod (Apoptose) in Krebszellen auslöst. Das Projekt zielt darauf ab, 1.) neuartige Moleküle zu identifizieren, die BA-induzierten Zelltod regulieren und 2.) ihre Funktion in Gewebeproben von Patienten und in Tiermodellen zu testen.

Das Projekt führt zu einem Mehrwert gegenüber den von nur einer einzelnen Einrichtung im nationalen Kontext zu erwartenden Forschungsergebnissen, in dem die interdisziplinäre Expertise sowohl in Grundlagenforschung (französischer Partner: Molekular- und Zellbiologie) als auch in angewandter Forschung (deutscher Partner: pädiatrische molekulare Onkologie) miteinander vernetzt werden, um wegbereitende Entdeckungen in eine klinische Anwendung zu überführen ("from bench to bedside"), in dem eine neue Generation von Krebsforschern ausgebildet wird, und in dem die Mobilität junger Wissenschaftler erhöht wird. Das Projekt trägt auch zu einer nachhaltigen Partnerschaft zwischen Krebsforschern aus Frankreich und Deutschland bei, die weit über das Projektende hinweg andauern soll. Daher wird erwartet, dass die Ergebnisse des Projektes der Gesellschaft einen langfristigen Nutzen im Kampf gegen Krebs bringen.

Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren und ADHS

Koordinatoren: Dr. Katharina Widenhorn-Müller, PhD (Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen),
Prof. Dr. med. Harald Bode
Geldgeber: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Dauer: 2009-2011
Finanzvolumen: 190.000 €

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung, kurz AD(H)S, ist durch ein durchgängiges Muster von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität gekennzeichnet, das in einem für den Entwicklungsstand des Betroffenen abnormen Ausmaß situationsübergreifend auftritt. Die Störung beginnt vor dem Alter von 7 Jahren und sollte in mindestens 2 Lebensbereichen, über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten auftreten.

AD(H)S ist eine der häufigsten Störungen im Kindes- und Jugendalter mit einer weltweiten Prävalenzrate von ca. 5%, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen. Es handelt sich um eine komplexe multifaktorielle Störung, die zu großen Anteilen auf neurobiologischen und genetischen Faktoren zu basieren scheint. Betroffene Kinder weisen einen deutlich niedrigeren Schulerfolg auf und zeigen häufig andere komorbide Verhaltensauffälligkeiten.

In der medikamentösen Behandlung der AD(H)S sind Psychostimulanzien die Medikamente der ersten Wahl. Dennoch fällt es Eltern oft schwer, ihr Kind mit dieser Art Dauermedikation zu behandeln, so dass ein hohes Interesse an der Absicherung der Wirksamkeit effektiver und belegbar risikoarmer Therapieformen besteht.

ADHS und LCPUFAs (long-chain polyunsaturated fatty acids)

Seit etwa 20 Jahren wird vermutet, dass ein Mangel an LCPUFAs eine der Ursachen von AD(H)S sein könnte. Eine Supplementierung mit LCPUFAs wäre damit ein risikoarmer Therapieansatz.

LCPUFAs sind essentiell für Struktur und Funktionalität von neuronalen Geweben. Die langkettigen mehrfach ungesättigten Moleküle werden beim Menschen entweder aus den essentiellen Vorläufermolekülen Linolsäure (Omega-6 Serie) und α -Linolensäure (Omega-3 Serie) synthetisiert oder direkt über die Nahrung aufgenommen. Es gibt Hinweise, dass bei einer Untergruppe der AD(H)S-Betroffenen ein veränderter PUFA Metabolismus für die Störung ursächlich sein könnte.

Mit diesem Projekt soll ein Wirksamkeitsnachweis für die Supplementierung mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LCPUFAs) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (AD(H)S) erbracht werden. Im Falle positiver Ergebnisse könnten zusätzliche Diagnoseinstrumente, Behandlungsmöglichkeiten und Präventivmaßnahmen entwickelt werden. Weiterhin soll untersucht werden, ob das Neurotrophin brain-derived neurotrophic factor (BDNF) an der Pathogenese von ADHS ursächlich beteiligt ist.

Fragestellung

1. Hat die Supplementierung mit LCPUFAs einen Einfluss auf Verhalten und Kognition bei Kindern mit AD(H)S? Kommt es durch die Supplementierung mit LCPUFAs zu einer Änderung im Verhalten und einer Verbesserung von Defiziten bei den Exekutivfunktionen (Aufmerksamkeit/ Konzentration, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit)?
2. Wirkt sich die Supplementierung mit LCPUFAs verändernd auf das Fettsäureprofil der Erythrozytenmembranen bei Kindern mit AD(H)S aus? Korrelieren die Veränderungen im Fettsäureprofil mit den Veränderungen bezüglich Kognition und Verhalten?
3. Führt die Supplementierung mit LCPUFAs zu einer Veränderung des peripheren BDNF-Spiegels (brain-derived neurotrophic factor)? Unterscheiden sich Verum- und Placebo-Gruppe nach der Intervention hinsichtlich des BDNF-Spiegels und korrelieren diese Veränderungen mit den Verhaltensänderungen und kognitiven Änderungen?

8-Jahres-Follow-up der Ulmer Geburtskohorte im Rahmen der LARGE-Studie des Kompetenznetzes Adipositas

Koordinator: Prof. Dr. Martin Wabitsch
Geldgeber: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Dauer: 2007-2010
Finanzvolumen: 350.000 €
Partner: Prof. Dr. Brenner, Abtl. Epidemiologie, DKFZ Heidelberg
Prof. Dr. Koletzko, Kinderklinik LMU München
Prof. Dr. Hebebrand, PD Dr. Schimmelmann, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Essen

In dem vorliegenden Projekt sollen anthropometrische Untersuchungen an den Kindern der Ulmer Geburtskohorte (UBCS) durchgeführt werden und kardiovaskuläre Risikofaktoren im Nüchtern-Serum bestimmt werden. Zu dem soll der BMI der Eltern und deren kardiovaskuläres Risikoprofil gemessen werden. Auf der Basis dieser Untersuchungen soll das Clustering der Risikofaktoren bei den Individuen und innerhalb der Familien analysiert werden und der Einfluss von genetischen Faktoren und von Verhaltensfaktoren auf die Gewichtsentwicklung und das kardiovaskuläre Risikoprofil untersucht werden.

Mit Hilfe der vorliegenden perinatalen Daten und der Daten des longitudinalen Verlaufs der Kinder in der UBCS (insbesondere Geburtsgewicht, Gewichtsverlauf, Stillen, Lebensgewohnheiten) sollen Zusammenhangsanalysen mit den Zielvariablen aktueller BMI, aktuelle Hautfaltendicke und aktuelles kardiovaskuläres Risikoprofil durchgeführt werden.

Neben dem Einfluss der perinatalen und frühkindlichen Faktoren auf die Gewichtsentwicklung und das kardiovaskuläre Risikoprofil bei den Kindern soll auch der Einfluss von Polymorphismen in Kandidatengenen auf diese Endpunkte untersucht werden. Solche Kandidatengene sind z.B. Peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG): Pro12Ala; C-681G, Adiponectin, HSD11B1 (encoded 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1), Apolipoprotein A5 (APOA5), IL-6: -174G>C, Glucocorticoid receptor (GR): N363S ; BclI; ER22/23EK, Fatty acid binding protein (FABP2): C A54T, Cyclooxygenase-2 (COX2): -1290A>G; -1195G>A; -765G>C, Cyclooxygenase-1 (COX1): P17L; G230S, PPARG-coactivator (PCG -1A): Gly482Ser; Trp612Met, beta-adrenergic receptor1-3: B1Arg389Gly; B2Arg16Gly; B3Trp64Arg, Ghrelin Receptor (GHSR): Rs509035 G>A; Rs572169 G>A; Rs519384 T>A ; Rs512692 A>T ; Rs863441 G>C, Ghrelin (GHRL): Leu72Met; Arg51Glu; -501 A>C. Die genetischen Polymorphismen sollen auch in der DNA der Eltern für spätere Assoziationsuntersuchungen untersucht werden.

Teilnahme an weiteren Verbundprojekten

Graduiertenschule GSC 270: International Graduate School in Molecular Medicine Ulm

Koordinator:	Prof. Dr. Michael Kühl, Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Geldgeber:	Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder
Dauer:	2007-2012
Beteiligte Kinderklinik:	Prof. Dr. Christian Beltinger, Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Prof. Dr. Simone Fulda, PD Dr. Gudrun Strauß, Prof. Dr. Martin Wabitsch, Dr. Lüder Meyer, Dr. Dorit Fabricius
Finanzvolumen:	1 Mio € p.a.
Partner:	Weitere Einrichtungen der Universität und des Universitätsklinikums Ulm

Graduiertenkolleg GRK 1041: Molecular Diabetology and Endocrinology in Medicine

Koordinator:	Prof. B. Böhm, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Ulm
Geldgeber:	DFG
Dauer:	2004-2013
Projektleiter Kinderklinik:	Prof. Dr. Martin Wabitsch, Dr. rer. nat Fischer-Posovszky
Teilprojekt Kinderklinik:	Regulation of RBP4 in human fat cells and its role for adipose tissue inflammation and insulin resistance
Finanzvolumen Kinderkl.:	30.000 € p.a.
Partner:	Weitere Einrichtungen der Universität und des Universitätsklinikums Ulm

APO-SYS: Apoptosis Systems Biology Applied to Cancer and AIDS—An integrated approach of experimental biology, data mining, mathematical modeling, biostatistics, system engineering and molecular medicine

Koordinator:	Prof. Boris Zhivotovsky, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden
Geldgeber:	Europäische Union (FP7)
Dauer:	2008-2012
Projektleiter Ulm:	Prof. Dr. Simone Fulda
Finanzvolumen Ulm:	420.000 €
Partner:	Karolinska Institute Stockholm, INSERM France, Institut de cancérologie Gustave-Roussy, Centre National de la Recherche Scientifique (France), Institut Curie Paris, University of Rome "Tor Vergata", Vlaams Instituut voor Biotechnologie, University of Lausanne, Danish Cancer Society, Université de Strasbourg, The Weizmann Institute of Science Rehovot, University of Turku, Deutsches Krebsforschungszentrum, European Molecular Biology Laboratory, Tel Aviv University, Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics Dresden, Max Planck Institute for Molecular Genetics Berlin, Institut für Molekulare Biotechnologie Wien, University of Southern Denmark, Royal College of Surgeon in Ireland, Universität Graz, Université de la Méditerranée (alias Aix-Marseille II), Università di Napoli II, Mediceal Oy

Molekulare Mechanismen der Adipositas (NGFN)

Koordinator:	Prof. J. Hebebrand, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Univ. Essen
Geldgeber:	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Dauer:	2005-2013
Projektleiter Ulm:	Prof. Dr. Martin Wabitsch, Dr. rer. nat Fischer-Posovszky
Teilprojekte Ulm:	Funktionelle Charakterisierung von Adipositasgenen in Fettzellen; und Auswirkungen einer Lifestyle Intervention im Zusammenspiel mit genetischen Varianten auf den Gewichtsverlauf in adipösen Kindern und Jugendlichen
Finanzvolumen Ulm:	50.000 € p.a.
Partner:	zahlreiche Partner aus Deutschland (s. www.ngfn.de)

Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle Intervention in Children (URMEL-ICE)

Koordinatorengruppe: Prof. Wabitsch, Dr. Galm, Prof. Spitzer, Prof. Peter, Prof. Weiland, Prof. Steinacker
Geldgeber: Landesstiftung Baden-Württemberg
Dauer: 2005-2008
Finanzvolumen: 320.000 €
Partner: Prof. Dr. J. M. Steinacker (Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin),
Dr. Ch. Galm (Sektion Pädiatrische Kardiologie), Prof. Dr. R. Peter (Institut
für Epidemiologie) und Prof. Dr. M. Spitzer (Transferzentrum für
Neurowissenschaften und Lernen).

Interuniversity Attraction Pole (IAP) 6/18: Signal Transduction in inflammation—from gene to organism

Koordinator: Prof. Jacques Piette, University of Liège, Belgium
Geldgeber: Föderale Wissenschaftspolitik (Belgisches Wissenschaftsministerium)
Dauer: 2007-2011
Projektleiterin Ulm: Prof. Dr. Simone Fulda
Teilprojekt Ulm: Cell death pathways
Finanzvolumen Ulm: 66.000 €
Partner: University of Liège, University of Ghent, Catholic University of Leuven,
Institut Cochin Paris, Institut Pasteur de Lille

EuroNeoStat I (2007-2009) und II (2010-2012): European Information System to Monitor Short and Long Term Outcomes and To Improve Quality of Care and Safety for Very-Low-Birth-Weight Infants)

Koordinator: Prof. Dr. Adolfo Valls-i Soler, Professor of Paediatrics, University of the Basque Country,
Hospital de Cruces, Barakaldo-Bilbao, Bizkaia, Spain
Geldgeber: DG Sanco
Dauer: 2007-2009 und 2010-2012
Projektleiter Ulm: Prof. Dr. Helmut Hummler
Finanzvolumen: ca. 80.000 €

Egyptian Neonatal Network for Training Pediatricians

Koordinator: Prof. Dr. Mohammed Bassiouny, Dept. Of Pediatrics, University of Manoura, Egypt
Geldgeber: Tempus EU
Dauer: 2010-2012
Projektleiter Ulm: Prof. Dr. Helmut Hummler
Finanzvolumen: ca. 30.000 €

Treat Infections in Neonates 2 (TINN 2)

Koordinator: Prof. Dr. Evelyne Jacqz-Aigrain, INSERM, Paris, France
Geldgeber: EU, FP 7
Dauer: 2011-2013
Projektleiter Ulm: Prof. Dr. Helmut Hummler, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Prof. Dr. Julia Stingl, Institut für Pharmakologie und Naturheilkunde
Finanzvolumen: ca. 150.000 €

PID-NET (Primary Immunodeficiency Network)

Koordinator: Prof. Dr. C. Klein, Medizinische Hochschule Hannover
Geldgeber: Bundesministerium für Bildung und Forschung
Dauer: 2008-2011 (Anschlussförderung unter Begutachtung)
Projektleiter Ulm: Dr. K. Schwarz; Dr. M. Hönig
Teilprojekt Ulm: Projekt A2: Genetics of human (severe) combined immunodeficiency (S)CID
Finanzvolumen Ulm: 123.000 €
Partner: Kinderkliniken der Universitätsklinika in Hannover, Freiburg, Dresden, Düsseldorf

Klinische Studien

Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants (PHELBI)

Koordinator: PD Dr. med. Ulrich Thome
Sponsor: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
Dauer: seit 2008

Komorbidität der extremen Adipositas im Jugendalter (KoMo Studie)

Koordinator: Prof. Dr. Martin Wabitsch
Sponsor: Stiftung juvenile Adipositas
Dauer: seit 2008

Diagnose- und Therapie-Richtlinien und zentrales Register von Patienten mit OSTEOPETROSE (OSTEOPETR)

Koordinator: Prof. Dr. Anna Teti (Rom)
Projektleiter Ulm: PD Dr. med. Ansgar Schulz
Sponsor: ERARE-Initiative der EU
Dauer: seit 2007

Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO)

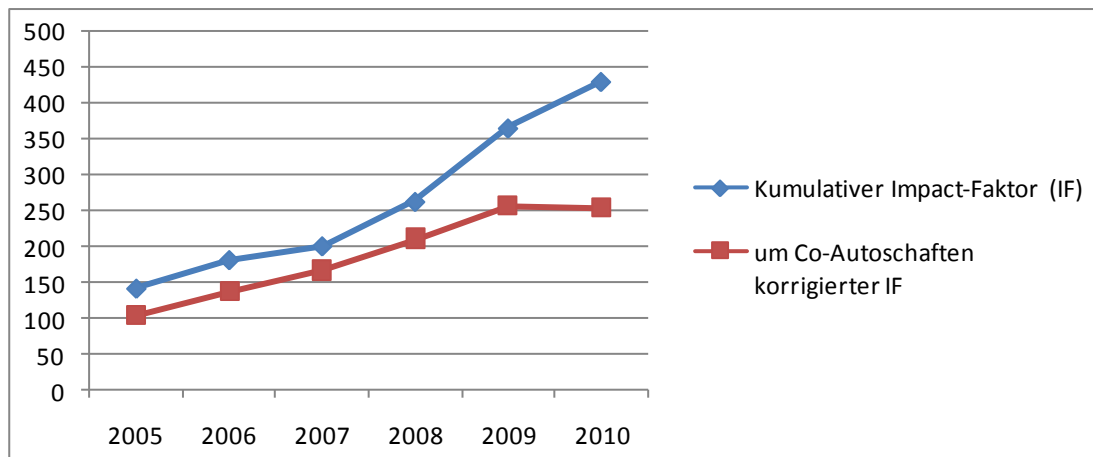
Koordinator: Prof. Jean-Christophe Mercier (Paris)
Projektleiter Ulm: Prof. Dr. Helmut Hummler
Sponsor: INO Therapeutics
Dauer: seit 2005

Radioimmuntherapie zur Konditionierung vor hämatopoietischer Zelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen

Koordinator: PD. Dr. med. Ansgar Schulz
Sponsor: Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm
Dauer: 2003-2007

Publikationen und Impact

Entwicklung des kumulativen Impact-Faktors aller Publikationen der Kinderklinik



Publikationen 2006

1. Bodles, A.M., Varma, V., Yao-Borengasser, A., Phanavanh, B., Peterson, C.A., McGehee, R.E., Jr., Rasouli, N., Wabitsch, M. & Kern, P.A. Pioglitazone induces apoptosis of macrophages in human adipose tissue. **J Lipid Res** 47, 2080-2088 (2006).
2. Buch, T., Polic, B., Clausen, B.E., Weiss, S., Akilli-Ozturk, O., Chang, C.H., Flavell, R., Schulz, A., Jonjic, S., Waisman, A. & Forster, I. MHC class II expression through a hitherto unknown pathway supports T helper cell-dependent immune responses: implications for MHC class II deficiency. **Blood** 107, 1434-1444 (2006).
3. Classen, C.F., Bird, P.I. & Debatin, K.M. Modulation of the granzyme B inhibitor proteinase inhibitor 9 (PI-9) by activation of lymphocytes and monocytes in vitro and by Epstein-Barr virus and bacterial infection. **Clin. Exp. Immunol.** 143, 534-542 (2006).
4. Corbacioglu, S., Honig, M., Lahr, G., Stohr, S., Berry, G., Friedrich, W. & Schulz, A.S. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. **Bone Marrow Transplant.** 38, 547-553 (2006).
5. Corbacioglu, S., Kilic, M., Westhoff, M.A., Reinhardt, D., Fulda, S. & Debatin, K.M. Newly identified c-KIT receptor tyrosine kinase ITD in childhood AML induces ligand-independent growth and is responsive to a synergistic effect of imatinib and rapamycin. **Blood** 108, 3504-3513 (2006).
6. Debatin, K.M. CD95 system counter attack and prognostic impact. **Onkologie** 29, 358-359 (2006).
7. Debatin, K.M. & Fulda, S. *Apoptosis and cancer therapy*, Vol. 1. (Wiley-VCH, Weinheim; 2006).
8. Efferth, T., Gillet, J.P., Sauerbrey, A., Zintl, F., Bertholet, V., de Longueville, F., Remacle, J. & Steinbach, D. Expression profiling of ATP-binding cassette transporters in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Mol. Cancer Ther.** 5, 1986-1994 (2006).
9. Eicken, A., Pensl, U., Sebening, W., Hager, A., Genz, T., Schreiber, C., Lang, D., Kaemmerer, H., Busch, R. & Hess, J. The fate of systemic blood pressure in patients after effectively stented coarctation. **Eur Heart J** 27, 1100-1105 (2006).
10. Enders, A., Fisch, P., Schwarz, K., Duffner, U., Pannicke, U., Nikolopoulos, E., Peters, A., Orlowska-Volk, M., Schindler, D., Friedrich, W., Selle, B., Niemeyer, C. & Ehl, S. A severe form of human combined immunodeficiency due to mutations in DNA ligase IV. **J. Immunol.** 176, 5060-5068 (2006).
11. Fischer-Posovszky, P., Hebestreit, H., Hofmann, A.K., Strauss, G., Moller, P., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. Role of CD95-mediated adipocyte loss in autoimmune lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 91, 1129-1135 (2006).
12. Fuchs, H., von Baum, H., Meth, M., Wellinghausen, N., Lindner, W. & Hummler, H. CNS-manifestation of aspergillosis in an extremely low-birth-weight infant. **Eur. J. Pediatr.** 165, 476-480 (2006).
13. Fulda, S. & Debatin, K.M. Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: a mini-review. **Cancer Detect. Prev.** 30, 217-223 (2006).
14. Fulda, S. & Debatin, K.M. Signal transduction therapy targeting apoptosis pathways in cancers. **Curr. Signal Transduction Ther.** 1, 179-190 (2006).
15. Fulda, S. & Debatin, K.M. Therapeutic Modulation of Apoptosis in Cancer Therapy, in *Apoptosis and Cancer Therapy*. (eds. S. Fulda & K.M. Debatin) 515-535 (Wiley-VCH, Weinheim; 2006).
16. Fulda, S. & Debatin, K.M. Zellbiologie in *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (eds. H. Gadner, G. Gaedicke, C.M. Niemeyer & J. Ritter) 454-471 (Springer, Heidelberg; 2006).
17. Fulda, S. & Debatin, K.M. Targeting inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) for diagnosis and treatment of human diseases. **Recent Pat Anticancer Drug Discov** 1, 81-89 (2006).
18. Fulda, S. & Debatin, K.M. Resveratrol as inhibitor of cell survival signal transduction, in *Resveratrol in Health and Disease*.

(eds. B.B. Aggarwal & S. Shishodia) 105-119 (CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton; 2006).

19. Fulda, S. & Debatin, K.M. 5-Aza-2'-deoxycytidine and IFN-gamma cooperate to sensitize for TRAIL-induced apoptosis by upregulating caspase-8. **Oncogene** 25, 5125-5133 (2006).
20. Fulda, S. & Debatin, K.M. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. **Oncogene** 25, 4798-4811 (2006).
21. Fulda, S., Poremba, C., Berwanger, B., Hacker, S., Eilers, M., Christiansen, H., Hero, B. & Debatin, K.M. Loss of caspase-8 expression does not correlate with MYCN amplification, aggressive disease, or prognosis in neuroblastoma. **Cancer Res.** 66, 10016-10023 (2006).
22. Goellner, S., Steinbach, D., Schenk, T., Gruhn, B., Zintl, F., Ramsay, E. & Saluz, H.P. Childhood acute myelogenous leukaemia: association between PRAME, apoptosis- and MDR-related gene expression. **Eur. J. Cancer** 42, 2807-2814 (2006).
23. Heimpel, H., Schwarz, K., Ebnother, M., Goede, J.S., Heydrich, D., Kamp, T., Plaumann, L., Rath, B., Roessler, J., Schildknecht, O., Schmid, M., Wuillemin, W., Einsiedler, B., Leichtle, R., Tamary, H. & Kohne, E. Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. **Blood** 107, 334-340 (2006).
24. Herber-Jonat, S., Rieger-Fackeldey, E., Hummler, H. & Schulze, A. Adaptive mechanical backup ventilation for preterm infants on respiratory assist modes - a pilot study. **Intensive Care Med** 32, 302-308 (2006).
25. Herber-Jonat, S., Schulze, A., Kribs, A., Roth, B., Lindner, W. & Pohlandt, F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). **Am. J. Obstet. Gynecol.** 195, 16-22 (2006).
26. Honig, M. & Schwarz, K. Omenn syndrome: a lack of tolerance on the background of deficient lymphocyte development and maturation. **Curr. Opin. Rheumatol.** 18, 383-388 (2006).
27. Hönig, M. & Schwarz, K. Schwerer kombinierter Immundefekt mit Nachweis von B-Zellen (T[-] B[+]SCID). **Allergologie** 29, 6 (2006).
28. Hummler, H.D., Engelmann, A., Pohlandt, F. & Franz, A.R. Volume-controlled intermittent mandatory ventilation in preterm infants with hypoxemic episodes. **Intensive Care Med** 32, 577-584 (2006).
29. Hummler, H.D., Engelmann, A., Pohlandt, F., Hogel, J. & Franz, A.R. Decreased accuracy of pulse oximetry measurements during low perfusion caused by sepsis: Is the perfusion index of any value? **Intensive Care Med** 32, 1428-1431 (2006).
30. Hummler, H.D., Poets, C., Vochem, M., Hentschel, R. & Linderkamp, O. [Mortality and morbidity of very premature infants in Baden-Württemberg depending on hospital size. Is the current degree of regionalization adequate?]. **Z Geburtshilfe Neonatol** 210, 6-11 (2006).
31. Hummler, H.D., Sander, E. & Schmid, S. [Data collection for quality assurance in neonatology: how do physicians compare to documentation specialists?]. **Z Geburtshilfe Neonatol** 210, 67-75 (2006).
32. Johansson, L.E., Hoffstedt, J., Parikh, H., Carlsson, E., Wabitsch, M., Bondeson, A.G., Hedenbro, J., Tornqvist, H., Groop, L. & Ridderstrale, M. Variation in the adiponutrin gene influences its expression and associates with obesity. **Diabetes** 55, 826-833 (2006).
33. Kaechele, V., Wabitsch, M., Thiere, D., Kessler, A.L., Haenle, M.M., Mayer, H. & Kratzer, W. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 42, 66-70 (2006).
34. Karges, B., Durinovic-Bello, I., Heinze, E., Debatin, K.M., Boehm, B. & Karges, W. Immunological mechanisms associated with long-term remission of human type 1 diabetes. **Diabetes. Metab. Res. Rev.** 22, 184-189 (2006).
35. Karges, B., Muehe, R., Riegger, I., Moritz, M., Heinze, E., Debatin, K.M., Wabitsch, M. & Karges, W. Injection of acidic or neutral insulin and pain: a single-center, prospective, controlled, noninterventive study in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. **Clin. Ther.** 28, 2094-2101 (2006).
36. Kim, R.J., Wilson, C.G., Wabitsch, M., Lazar, M.A. & Stepan, C.M. HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. **Obesity** (Silver Spring). 14:994-1002 (2006).
37. Meyer, L.H., Karawajew, L., Schrappe, M., Ludwig, W.D., Debatin, K.M. & Stahnke, K. Cytochrome c-related caspase-3 activation determines treatment response and relapse in childhood precursor B-cell ALL. **Blood** 107, 4524-4531 (2006).
38. Mihatsch, W.A., Hoegel, J. & Pohlandt, F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. **Acta Paediatr.** 95, 843-848 (2006).
39. Nething K, Stroth S, Wabitsch M, Galm C, Rapp K, Brandstetter S, Berg S, Kresz A, Wartha O & JM, S. Primärprävention von Folgeerkrankungen des Übergewichts bei Kindern und Jugendlichen. **Deut Z Sportmed** 57, 42-45 (2006).
40. Pauly, E., Fritzsche, B., Dechant, M., Fellenberg, J., Scheuerpflug, C.G. & Debatin, K.M. Analysis of the CD95 ligand gene in 20 children with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). **Blood** 108, 3622-3623; author reply 3623 (2006).
41. Pohlandt, F. Glutamate in current paediatric amino acid solutions is not toxic. **Acta Paediatr.** 95, 918-921 (2006).
42. Reinehr, T., de Sousa, G. & Wabitsch, M. Changes of cardiovascular risk factors in obese children effects of inpatient and outpatient interventions. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 43, 506-511 (2006).
43. Reinehr, T., de Sousa, G. & Wabitsch, M. Relationships of IGF-I and androgens to skeletal maturation in obese children and adolescents. **J Pediatr Endocrinol Metab** 19, 1133-1140 (2006).
44. Riepe, F.G., Finkeldei, J., de Sanctis, L., Einaudi, S., Testa, A., Karges, B., Peter, M., Viemann, M., Grotzinger, J., Sippell, W.G., Fejes-Toth, G. & Krone, N. Elucidating the underlying molecular pathogenesis of NR3C2 mutants causing autosomal

dominant pseudohypoadosteronism type 1. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 91, 4552-4561 (2006).

45. Siegfried, W., Kromeyer-Hauschild, K., Zabel, G., Siegfried, A., Wabitsch, M. & Holl, R.W. [Long-term inpatient treatment of extreme juvenile obesity: an 18-month catamnestic study]. **MMW Fortschr Med.** 148:39-41 (2006).
46. Thome, U.H., Bischoff, A., Maier, L., Pohlandt, F. & Trotter, A. Amiloride-sensitive nasal potential difference is not changed by estradiol and progesterone replacement but relates to BPD or death in a randomized trial on preterm infants. **Pediatr. Res.** 60, 619-623 (2006).
47. Thome, U.H., Carroll, W., Wu, T.J., Johnson, R.B., Roane, C., Young, D. & Carlo, W.A. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO₂ targets during the first seven days of life. **Biol. Neonate** 90, 218-225 (2006).
48. Trotter, A., Ebsen, M., Kiossis, E., Meggle, S., Kueppers, E., Beyer, C., Pohlandt, F., Maier, L. & Thome, U.H. Prenatal estrogen and progesterone deprivation impairs alveolar formation and fluid clearance in newborn piglets. **Pediatr. Res.** 60, 60-64 (2006).
49. Wabitsch, M. [Obesity in children and adolescents: current recommendations for prevention and treatment]. **Internist (Berl)** 47, 130-140 (2006).
50. Wabitsch, M. Adipositas - Referenzbereiche für Leptin und Adiponektin - Kampagnen gegen die Diskriminierung der Betroffenen. **Pädiatrische Praxis.** 68:428-430 (2006).
51. Wenger, T., Mattern, J., Penzel, R., Gassler, N., Haas, T.L., Sprick, M.R., Walczak, H., Krammer, P.H., Debatin, K.M. & Herr, I. Specific resistance upon lentiviral TRAIL transfer by intracellular retention of TRAIL receptors. **Cell Death Differ.** 13, 1740-1751 (2006).
52. Zhang, C., Beckermann, B., Kallifatidis, G., Liu, Z., Rittgen, W., Edler, L., Buchler, P., Debatin, K.M., Buchler, M.W., Friess, H. & Herr, I. Corticosteroids induce chemotherapy resistance in the majority of tumour cells from bone, brain, breast, cervix, melanoma and neuroblastoma. **Int. J. Oncol.** 29, 1295-1301 (2006).
53. Zhang, C., Kolb, A., Buchler, P., Cato, A.C., Mattern, J., Rittgen, W., Edler, L., Debatin, K.M., Buchler, M.W., Friess, H. & Herr, I. Corticosteroid co-treatment induces resistance to chemotherapy in surgical resections, xenografts and established cell lines of pancreatic cancer. **BMC Cancer** 6, 61 (2006).
54. Zhang, C., Marme, A., Wenger, T., Gutwein, P., Edler, L., Rittgen, W., Debatin, K.M., Altevogt, P., Mattern, J. & Herr, I. Glucocorticoid-mediated inhibition of chemotherapy in ovarian carcinomas. **Int. J. Oncol.** 28, 551-558 (2006).
55. Zhang, C., Mattern, J., Haferkamp, A., Pfizenmaier, J., Hohenfellner, M., Rittgen, W., Edler, L., Debatin, K.M., Groene, E. & Herr, I. Corticosteroid-induced chemotherapy resistance in urological cancers. **Cancer Biol. Ther.** 5, 59-64 (2006).

Publikationen 2007

56. Azoitei, N., Brey, A., Busch, T., Fulda, S., Adler, G. & Seufferlein, T. Thirty-eight-negative kinase 1 (TNK1) facilitates TNF α -induced apoptosis by blocking NF- κ B activation. **Oncogene** 26, 6536-6545 (2007).
57. Booth, C., Hershfield, M., Notarangelo, L., Buckley, R., Hoenig, M., Mahlaoui, N., Cavazzana-Calvo, M., Aiuti, A. & Gaspar, H.B. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). **Clin. Immunol.** 123, 139-147 (2007).
58. Bour, S., Daviaud, D., Gres, S., Lefort, C., Prevot, D., Zorzano, A., Wabitsch, M., Saulnier-Blache, J.S., Valet, P. & Carpenne, C. Adipogenesis-related increase of semicarbazide-sensitive amine oxidase and monoamine oxidase in human adipocytes. **Biochimie** 89, 916-925 (2007).
59. Brambilla, P., Lissau, I., Flodmark, C.E., Moreno, L.A., Widhalm, K., Wabitsch, M. & Pietrobelli, A. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. **Int J Obes (Lond)** 31, 591-600 (2007).
60. Cario, H., Janka-Schaub, G., Janssen, G., Jarisch, A., Strauss, G. & Kohne, E. Recent developments in iron chelation therapy. **Klin. Padiatr.** 219, 158-165 (2007).
61. Debatin, K.M. Chronic lymphocytic leukemia: keeping cell death at bay. **Cell** 129, 853-855 (2007).
62. Denzer, C., Weibel, A., Muche, R., Karges, B., Sorgo, W. & Wabitsch, M. Pubertal development in obese children and adolescents. **Int J Obes (Lond)** 31, 1509-1519 (2007).
63. Fegert, J.M., Bode, H., Hach, I., Hargarter, L. & Müller, W.E. Behandlung mit Methylphenidat im Kindesalter. **Monatsschrift Kinderheilkunde** 155, 747-752 (2007).
64. Fischer-Posovszky, P., Kukulus, V., Zulet, M.A., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. Conjugated linoleic acids promote human fat cell apoptosis. **Horm. Metab. Res.** 39, 186-191 (2007).
65. Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M. & Hochberg, Z. Endocrinology of adipose tissue - an update. **Horm. Metab. Res.** 39, 314-321 (2007).
66. Friedel, S., Reichwald, K., Scherag, A., Brumm, H., Wermter, A.K., Fries, H.R., Koberwitz, K., Wabitsch, M., Meitinger, T., Platzer, M., Biebermann, H., Hinney, A. & Hebebrand, J. Mutation screen and association studies in the diacylglycerol O-acyltransferase homolog 2 gene (DGAT2), a positional candidate gene for early onset obesity on chromosome 11q13. **BMC Genet** 8, 17 (2007).
67. Friedrich, W., Honig, M. & Muller, S.M. Long-term follow-up in patients with severe combined immunodeficiency treated by bone marrow transplantation. **Immunol Res** 38, 165-173 (2007).
68. Friesen, C., Glatting, G., Koop, B., Schwarz, K., Morgenstern, A., Apostolidis, C., Debatin, K.M. & Reske, S.N. Breaking chemoresistance and radioresistance with [213Bi]anti-CD45 antibodies in leukemia cells. **Cancer Res.** 67, 1950-1958 (2007).

69. Fulda, S. & Debatin, K.M. Modulation of TRAIL signaling for cancer therapy, in *Apoptosis, senescence and cancer*, Edn. 2. (ed. D.A. Gewirtz) 579-593 (Humana, Totowa, N.J.; 2007).
70. Giagkousiklidis, S., Vellanki, S.H., Debatin, K.M. & Fulda, S. Sensitization of pancreatic carcinoma cells for gamma-irradiation-induced apoptosis by XIAP inhibition. **Oncogene** 26, 7006-7016 (2007).
71. Haq, I.J., Steinberg, L.J., Hoenig, M., van der Burg, M., Villa, A., Cant, A.J., Middleton, P.G. & Gennery, A.R. GvHD-associated cytokine polymorphisms do not associate with Omenn syndrome rather than T-B- SCID in patients with defects in RAG genes. **Clin. Immunol.** 124, 165-169 (2007).
72. Hatina, J., Schulz, W.A., Fischer, J., Wahl, J., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Tumorstammzellen - ein neues Konzept in der Tumorbologie. **Dtsch. Med. Wochenschr.** 132, 17-20 (2007).
73. Heimpel, H., Kohne, E., Schrod, L., Schwarz, K. & Wickramasinghe, S. A new type of transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anemia. **Haematologica** 92, 1427-1428 (2007).
74. Honig, M., Albert, M.H., Schulz, A., Sparber-Sauer, M., Schutz, C., Belohradsky, B., Gungor, T., Rojewski, M.T., Bode, H., Pannicke, U., Lippold, D., Schwarz, K., Debatin, K.M., Hershfield, M.S. & Friedrich, W. Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. **Blood** 109, 3595-3602 (2007).
75. Jarmy, G., Wei, J., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Apoptosis-inducing cellular vehicles for cancer gene therapy: endothelial and neural progenitors, in *Apoptosis, cell signaling, and human diseases: Molecular mechanisms*, Vol. 1. (ed. R.K. Srivastava) 279-303 (Humana Press, Totowa, N. J.; 2007).
76. Ji, P., Baumer, N., Yin, T., Diederichs, S., Zhang, F., Beger, C., Welte, K., Fulda, S., Berdel, W.E., Serve, H. & Muller-Tidow, C. DNA damage response involves modulation of Ku70 and Rb functions by cyclin A1 in leukemia cells. **Int. J. Cancer** 121, 706-713 (2007).
77. Karges, B., Bergmann, C., Scholl, K., Heinze, E., Rasche, F.M., Zerres, K., Debatin, K.M., Wabitsch, M. & Karges, W. Digenic inheritance of hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta with maturity-onset diabetes of the young, polycystic thyroid, and urogenital malformations. **Diabetes Care** 30, 1613-1614 (2007).
78. Karges, B., Mucbe, R., Knerr, I., Ertelt, W., Wiesel, T., Hub, R., Neu, A., Klinghammer, A., Aufschild, J., Rapp, A., Schirbel, A., Boehm, B.O., Debatin, K.M., Heinze, E. & Karges, W. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 92, 1647-1652 (2007).
79. Kilic, M., Kasperczyk, H., Fulda, S. & Debatin, K.M. Role of hypoxia inducible factor-1 alpha in modulation of apoptosis resistance. **Oncogene** 26, 2027-2038 (2007).
80. Kohne, E. 50 years Kleihauer-Betke test. **Klin. Padiatr.** 219, 252-253 (2007).
81. La Ferla-Bruhl, K., Westhoff, M.A., Karl, S., Kasperczyk, H., Zwacka, R.M., Debatin, K.M. & Fulda, S. NF-kappaB-independent sensitization of glioblastoma cells for TRAIL-induced apoptosis by proteasome inhibition. **Oncogene** 26, 571-582 (2007).
82. Lahr, G., Brintrup, J., Over, S., Feurle, G.E., Debatin, K.M. & Kohne, E. Codon 104(-G), a dominant beta0-thalassemia-like phenotype in a German Caucasian family is associated with mild chronic hemolytic anemia but influenced in severity by co-inherited genetic factors. **Haematologica** 92, 1264-1265 (2007).
83. Lindner, W. & Pohlandt, F. Oxygenation and ventilation in spontaneously breathing very preterm infants with nasopharyngeal CPAP in the delivery room. **Acta Paediatr.** 96, 17-22 (2007).
84. Modell, B., Darlison, M., Birgens, H., Cario, H., Faustino, P., Giordano, P.C., Gulbis, B., Hopmeier, P., Lena-Russo, D., Romao, L. & Theodorsson, E. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. **Scand J Clin Lab Invest** 67, 39-69 (2007).
85. Moss, A., Wabitsch, M., Kromeyer-Hauschild, K., Reinehr, T. & Kurth, B.M. [Prevalence of overweight and adiposity in German school children]. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.** 50:1424-1431 (2007).
86. Opel, D., Poremba, C., Simon, T., Debatin, K.M. & Fulda, S. Activation of Akt predicts poor outcome in neuroblastoma. **Cancer Res.** 67, 735-745 (2007).
87. Rives, S., Pahl, H.L., Florensa, L., Bellosillo, B., Neusuess, A., Estella, J., Debatin, K.M., Kohne, E., Schwarz, K. & Cario, H. Molecular genetic analyses in familial and sporadic congenital primary erythrocytosis. **Haematologica** 92, 674-677 (2007).
88. Rohrer, T., Stierkorb, E., Heger, S., Karges, B., Raile, K., Schwab, K.O. & Holl, R.W. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. **Eur J Endocrinol** 157, 647-653 (2007).
89. Schreiber, C., Horer, J., Vogt, M., Fratz, S., Kunze, M., Galm, C., Eicken, A. & Lange, R. A new treatment option for pulmonary valvar insufficiency: first experiences with implantation of a self-expanding stented valve without use of cardiopulmonary bypass. **Eur J Cardiothorac Surg** 31, 26-30 (2007).
90. Schuetz, C., Barbi, G., Barth, T.F., Hoenig, M., Schulz, A., Moeller, P., Smeets, D., de Greef, J.C., van der Maarel, S.M., Vogel, W., Debatin, K.M. & Friedrich, W. ICF syndrome: high variability of the chromosomal phenotype and association with classical Hodgkin lymphoma. **Am J Med Genet A** 143A, 2052-2057 (2007).
91. Schuetz, C., Hoenig, M., Schulz, A., Lee-Kirsch, M.A., Roesler, J., Friedrich, W. & von Bernuth, H. Successful unrelated bone marrow transplantation in a child with chronic granulomatous disease complicated by pulmonary and cerebral granuloma formation. **Eur. J. Pediatr.** 166, 785-788 (2007).
92. Speckmann, C., Wintergerst, U., Rohr, J., Hönig, M. & Ehl, S. Adenosindesaminase (ADA)-und Purinnukleosidphosphorylase

(PNP)-Defizienz. **Allergologie** 30, 5 (2007).

93. Steinbach, D. & Legrand, O. ABC transporters and drug resistance in leukemia: was P-gp nothing but the first head of the Hydra? **Leukemia** 21, 1172-1176 (2007).
94. Strauss, G., Osen, W., Knappe, I., Jacobsen, E.M., Muller, S.M. & Debatin, K.M. Membrane-bound CD95 ligand expressed on human antigen-presenting cells prevents alloantigen-specific T cell response without impairment of viral and third-party T cell immunity. **Cell Death Differ.** 14, 480-488 (2007).
95. Strunz, K., Schmitz, B., Boll, D., Bode, H. & Terinde, R. [Clinical impact of fetal MRI in addition to ultrasonography in brain anomalies—three case reports]. **Ultraschall Med** 28, 416-420 (2007).
96. Unger, M.M., Wahl, J., Ushmorov, A., Buechele, B., Simmet, T., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Enriching suicide gene bearing tumor cells for an increased bystander effect. **Cancer Gene Ther.** 14, 30-38 (2007).
97. Vogler, M., Durr, K., Jovanovic, M., Debatin, K.M. & Fulda, S. Regulation of TRAIL-induced apoptosis by XIAP in pancreatic carcinoma cells. **Oncogene** 26, 248-257 (2007).
98. Wabitsch, M., Lahr, G., Van de Bunt, M., Marchant, C., Lindner, M., von Puttkamer, J., Fenneberg, A., Debatin, K.M., Klein, R., Ellard, S., Clark, A. & Gloyn, A.L. Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. **Diabet. Med.** 24, 1393-1399 (2007).
99. Wabitsch, M. Epidemiologie der Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. **Adipositas**. 1:25-28 (2007).
100. Wabitsch, M. [Therapy with recombinant growth hormone]. **MMW Fortschr Med.** 149:41-43 (2007).
101. Wei, J., Jarman, G., Genuneit, J., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Human blood late outgrowth endothelial cells for gene therapy of cancer: determinants of efficacy. **Gene Ther.** 14, 344-356 (2007).
102. Wei, J., Wahl, J., Knauss, H., Zeller, S., Jarman, G., Fitze, G., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Cytosine deaminase/5-fluorocytosine gene therapy and Apo2L/TRAIL cooperate to kill TRAIL-resistant tumor cells. **Cancer Gene Ther.** 14, 640-651 (2007).
103. Wei, J., Wahl, J., Nakamura, T., Stiller, D., Mertens, T., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Targeted release of oncolytic measles virus by blood outgrowth endothelial cells in situ inhibits orthotopic gliomas. **Gene Ther.** 14, 1573-1586 (2007).
104. Wei, J., Zhou, S., Bachem, M.G., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Infiltration of blood outgrowth endothelial cells into tumor spheroids: role of matrix metalloproteinases and irradiation. **Anticancer Res.** 27, 1415-1421 (2007).
105. Wenger, T., Mattern, J., Haas, T.L., Sprick, M.R., Walczak, H., Debatin, K.M., Buchler, M.W. & Herr, I. Apoptosis mediated by lentiviral TRAIL transfer involves transduction-dependent and -independent effects. **Cancer Gene Ther.** 14, 316-326 (2007).
106. Zhang, C., Wenger, T., Mattern, J., Ilea, S., Frey, C., Gutwein, P., Altevoigt, P., Bodenmuller, W., Gassler, N., Schnabel, P.A., Dienemann, H., Marme, A., Hohenfellner, M., Haferkamp, A., Pfitzenmaier, J., Grone, H.J., Kolb, A., Buchler, P., Buchler, M., Friess, H., Rittgen, W., Edler, L., Debatin, K.M., Krammer, P.H., Rutz, H.P. & Herr, I. Clinical and mechanistic aspects of glucocorticoid-induced chemotherapy resistance in the majority of solid tumors. **Cancer Biol. Ther.** 6, 278-287 (2007).

Publikationen 2008

107. Buck Louis, G.M., Gray, L.E., Marcus, M. Jr., Ojeda, S.R., Pescovitz, O.H., Witchel, S.F., Sippell, W., Abbott, D.H., Soto, A., Tyl, R.W., Bourguignon, J.P., Skakkebaek, N.E., Swan, S.H., Golub, M.S., Wabitsch, M., Toppari, J. & Euling, S.Y. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. **Pediatrics**. 121 Suppl 3:S192-207 (2008).
108. Cario, H., Schwarz, K., Herter, J.M., Komrska, V., McMullin, M.F., Minkov, M., Niemeyer, C., Pospisilova, D., Reinhard, H., Debatin, K.M. & Pahl, H.L. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. **Br. J. Haematol.** 142, 622-626 (2008).
109. Dawczynski, K., Steinbach, D., Wittig, S., Pfaffendorf, N., Kauf, E. & Zintl, F. Expression of components of the IGF axis in childhood acute myelogenous leukemia. **Pediatr. Blood Cancer** 50, 24-28 (2008).
110. Debatin, K.M., Wei, J. & Beltinger, C. Endothelial progenitor cells for cancer gene therapy. **Gene Ther.** 15, 780-786 (2008).
111. Dechant, M.J., Scheuerpflug, C.G., Pauly, E., van der Werff Ten Bosch, J., Debatin, K.M. & Fellenberg, J. Screening, identification, and functional analysis of three novel missense mutations in the TRADD gene in children with ALL and ALPS. **Pediatr. Blood Cancer** 51, 616-620 (2008).
112. Ehrhardt, H., Hacker, S., Wittmann, S., Maurer, M., Borkhardt, A., Toloczko, A., Debatin, K.M., Fulda, S. & Jeremias, I. Cytotoxic drug-induced, p53-mediated upregulation of caspase-8 in tumor cells. **Oncogene** 27, 783-793 (2008).
113. Erdos, M., Garami, M., Rakoczi, E., Zalatnai, A., Steinbach, D., Baumann, U., Kropshofer, G., Toth, B. & Marodi, L. Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature. **Clin. Immunol.** 129, 455-461 (2008).
114. Fischer-Posovszky, P., Kukulus, V. & Wabitsch, M. [Conjugated linoleic acids (CLA) and their relevance in the reduction of body fat. A critical review of the currently available data]. **MMW Fortschr Med.** 149 Suppl 4:128-131 (2008).
115. Fischer-Posovszky, P., Newell, F.S., Wabitsch, M., Tornqvist, H.E. Human SGBS cells - a unique tool for studies of human fat cell biology. **Obesity Facts**. 1:184-189 (2008).
116. Friesen, C., Lubatschowski, A., Glatting, G., Debatin, K.M. & Reske, S.N. Activation of intrinsic apoptotic pathway by Re-188 irradiation and paclitaxel in coronary artery smooth muscle cells. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 52, 289-295 (2008).
117. Friesen, C., Uhl, M., Pannicke, U., Schwarz, K., Miltner, E. & Debatin, K.M. DNA-ligase IV and DNA-protein kinase play a critical role in deficient caspases activation in apoptosis-resistant cancer cells by using doxorubicin. **Mol Biol Cell** 19, 3283-

3289 (2008).

118. Fulda, S. Bypassing Cancer Resistance by Antagonizing Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs). **Curr. Signal Transduction Ther.** 3, 168-173 (2008).
119. Fulda, S. Betulinic Acid for cancer treatment and prevention. **Int J Mol Sci** 9, 1096-1107 (2008).
120. Fulda, S. Modulation of TRAIL-induced apoptosis by HDAC inhibitors. **Curr. Cancer Drug Targets** 8, 132-140 (2008).
121. Fulda, S. Targeting apoptosis resistance in rhabdomyosarcoma. **Curr. Cancer Drug Targets** 8, 536-544 (2008).
122. Gambineri, E., Perroni, L., Passerini, L., Bianchi, L., Doglioni, C., Meschi, F., Bonfanti, R., Sznajer, Y., Tommasini, A., Lawitschka, A., Junker, A., Dunstheimer, D., Heidemann, P.H., Cazzola, G., Cipolli, M., Friedrich, W., Janic, D., Azzi, N., Richmond, E., Vignola, S., Barabino, A., Chiumello, G., Azzari, C., Roncarolo, M.G. & Bacchetta, R. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. **J Allergy Clin Immunol** 122, 1105-1112 e1101 (2008).
123. Gatz, S.A., Keimling, M., Baumann, C., Dork, T., Debatin, K.M., Fulda, S. & Wiesmuller, L. Resveratrol modulates DNA double-strand break repair pathways in an ATM/ATR-p53- and -Nbs1-dependent manner. **Carcinogenesis** 29, 519-527 (2008).
124. Gatz, S.A. & Wiesmuller, L. Take a break--resveratrol in action on DNA. **Carcinogenesis** 29, 321-332 (2008).
125. Group, E.C.W. Genetic aspects of female reproduction. **Hum Reprod Update** 14, 293-307 (2008).
126. Gruhn, B., Taub, J.W., Ge, Y., Beck, J.F., Zell, R., Hafer, R., Hermann, F.H., Debatin, K.M. & Steinbach, D. Prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia, association with birth weight and hyperdiploidy. **Leukemia** 22, 1692-1697 (2008).
127. Horenburg, S., Fischer-Posovszky, P., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. Influence of sex hormones on adiponectin expression in human adipocytes. **Horm. Metab. Res.** 40, 779-786 (2008).
128. Iwata, T., Kuwajima, M., Sukeno, A., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Wabitsch, M., Mizusawa, N., Itakura, M. & Yoshimoto, K. YKL-40 is involved in remodeling extracellular matrix of adipose tissue by inhibiting activity of matrix metalloproteinase-1. **Biochem Biophys Res Commun.** 2009 Oct 23;388(3):511-6.
129. l'Allemand, D., Wiegand, S., Reinehr, T., Muller, J., Wabitsch, M., Widhalm, K. & Holl, R. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. **Obesity (Silver Spring)** 16, 1672-1679 (2008).
130. Kappe, T., Papp, J., Rozsasi, A., Leiacker, R., Rettinger, G. & Keck, T. Nasal conditioning after endonasal surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Am. J. Rhinol.** 22, 89-94 (2008).
131. Karges, B., Mucho, R., Moritz, M., Riegger, I., Debatin, K.M., Heinze, E., Wabitsch, M. & Karges, W. Low discomfort and pain associated with intensified insulin therapy in children and adolescents. **Diabetes Res. Clin. Pract.** 80, 96-101 (2008).
132. Kasperczyk, H., Baumann, B., Debatin, K.M. & Fulda, S. Characterization of sonic hedgehog as a novel NF-kappaB target gene that promotes NF-kappaB-mediated apoptosis resistance and tumor growth in vivo. **FASEB J.** 23, 21-33 (2009).
133. Kintscher, U., Hartge, M., Hess, K., Foryst-Ludwig, A., Clemenz, M., Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P., Barth, T.F., Dragun, D., Skurk, T., Hauner, H., Bluher, M., Unger, T., Wolf, A.M., Knippschild, U., Hombach, V. & Marx, N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** 28, 1304-1310 (2008).
134. Mauer, U.M., King'ori, C., Hummler, H. & Kunz, U. Surgery without assistance in newborns and infants with hydrocephalus and neural tube defects. **Pediatr Neurosurg** 44, 199-203 (2008).
135. Meyer, L.H., Queudeville, M., Eckhoff, S.M., Creutzig, U., Reinhardt, D., Karawajew, L., Ludwig, W.D., Stahnke, K. & Debatin, K.M. Intact apoptosis signaling in myeloid leukemia cells determines treatment outcome in childhood AML. **Blood** 111, 2899-2903 (2008).
136. Nagel, G., Rapp, K., Wabitsch, M., Buchele, G., Kroke, A., Zollner, I., Weiland, S.K. & Koenig, W. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. **Clin. Chem.** 54, 317-325 (2008).
137. Opel, D., Westhoff, M.A., Bender, A., Braun, V., Debatin, K.M. & Fulda, S. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition broadly sensitizes glioblastoma cells to death receptor- and drug-induced apoptosis. **Cancer Res.** 68, 6271-6280 (2008).
138. Ozsahin, H., Cavazzana-Calvo, M., Notarangelo, L.D., Schulz, A., Thrasher, A.J., Mazzolari, E., Slatter, M.A., Le Deist, F., Blanche, S., Veys, P., Fasth, A., Bredius, R., Sedlacek, P., Wulffraat, N., Ortega, J., Heilmann, C., O'Meara, A., Wachowiak, J., Kalwak, K., Matthes-Martin, S., Gungor, T., Ikinciogullari, A., Landais, P., Cant, A.J., Friedrich, W. & Fischer, A. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Blood** 111, 439-445 (2008).
139. Papp, J., Leiacker, R., Keck, T., Rozsasi, A. & Kappe, T. Nasal-air conditioning in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.** 134, 931-935 (2008).
140. Porter, J., Galanello, R., Saglio, G., Neufeld, E.J., Vichinsky, E., Cappellini, M.D., Olivieri, N., Piga, A., Cunningham, M.J., Soulieres, D., Gattermann, N., Tchernia, G., Maertens, J., Giardina, P., Kwiatkowski, J., Quarta, G., Jeng, M., Forni, G.L., Stadler, M., Cario, H., Debusscher, L., Della Porta, M., Cazzola, M., Greenberg, P., Alimena, G., Rabault, B., Gathmann, I., Ford, J.M., Alberti, D. & Rose, C. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferiasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. **Eur J Haematol** 80, 168-176 (2008).

141. Reinehr, T., Wabitsch, M., Kleber, M., de Sousa, G., Denzer, C. & Toschke, A.M. Parental diabetes, pubertal stage, and extreme obesity are the main risk factors for prediabetes in children and adolescents: a simple risk score to identify children at risk for prediabetes. **Pediatr Diabetes** 2008. 10:395-400 (2008).
142. Reinehr, T., Holl, R. & Wabitsch, M. The German Working Group of Obesity in Childhood and Adolescence (AGA): Improving the Quality of Care for Overweight and Obese Children in Germany. **Obesity Facts**. 1/08:0 (2008).
143. Rudy, A., Lopez-Anton, N., Barth, N., Pettit, G.R., Dirsch, V.M., Schulze-Osthoff, K., Rehm, M., Prehn, J.H., Vogler, M., Fulda, S. & Vollmar, A.M. Role of Smac in cephalostatin-induced cell death. **Cell Death Differ**. 15, 1930-1940 (2008).
144. Schmidt, K., Schulz, A.S., Debatin, K.M., Friedrich, W. & Classen, C.F. CNS complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and clinical study of survivors. **Pediatr. Blood Cancer** 50, 331-336 (2008).
145. Schuetz, C., Huck, K., Gudowius, S., Megahed, M., Feyen, O., Hubner, B., Schneider, D.T., Manfras, B., Pannicke, U., Willemze, R., Knuchel, R., Gobel, U., Schulz, A., Borkhardt, A., Friedrich, W., Schwarz, K. & Niehues, T. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. **N. Engl. J. Med.** 358, 2030-2038 (2008).
146. Sigge, A., Schmid, M., Maurer, S. & Spellerberg, B. Heterogeneity of hemolysin expression during neonatal *Streptococcus agalactiae* sepsis. **J Clin Microbiol** 46, 807-809 (2008).
147. Speckmann, C., Pannicke, U., Wiech, E., Schwarz, K., Fisch, P., Friedrich, W., Niehues, T., Gilmour, K., Buiting, K., Schlesier, M., Eibel, H., Rohr, J., Superti-Furga, A., Gross-Wieltsch, U. & Ehl, S. Clinical and immunologic consequences of a somatic reversion in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. **Blood** 112, 4090-4097 (2008).
148. Steinbach, D. & Debatin, K.M. What do we mean by sensitivity when we talk about detecting minimal residual disease? **Leukemia** 22, 1638-1639 (2008).
149. Steinmacher, J., Pohlandt, F., Bode, H., Sander, S., Kron, M. & Franz, A.R. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of ≥ 23 weeks. **J. Pediatr.** 152, 771-776, 776 e771-772 (2008).
150. Strauss, G., Westhoff, M.A., Fischer-Posovszky, P., Fulda, S., Schanbacher, M., Eckhoff, S.M., Stahnke, K., Vahsen, N., Kroemer, G. & Debatin, K.M. 4-hydroperoxy-cyclophosphamide mediates caspase-independent T-cell apoptosis involving oxidative stress-induced nuclear relocation of mitochondrial apoptogenic factors AIF and EndoG. **Cell Death Differ**. 15, 332-343 (2008).
151. Ushmorov, A., Hogarty, M.D., Liu, X., Knauss, H., Debatin, K.M. & Beltinger, C. N-myc augments death and attenuates protective effects of Bcl-2 in trophically stressed neuroblastoma cells. **Oncogene** 27, 3424-3434 (2008).
152. Valls-i-Soler, A., Carnielli, V., Claris, O., de la Cruz Bertolo, J., Halliday, H.L., Hallman, M., Hummler, H. & Weindling, M. EuroNeoStat: a European information system on the outcomes of care for very-low-birth-weight infants. **Neonatology** 93, 7-9 (2008).
153. Vogler, M., Walczak, H., Stadel, D., Haas, T.L., Genze, F., Jovanovic, M., Gschwend, J.E., Simmet, T., Debatin, K.M. & Fulda, S. Targeting XIAP bypasses Bcl-2-mediated resistance to TRAIL and cooperates with TRAIL to suppress pancreatic cancer growth in vitro and in vivo. **Cancer Res.** 68, 7956-7965 (2008).
154. von Puttkamer, J., Karges, B., Wudy, S. & Wabitsch, M. McCune-Albright syndrome with male premature pubarche of unusual origin. **Horm Res** 69, 312-316 (2008).
155. Von Schnurbein, J., Lahr, G., Posovszky, C., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. Novel homozygous AIRE mutation in a German patient with severe APECED. **J Pediatr Endocrinol Metab** 21, 1003-1009 (2008).
156. Wabitsch, M. Adipositas und Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter. **Med Welt** 11: (2008).
157. Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P. Grundlagen Fettgewebeforschung und Adipozytokine. **Gynäkologische Endokrinologie**. 6:6-13 (2008)
158. Wahl, J., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Tumorstammzellen: Grundlagen, klinische Implikationen und Kontroversen. **Onkopipeline** 1 (2008).
159. Weaver, R.E., Donnelly, D., Wabitsch, M., Grant, P.J. & Balmforth, A.J. Functional expression of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors is coupled to differentiation in a human adipocyte model. **Int J Obes (Lond)** 32, 1705-1711 (2008).
160. Westhoff, M.A., Zhou, S., Bachem, M.G., Debatin, K.M. & Fulda, S. Identification of a novel switch in the dominant forms of cell adhesion-mediated drug resistance in glioblastoma cells. **Oncogene** 27, 5169-5181 (2008).
161. Weyhreter, H., Holl, R.W., Beerstecher, A.M., Borsch, M. & Studiengruppe Interventionen zur Unterstützung der Regelversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 - Indikationen, Inanspruchnahme und Effekte: Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie. **Klin. Padiatr.** 220, 70,76 (2008).

Publikationen 2009

162. Ammann, J.U., Haag, C., Kasperczyk, H., Debatin, K.M. & Fulda, S. Sensitization of neuroblastoma cells for TRAIL-induced apoptosis by NF-kappaB inhibition. **Int. J. Cancer** 124, 1301-1311 (2009).
163. Bayer, O., Rosario, A.S., Wabitsch, M. & von Kries, R. Sleep duration and obesity in children: is the association dependent on age and choice of the outcome parameter? **Sleep** 32, 1183-1189 (2009).
164. Cario, H., Bode, H., Debatin, K.M., Opladen, T. & Schwarz, K. Congenital null mutations of the FOLR1 gene: a progressive neurologic disease and its treatment. **Neurology** 73, 2127-2129 (2009).

165. Cario, H., McMullin, M.F. & Pahl, H.L. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. **Ann. Hematol.** 88, 713-719 (2009).
166. Debatin, K.M. Growth control of normal and malignant lymphocytes--cell death research from basic concepts to signal pathways and translation into the clinic. **Klin. Padiatr.** 221, 332-338 (2009).
167. Denzer, C., Thiere, D., Muche, R., Koenig, W., Mayer, H., Kratzer, W. & Wabitsch, M. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 94, 3872-3881 (2009).
168. Ege, M.J., Meyer, L.H., Debatin, K.M. & Stahnke, K. Coincidence of recurrent hemiparesis and detection of ALL in a 4-year-old girl: one or two diseases? **Klin. Padiatr.** 221, 386-389 (2009).
169. Ehehalt, S., Popovic, P., Muntoni, S., Willasch, A., Hub, R., Ranke, M.B. & Neu, A. Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. **Eur. J. Pediatr.** 168, 613-617 (2009).
170. Fakler, M., Loeder, S., Vogler, M., Schneider, K., Jeremias, I., Debatin, K.M. & Fulda, S. Small molecule XIAP inhibitors cooperate with TRAIL to induce apoptosis in childhood acute leukemia cells and overcome Bcl-2-mediated resistance. **Blood** 113, 1710-1722 (2009).
171. Franz, A.R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W.A., Sander, S., Kron, M. & Steinmacher, J. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. **Pediatrics** 123, e101-109 (2009).
172. Friedrich, W., Schutz, C., Schulz, A., Benninghoff, U. & Honig, M. Results and long-term outcome in 39 patients with Wiskott-Aldrich syndrome transplanted from HLA-matched and -mismatched donors. **Immunol Res** 44, 18-24 (2009).
173. Fuchs, H., Posovszky, C., Lahr, G., van der Werff ten Bosch, J., Boehler, T. & Debatin, K.M. Residual CD95-pathway function in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome is independent from clinical state and genotype of CD95 mutation. **Pediatr. Res.** 65, 163-168 (2009).
174. Fulda, S. Caspase-8 in cancer biology and therapy. **Cancer Lett.** (2008).
175. Fulda, S. Inhibitor of apoptosis proteins in hematological malignancies. **Leukemia** 23, 467-476 (2009).
176. Fulda, S. Apoptosis pathways and neuroblastoma therapy. **Curr. Pharm. Des.** 15, 430-435 (2009).
177. Fulda, S. Exploiting Apoptosis Pathways for the Treatment of Pancreatic Cancer. **Curr. Signal Transduction Ther.** 4, 1-5 (2009).
178. Fulda, S. TRAIL and cancer therapy. **Drugs of the Future** 34, 1-5 (2009).
179. Fulda, S. The PI3K/Akt/mTOR pathway as therapeutic target in neuroblastoma. **Curr. Cancer Drug Targets** 9, 729-737 (2009).
180. Fulda, S. Cell death in hematological tumors. **Apoptosis** 14, 409-423 (2009).
181. Fulda, S. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins: novel insights into the cancer-relevant targets for cell death induction. **ACS Chem. Biol.** 4, 499-501 (2009).
182. Fulda, S. Apoptosis pathways and their therapeutic exploitation in pancreatic cancer. **J. Cell Mol. Med.** 13, 1221-1227 (2009).
183. Fulda, S. Therapeutic opportunities for counteracting apoptosis resistance in childhood leukaemia. **Br. J. Haematol.** 145, 441-454 (2009).
184. Fulda, S. Tumor resistance to apoptosis. **Int. J. Cancer** 124, 511-515 (2009).
185. Fulda, S. Exploiting apoptosis pathways for the treatment of pediatric cancers. **Pediatr. Blood Cancer** 53, 533-536 (2009).
186. Fulda, S. & Kroemer, G. Targeting mitochondrial apoptosis by betulinic acid in human cancers. **Drug Discov. Today** 14, 885-890 (2009).
187. Galluzzi, L., Aaronson, S.A., Abrams, J., Alnemri, E.S., Andrews, D.W., Baehrecke, E.H., Bazan, N.G., Blagosklonny, M.V., Blomgren, K., Borner, C., Bredesen, D.E., Brenner, C., Castedo, M., Cidlowski, J.A., Ciechanover, A., Cohen, G.M., De Laurenzi, V., De Maria, R., Deshmukh, M., Dynlacht, B.D., El-Deiry, W.S., Flavell, R.A., Fulda, S., Garrido, C., Golstein, P., Gougeon, M.L., Green, D.R., Gronemeyer, H., Hajnoczky, G., Hardwick, J.M., Hengartner, M.O., Ichijo, H., Jaattela, M., Kepp, O., Kimchi, A., Klionsky, D.J., Knight, R.A., Kornbluth, S., Kumar, S., Levine, B., Lipton, S.A., Lugli, E., Madeo, F., Malomi, W., Marine, J.C., Martin, S.J., Medema, J.P., Mehlen, P., Melino, G., Moll, U.M., Morselli, E., Nagata, S., Nicholson, D.W., Nicotera, P., Nunez, G., Oren, M., Penninger, J., Pervaiz, S., Peter, M.E., Piacentini, M., Prehn, J.H., Puthalakath, H., Rabinovich, G.A., Rizzuto, R., Rodrigues, C.M., Rubinshtein, D.C., Rudel, T., Scorrano, L., Simon, H.U., Steller, H., Tschopp, J., Tsujimoto, Y., Vandenabeele, P., Vitale, I., Voudsen, K.H., Youle, R.J., Yuan, J., Zhivotovsky, B. & Kroemer, G. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. **Cell Death Differ.** 16, 1093-1107 (2009).
188. Gruhn, B., Intek, J., Pfaffendorf, N., Zell, R., Corbacioglu, S., Zintl, F., Beck, J.F., Debatin, K.M. & Steinbach, D. Polymorphism of interleukin-23 receptor gene but not of NOD2/CARD15 is associated with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation in children. **Biol. Blood Marrow Transplant.** 15, 1571-1577 (2009).
189. Hacker, S., Dittrich, A., Mohr, A., Schweitzer, T., Rutkowski, S., Krauss, J., Debatin, K.M. & Fulda, S. Histone deacetylase inhibitors cooperate with IFN-gamma to restore caspase-8 expression and overcome TRAIL resistance in cancers with silencing of caspase-8. **Oncogene** 28, 3097-3110 (2009).
190. Hagn, M., Schwesinger, E., Ebel, V., Sontheimer, K., Maier, J., Beyer, T., Syrovets, T., Laumonnier, Y., Fabricius, D., Simmet, T.

- & Jahrsdorfer, B. Human B cells secrete granzyme B when recognizing viral antigens in the context of the acute phase cytokine IL-21. **J. Immunol.** 183, 1838-1845 (2009).
191. Iwata, T., Kuwajima, M., Sukeno, A., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Wabitsch, M., Mizusawa, N., Itakura, M. & Yoshimoto, K. YKL-40 secreted from adipose tissue inhibits degradation of type I collagen. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 388, 511-516 (2009).
 192. Jenning, E.H., Bugge, A., Nielsen, R., Kersten, S., Hamers, N., Dani, C., Wabitsch, M., Berger, R., Stunnenberg, H.G., Mandrup, S. & Kalkhoven, E. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81). **J. Biol. Chem.** 284, 26385-26393 (2009).
 193. Jones, A.V., Chase, A., Silver, R.T., Oscier, D., Zoi, K., Wang, Y.L., Cario, H., Pahl, H.L., Collins, A., Reiter, A., Grand, F. & Cross, N.C. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. **Nat. Genet.** 41, 446-449 (2009).
 194. Karl, S., Pritschow, Y., Volcic, M., Hacker, S., Baumann, B., Wiesmuller, L., Debatin, K.M. & Fulda, S. Identification of a novel pro-apoptotic function of NF-kappaB in the DNA damage response. **J. Cell Mol. Med.** 13, 4239-4256 (2009).
 195. Kasperczyk, H., Baumann, B., Debatin, K.M. & Fulda, S. Characterization of sonic hedgehog as a novel NF-kappaB target gene that promotes NF-kappaB-mediated apoptosis resistance and tumor growth in vivo. **FASEB J.** 23, 21-33 (2009).
 196. Locci, M., Draghici, E., Marangoni, F., Bosticardo, M., Catucci, M., Aiuti, A., Cancrini, C., Marodi, L., Espanol, T., Bredius, R.G., Thrasher, A.J., Schulz, A., Litzman, J., Roncarolo, M.G., Casorati, G., Dellabona, P. & Villa, A. The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for iNKT cell maturation and function. **J. Exp. Med.** 206, 735-742 (2009).
 197. Loeder, S., Zenz, T., Schnaiter, A., Mertens, D., Winkler, D., Dohner, H., Debatin, K.M., Stilgenbauer, S. & Fulda, S. A novel paradigm to trigger apoptosis in chronic lymphocytic leukemia. **Cancer Res.** 69, 8977-8986 (2009).
 198. Meyer, L.H., Eckhoff, S.M., Queudeville, M., Zangrando, A., Vendramini, E., Moricke, A., Zimmermann, M., Schrauder, A., Lahr, G., Holzmann, K., Schrappe, M., Basso, G., Stahnke, K., te Kronnie, G. & Debatin, K.M. Early relapse in pediatric B cell precursor ALL is identified by Time To Leukemia (TTL) in NOD/SCID mice and is characterized by a gene signature involving survival pathways. **Cancer Cell Int** in revision (2009).
 199. Nagel, G., Koenig, W., Rapp, K., Wabitsch, M., Zoellner, I. & Weiland, S.K. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. **Pediatr Allergy Immunol** 20, 81-88 (2009).
 200. Nagel, G., Wabitsch, M., Galm, C., Berg, S., Brandstetter, S., Fritz, M., Klenk, J., Peter, R., Prokopchuk, D., Steiner, R., Stroth, S., Wartha, O., Weiland, S.K. & Steinacker, J. Secular changes of anthropometric measures for the past 30 years in South-West Germany. **Eur J Clin Nutr** 63, 1440-1443 (2009).
 201. Nagel, G., Wabitsch, M., Galm, C., Berg, S., Brandstetter, S., Fritz, M., Klenk, J., Peter, R., Prokopchuk, D., Steiner, R., Stroth, S., Wartha, O., Weiland, S.K. & Steinacker, J. Determinants of obesity in the Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle in Children (URMEL-ICE). **Eur. J. Pediatr.** 168, 1259-1267 (2009).
 202. Neu, A., Feldhahn, L., Ehehalt, S., Hub, R. & Ranke, M.B. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. **Pediatr Diabetes** 10, 468-473 (2009).
 203. Pannicke, U., Honig, M., Hess, I., Friesen, C., Holzmann, K., Rump, E.M., Barth, T.F., Rojewski, M.T., Schulz, A., Boehm, T., Friedrich, W. & Schwarz, K. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. **Nat. Genet.** 41, 101-105 (2009).
 204. Permana, P.A., Zhang, W., Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P., Duckworth, W.C. & Reaven, P.D. Pioglitazone reduces inflammatory responses of human adipocytes to factors secreted by monocytes/macrophages. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 296, E1076-1084 (2009).
 205. Qasim, W., Cavazzana-Calvo, M., Davies, E.G., Davis, J., Duval, M., Eames, G., Farinha, N., Filipovich, A., Fischer, A., Friedrich, W., Gennery, A., Heilmann, C., Landais, P., Horwitz, M., Porta, F., Sedlacek, P., Seger, R., Slatter, M., Teague, L., Eapen, M. & Veys, P. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukocyte adhesion deficiency. **Pediatrics** 123, 836-840 (2009).
 206. Rakhmanov, M., Keller, B., Gutenberger, S., Foerster, C., Hoenig, M., Driessen, G., van der Burg, M., van Dongen, J.J., Wiech, E., Visentini, M., Quinti, I., Prasse, A., Voelxen, N., Salzer, U., Goldacker, S., Fisch, P., Eibel, H., Schwarz, K., Peter, H.H. & Warnatz, K. Circulating CD21low B cells in common variable immunodeficiency resemble tissue homing, innate-like B cells. **Proc Natl Acad Sci U S A** 106, 13451-13456 (2009).
 207. Reinehr, T., Wabitsch, M., Kleber, M., de Sousa, G., Denzer, C. & Toschke, A.M. Parental diabetes, pubertal stage, and extreme obesity are the main risk factors for prediabetes in children and adolescents: a simple risk score to identify children at risk for prediabetes. **Pediatr Diabetes** 10, 395-400 (2009).
 208. Reinehr, T., Widhalm, K., l'Allemand, D., Wiegand, S., Wabitsch, M. & Holl, R.W. Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle intervention. **Obesity (Silver Spring)** 17, 1196-1199 (2009).
 209. Schinke, T., Schilling, A.F., Baranowsky, A., Seitz, S., Marshall, R.P., Linn, T., Blaeker, M., Huebner, A.K., Schulz, A., Simon, R., Gebauer, M., Priemel, M., Kornak, U., Perkovic, S., Barvencik, F., Beil, F.T., Del Fattore, A., Frattini, A., Streichert, T., Pueschel, K., Villa, A., Debatin, K.M., Rueger, J.M., Teti, A., Zustin, J., Sauter, G. & Amling, M. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. **Nat. Med.** 15, 674-681 (2009).
 210. Schmid, M.B., Leichsenring, M., Keller, C., Hegasy, G.: [Pancytopenia, fever, and splenomegaly in a 2-year-old boy]. **Deutsche Medizinische Wochenschrift** 134:1274-1277 (2009).

211. Schuetz, C., Hoenig, M., Gatz, S., Speth, F., Benninghoff, U., Schulz, A., Debatin, K.M. & Friedrich, W. Hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors in chronic granulomatous disease. **Immunol Res** 44, 35-41 (2009).
212. Sparber-Sauer, M., Honig, M., Schulz, A.S., zur Stadt, U., Schutz, C., Debatin, K.M. & Friedrich, W. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 44, 333-338 (2009).
213. Strauss, G., Lindquist, J.A., Arhel, N., Felder, E., Karl, S., Haas, T.L., Fulda, S., Walczak, H., Kirchhoff, F. & Debatin, K.M. CD95 co-stimulation blocks activation of naive T cells by inhibiting T cell receptor signaling. **J. Exp. Med.** 206, 1379-1393 (2009).
214. Tiller, G., Fischer-Posovszky, P., Laumen, H., Finck, A., Skurk, T., Keuper, M., Brinkmann, U., Wabitsch, M., Link, D. & Hauner, H. Effects of TWEAK (TNF superfamily member 12) on differentiation, metabolism, and secretory function of human primary preadipocytes and adipocytes. **Endocrinology** 150, 5373-5383 (2009).
215. Vellanki, S.H., Grabrucker, A., Liebau, S., Proepper, C., Eramo, A., Braun, V., Boeckers, T., Debatin, K.M. & Fulda, S. Small-molecule XIAP inhibitors enhance gamma-irradiation-induced apoptosis in glioblastoma. **Neoplasia** 11, 743-752 (2009).
216. Vogler, M., Walczak, H., Stadel, D., Haas, T.L., Genze, F., Jovanovic, M., Bhanot, U., Hasel, C., Moller, P., Gschwend, J.E., Simmet, T., Debatin, K.M. & Fulda, S. Small molecule XIAP inhibitors enhance TRAIL-induced apoptosis and antitumor activity in preclinical models of pancreatic carcinoma. **Cancer Res.** 69, 2425-2434 (2009).
217. Wei, Y., Puzhko, S., Wabitsch, M. & Goodyer, C.G. Structure and activity of the human growth hormone receptor (hGHR) gene V2 promoter. **Mol Endocrinol** 23, 360-372 (2009).
218. Wei, Y., Puzhko, S., Wabitsch, M. & Goodyer, C.G. Transcriptional regulation of the human growth hormone receptor (hGHR) gene V2 promoter by transcriptional activators and repressor. **Mol Endocrinol** 23, 373-387 (2009).
219. Wellinghausen, N., Moericke, A., Bundschuh, S., Friedrich, W., Schulz, A.S. & Gatz, S.A. Multifocal osteomyelitis caused by *Candida dubliniensis*. **J Med Microbiol** 58, 386-390 (2009).
220. Westhoff, M.A. & Fulda, S. Adhesion-mediated apoptosis resistance in cancer. **Drug Resist. Updat.** 12, 127-136 (2009).
221. Westhoff, M.A., Kandenwein, J.A., Karl, S., Vellanki, S.H., Braun, V., Eramo, A., Antoniadis, G., Debatin, K.M. & Fulda, S. The pyridinylfuranopyrimidine inhibitor, PI-103, chemosensitizes glioblastoma cells for apoptosis by inhibiting DNA repair. **Oncogene** 28, 3586-3596 (2009).
222. Willasch, A.M., Gruhn, B., Coliva, T., Kalinova, M., Schneider, G., Kreyenberg, H., Steinbach, D., Weber, G., Hollink, I.H., Zwaan, C.M., Biondi, A., van der Velden, V.H., Reinhardt, D., Cazzaniga, G., Bader, P. & Trka, J. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: a European multicenter study. **Leukemia** 23, 1472-1479 (2009).

Publikationen 2010

223. Albert, M.H., Bittner, T.C., Nonoyama, S., Notarangelo, L.D., Burns, S., Imai, K., Espanol, T., Fasth, A., Pellier, I., Strauss, G., Morio, T., Gathmann, B., Noordzij, J.G., Fillat, C., Hoenig, M., Nathrath, M., Meindl, A., Pagel, P., Wintergerst, U., Fischer, A., Thrasher, A.J., Belohradsky, B.H. & Ochs, H.D. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. **Blood** 115, 3231-3238 (2010).
224. Bordon, V., Gennery, A.R., Slatter, M.A., Vandecruys, E., Laureys, G., Veys, P., Qasim, W., Friedrich, W., Wulfraat, N.M., Scherer, F., Cant, A.J., Fischer, A., Cavazanna-Calvo, M., Bredius, R.G., Notarangelo, L.D., Mazzolari, E., Neven, B. & Gungor, T. Clinical and immunologic outcome of patients with cartilage hair hypoplasia after hematopoietic stem cell transplantation. **Blood** 116, 27-35 (2010).
225. Brandt, S., Moss, A., Berg, S. & Wabitsch, M. [School-based obesity prevention. How can it be realized?]. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 53, 207-220 (2010).
226. Cario, H., Grosse, R., Janssen, G., Jarisch, A., Meerpohl, J. & Strauss, G. [Guidelines for diagnosis and treatment of secondary iron overload in patients with congenital anemia]. **Klin. Padiatr.** 222, 399-406 (2010).
227. Decker, E., Engelmann, G., Findeisen, A., Gerner, P., Laass, M., Ney, D., Posovszky, C., Hoy, L. & Hornef, M.W. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. **Pediatrics** 125, e1433-1440 (2010).
228. Dieluweit, U., Debatin, K.M., Grabow, D., Kaatsch, P., Peter, R., Seitz, D.C. & Goldbeck, L. Social outcomes of long-term survivors of adolescent cancer. **Psychooncology** 19, 1277-1284 (2010).
229. Dost, A., Rohrer, T., Fussenegger, J., Vogel, C., Schenk, B., Wabitsch, M., Karges, B., Vilser, C. & Holl, R.W. Bone maturation in 1788 children and adolescents with diabetes mellitus type 1. **J Pediatr Endocrinol Metab** 23, 891-898 (2010).
230. Eberle, C., Junger, K., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. [Spontaneously occurring pneumomediastinum related to a pneumopericardium, a pneumothorax and a skin emphysema in a 12-year old boy]. **Klin. Padiatr.** 222, 40-44 (2010).
231. Ehehalt, S., Gauger, N., Blumenstock, G., Feldhahn, L., Scheffner, T., Schweizer, R., Wabitsch, M., ... & A. Neu. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. **Pediatr Diabetes** (2010).
232. Ehehalt, S., Dietz, K., Willasch, A.M., Wabitsch, M., ... & Neu, A. for the Baden-Württemberg Diabetes Incidence Registry Group. Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in Germany. **Diabetes Care.** 33:338-340 (2010).
233. Fabricius, D., Neubauer, M., Mandel, B., Schutz, C., Viardot, A., Vollmer, A., Jahrsdorfer, B. & Debatin, K.M. Prostaglandin E2 inhibits IFN- α secretion and Th1 costimulation by human plasmacytoid dendritic cells via E-prostanoid 2 and E-

- prostanoid 4 receptor engagement. **J. Immunol.** 184, 677-684 (2010).
234. Fischer-Posovszky, P., Kukulius, V., Tews, D., Unterkircher, T., Debatin, K.M., Fulda, S. & Wabitsch, M. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. **Am. J. Clin. Nutr.** 92, 5-15 (2010).
 235. Fischer-Posovszky, P., von Schnurbein, J., Moepps, B., Lahr, G., Strauss, G., Barth, T.F., Kassubek, J., Muhleder, H., Moller, P., Debatin, K.M., Gierschik, P. & Wabitsch, M. A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 95, 2836-2840 (2010).
 236. Friedrich, W. & Honig, M. HLA-haploidentical donor transplantation in severe combined immunodeficiency. **Immunol Allergy Clin North Am** 30, 31-44 (2010).
 237. Fulda, S. Modulation of apoptosis by natural products for cancer therapy. **Planta Med.** 76, 1075-1079 (2010).
 238. Fulda, S. Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. **Int J Cell Biol** 2010, 370835 (2010).
 239. Fulda, S. Exploiting mitochondrial apoptosis for the treatment of cancer. **Mitochondrion** 10, 598-603 (2010).
 240. Fulda, S. Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer. **Drug Discov. Today** 15, 757-765 (2010).
 241. Fulda, S., Galluzzi, L. & Kroemer, G. Targeting mitochondria for cancer therapy. **Nat. Rev. Drug Discov.** 9, 447-464 (2010).
 242. Fulda, S., Gorman, A.M., Hori, O. & Samali, A. Cellular stress responses: cell survival and cell death. **Int J Cell Biol** 2010, 214074 (2010).
 243. Fulda, S. & Pervaiz, S. Apoptosis signaling in cancer stem cells. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** 42, 31-38 (2010).
 244. Furthner, D., Biebl, A., Weinzettel, R., Schmitt, K., Lahr, G., Ebetsberger, G., Rittinger, O. & Schulz, A.S. Osteopetrosis due to homozygous chloride channel CLCN7 mutation mimicking metabolic disease with haematological and neurological impairment. **Klin. Padiatr.** 222, 180-183 (2010).
 245. Gennery, A.R., Slatter, M.A., Grandin, L., Taupin, P., Cant, A.J., Veys, P., Amrolia, P.J., Gaspar, H.B., Davies, E.G., Friedrich, W., Hoenig, M., Notarangelo, L.D., Mazzolari, E., Porta, F., Bredius, R.G., Lankester, A.C., Wulffraat, N.M., Seger, R., Gungor, T., Fasth, A., Sedlacek, P., Neven, B., Blanche, S., Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M. & Landais, P. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? **J Allergy Clin Immunol** 126, 602-610 e601-611 (2010).
 246. Hagn, M., Ebel, V., Sontheimer, K., Schwesinger, E., Lunov, O., Beyer, T., Fabricius, D., Barth, T.F., Viardot, A., Stilgenbauer, S., Hepp, J., Scharffetter-Kochanek, K., Simmet, T. & Jahrsdorfer, B. CD5+ B cells from individuals with systemic lupus erythematosus express granzyme B. **Eur. J. Immunol.** 40, 2060-2069 (2010).
 247. Han, C., Kargi, A.Y., Omer M., Chang CK., Wabitsch M., O'Brien, K.D., Wight, T.N. & Chait, A. Differential effect of saturated and unsaturated free fatty acids on the generation of monocyte adhesion and chemotactic factors by adipocytes: dissociation of adipocyte hypertrophy from inflammation. **Diabetes.** 59:386-396 (2010).
 248. Hiscutt, E.L., Hill, D.S., Martin, S., Kerr, R., Harbottle, A., Birch-Machin, M., Redfern, C.P., Fulda, S., Armstrong, J.L. & Lovat, P.E. Targeting X-linked inhibitor of apoptosis protein to increase the efficacy of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis for melanoma therapy. **J. Invest. Dermatol.** 130, 2250-2258 (2010).
 249. Honig, M., Flegel, W.A., Schwarz, K., Freihorst, J.F., Baumann, U., Seltsam, A., Debatin, K.M., Schulz, A.S. & Friedrich, W. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod phenotype sensitized to Kx and K antigens. **Bone Marrow Transplant.** 45, 209-211 (2010).
 250. Jahrsdorfer, B., Vollmer, A., Blackwell, S.E., Maier, J., Sontheimer, K., Beyer, T., Mandel, B., Lunov, O., Tron, K., Nienhaus, G.U., Simmet, T., Debatin, K.M., Weiner, G.J. & Fabricius, D. Granzyme B produced by human plasmacytoid dendritic cells suppresses T-cell expansion. **Blood** 115, 1156-1165 (2010).
 251. Janda, A., Sedlacek, P., Honig, M., Friedrich, W., Champagne, M., Matsumoto, T., Fischer, A., Neven, B., Contet, A., Bensoussan, D., Bordigoni, P., Loeb, D., Savage, W., Jabado, N., Bonilla, F.A., Slatter, M.A., Davies, E.G. & Gennery, A.R. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. **Blood** 116, 2229-2236 (2010).
 252. Jurk, K., Schulz, A.S., Kehrel, B.E., Rapple, D., Schulze, H., Mobest, D., Friedrich, W.W., Omran, H., Deak, E., Henschler, R., Scheele, J.S. & Zieger, B. Novel integrin-dependent platelet malfunction in siblings with leukocyte adhesion deficiency-III (LAD-III) caused by a point mutation in FERMT3. **Thromb. Haemost.** 103, 1053-1064 (2010).
 253. Kleber, M., Lass, N., Papcke, S., Wabitsch, M. & Reinehr, T. One-year follow-up of untreated obese white children and adolescents with impaired glucose tolerance: high conversion rate to normal glucose tolerance. **Diabet. Med.** 27, 516-521 (2010).
 254. Kleber, M., Desousa, G., Papcke, S., Wabitsch, M., and Reinehr, T. Impaired Glucose Tolerance in Obese white Children and Adolescents: Three to Five year follow-up in Untreated Patients. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** (2010).
 255. Kommera, H., Kaluderovic, G.N., Bette, M., Kalbitz, J., Fuchs, P., Fulda, S., Mier, W. & Paschke, R. In vitro anticancer studies of alpha- and beta-D-glucopyranose betulin anomers. **Chem. Biol. Interact.** 185, 128-136 (2010).
 256. Kratzer, W., Walcher, T., Arnold, F., Akinli, A.S., Mason, R.A., Denzer, C., Bohm, B., Imhof, A. & Hanle, M.M. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. **Z Gastroenterol** 48, 683-687 (2010).
 257. Lahnalampi, M., Heinaniemi, M., Sinkkonen, L., Wabitsch, M. & Carlberg, C. Time-resolved expression profiling of the nuclear receptor superfamily in human adipogenesis. **PLoS ONE** 5, e12991 (2010).

258. Lang-Ruß, S., Hummler, H., Wabitsch, M. Endokrine und metabolische Folgen extremer Frühgeburtlichkeit. **Kinder- und Jugendmedizin**. 10:33-42 (2010).
259. Loeder, S., Drensek, A., Jeremias, I., Debatin, K.M. & Fulda, S. Small molecule XIAP inhibitors sensitize childhood acute leukemia cells for CD95-induced apoptosis. **Int. J. Cancer** 126, 2216-2228 (2010).
260. Mader, I., Wabitsch, M., Debatin, K.M., Fischer-Posovszky, P. & Fulda, S. Identification of a novel proapoptotic function of resveratrol in fat cells: SIRT1-independent sensitization to TRAIL-induced apoptosis. **FASEB J.** 24, 1997-2009 (2010).
261. Mannhold, R., Fulda, S. & Carosati, E. IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy. **Drug Discov. Today** 15, 210-219 (2010).
262. Mercier, J.C., Hummler, H., Durrmeyer, X., Sanchez-Luna, M., Carnielli, V., Field, D., Greenough, A., Van Overmeire, B., Jonsson, B., Hallman, M. & Baldassarre, J. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. **Lancet** 376, 346-354 (2010).
263. Miranda, M., Escote, X., Alcaide, M.J., Solano, E., Ceperuelo-Mallafre, V., Hernandez, P., Wabitsch, M. & Vendrell, J. Lpin1 in human visceral and subcutaneous adipose tissue: similar levels but different associations with lipogenic and lipolytic genes. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 299, E308-317 (2010).
264. Miranda, M., Escote, X., Ceperuelo-Mallafre, V., Alcaide, M.J., Simon, I., Vilarrasa, N., Wabitsch, M. & Vendrell, J. Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and type 2 diabetes: differences and similarities between depots. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 95, 3470-3479 (2010).
265. Mohr, A., Albarenque, S.M., Deedigan, L., Yu, R., Reidy, M., Fulda, S. & Zwacka, R.M. Targeting of XIAP combined with systemic mesenchymal stem cell-mediated delivery of sTRAIL ligand inhibits metastatic growth of pancreatic carcinoma cells. **Stem Cells** 28, 2109-2120 (2010).
266. Niemeyer, C.M., Kang, M.W., Shin, D.H., Furlan, I., Erlacher, M., Bunin, N.J., Bunda, S., Finklestein, J.Z., Sakamoto, K.M., Gorr, T.A., Mehta, P., Schmid, I., Kropshofer, G., Corbacioglu, S., Lang, P.J., Klein, C., Schlegel, P.G., Heinzmann, A., Schneider, M., Stary, J., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Hasle, H., Locatelli, F., Sakai, D., Archambeault, S., Chen, L., Russell, R.C., Sybingco, S.S., Ohh, M., Braun, B.S., Flotho, C. & Loh, M.L. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. **Nat. Genet.** 42, 794-800 (2010).
267. Pannicke, U., Honig, M., Schulze, I., Rohr, J., Heinz, G.A., Braun, S., Janz, I., Rump, E.M., Seidel, M.G., Matthes-Martin, S., Soerensen, J., Greil, J., Stachel, D.K., Belohradsky, B.H., Albert, M.H., Schulz, A., Ehl, S., Friedrich, W. & Schwarz, K. The most frequent DCLRE1C (ARTEMIS) mutations are based on homologous recombination events. **Hum. Mutat.** 31, 197-207 (2010).
268. Reinehr, T. & Wabitsch, M. Childhood obesity. **Curr Opin Lipidol** (2010).
269. Rieger-Fackeldey, E., Blank, C., Dinger, J., Steinmacher, J., Bode, H. & Schulze, A. Growth, neurological and cognitive development in infants with a birthweight <501 g at age 5 years. **Acta Paediatr.** 99, 1350-1355 (2010).
270. Ripka, S., Neesse, A., Riedel, J., Bug, E., Aigner, A., Poulosom, R., Fulda, S., Neoptolemos, J., Greenhalf, W., Barth, P., Gress, T.M. & Michl, P. CUX1: target of Akt signalling and mediator of resistance to apoptosis in pancreatic cancer. **Gut** 59, 1101-1110 (2010).
271. Roehr, C.C., Grobe, S., Rudiger, M., Hummler, H., Nelle, M., Proquitte, H., Hammer, H. & Schmalisch, G. Delivery room management of very low birth weight infants in Germany, Austria and Switzerland--a comparison of protocols. **Eur J Med Res** 15, 493-503 (2010).
272. Rosenow, A., Arrey, T.N., Bouwman, F.G., Noben, J.P., Wabitsch, M., Mariman, E.C., Karas, M. & Renes, J. Identification of novel human adipocyte secreted proteins by using SGBS cells. **J Proteome Res** 9, 5389-5401 (2010).
273. Samali, A., Fulda, S., Gorman, A.M., Hori, O. & Srinivasula, S.M. Cell stress and cell death. **Int J Cell Biol** 2010, 245803 (2010).
274. Schimke, L.F., Sawalle-Belohradsky, J., Roesler, J., Wollenberg, A., Rack, A., Borte, M., Rieber, N., Cremer, R., Maass, E., Dopfer, R., Reichenbach, J., Wahn, V., Hoenig, M., Jansson, A.F., Roesen-Wolff, A., Schaub, B., Seger, R., Hill, H.R., Ochs, H.D., Torgerson, T.R., Belohradsky, B.H. & Renner, E.D. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol** 126, 611-617 e611 (2010).
275. Schmid, M.B., Hummler, H.D.: Kreißsaalerstversorgung von Neugeborenen. **Gynäkologische Praxis** 34, 441-453 (2010).
276. Schmid, M.B., Posovszky, C., Neuwirth, F., Galm, C. & Keck, T. [Foreign body ingestion in children: recommendation for the diagnostic and therapeutic procedure]. **Laryngorhinootologie** 89, 73-76 (2010).
277. Schmidt, N.C., Kolch, M., von Schnurbein, J., Pfalzer, A.K., Cario, H., Debatin, K.M. & Wabitsch, M. Central hypothyroidism due to malnutrition in a 6-year old girl. **Klin. Padiatr.** 222, 315-316 (2010).
278. Schuetz, C., Niehues, T., Friedrich, W. & Schwarz, K. Autoimmunity, autoinflammation and lymphoma in combined immunodeficiency (CID). **Autoimmun Rev** 9, 477-482 (2010).
279. Schuetz, C., Prieur, A.M. & Quartier, P. Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjogren syndrome? **Clin. Exp. Rheumatol.** 28, 434-439 (2010).
280. Seitz, D.C., Besier, T., Debatin, K.M., Grabow, D., Dieluweit, U., Hinz, A., Kaatsch, P. & Goldbeck, L. Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. **Eur. J. Cancer** 46, 1596-1606 (2010).
281. Speliotes, E.K., ..., Fischer-Posovszky, P., ..., Wabitsch, M., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nat. Genet.** 42, 937-948 (2010).
282. Stadel, D., Mohr, A., Ref, C., MacFarlane, M., Zhou, S., Humphreys, R., Bachem, M., Cohen, G., Moller, P., Zwacka, R.M.,

- Debatin, K.M. & Fulda, S. TRAIL-induced apoptosis is preferentially mediated via TRAIL receptor 1 in pancreatic carcinoma cells and profoundly enhanced by XIAP inhibitors. **Clin. Cancer Res.** 16, 5734-5749 (2010).
283. Stienstra, R., Joosten, L.A., Koenen, T., van Tits, B., van Diepen, J.A., van den Berg, S.A., Rensen, P.C., Voshol, P.J., Fantuzzi, G., Hijmans, A., Kersten, S., Muller, M., van den Berg, W.B., van Rooijen, N., Wabitsch, M., Kullberg, B.J., van der Meer, J.W., Kanneganti, T., Tack, C.J. & Netea, M.G. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. **Cell Metab** 12, 593-605 (2010).
284. Tews, D., Fischer-Posovszky, P. & Wabitsch, M. FTO - Friend or foe? **Horm. Metab. Res.** 42, 75-80 (2010).
285. Tiller, G., Laumen, H., Fischer-Posovszky, P., Finck, A., Skurk, T., Keuper, M., Brinkmann, U., Wabitsch, M., Link, D. & Hauner, H. LIGHT (TNFSF14) inhibits adipose differentiation without affecting adipocyte metabolism. **Int J Obes (Lond)** (2010).
286. Uhl, M., Csernok, A., Aydin, S., Kreienberg, R., Wiesmuller, L. & Gatz, S.A. Role of SIRT1 in homologous recombination. **DNA Repair (Amst)** 9, 383-393 (2010).
287. Vonarbourg, C., Mortha, A., Bui, V.L., Hernandez, P.P., Kiss, E.A., Hoyler, T., Flach, M., Bengsch, B., Thimme, R., Holscher, C., Honig, M., Pannicke, U., Schwarz, K., Ware, C.F., Finke, D. & Diefenbach, A. Regulated expression of nuclear receptor RORgammat confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing RORgammat(+) innate lymphocytes. **Immunity** 33, 736-751 (2010).
288. Wabitsch, M. GH/IGF axis and longitudinal growth in children with obesity. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 51:145-146 (2010).
289. Wahl, J., Bogatyreva, L., Boukamp, P., Rojewski, M., van Valen, F., Fiedler, J., Hipp, N., Debatin, K.M. & Beltinger, C. Ewing's sarcoma cells with CD57-associated increase of tumorigenicity and with neural crest-like differentiation capacity. **Int. J. Cancer** 127, 1295-1307 (2010).
290. Wentworth, J.M., Naselli, G., Brown, W.A., Doyle, L., Phipson, B., Smyth, G.K., Wabitsch, M., O'Brien, P.E. & Harrison, L.C. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. **Diabetes** 59, 1648-1656 (2010).
291. Yeop Han, C., Kargi, A.Y., Omer, M., Chan, C.K., Wabitsch, M., O'Brien, K.D., Wight, T.N. & Chait, A. Differential effect of saturated and unsaturated free fatty acids on the generation of monocyte adhesion and chemotactic factors by adipocytes: dissociation of adipocyte hypertrophy from inflammation. **Diabetes** 59, 386-396 (2010).
292. Zenz, T., Fulda, S. & Stilgenbauer, S. More (on) prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. **Leuk Lymphoma** 51, 5-6 (2010).
293. Zibat, A., Missiaglia, E., Rosenberger, A., Pritchard-Jones, K., Shipley, J., Hahn, H. & Fulda, S. Activation of the hedgehog pathway confers a poor prognosis in embryonal and fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma. **Oncogene** 29, 6323-6330 (2010).

Ausblick auf Highlights in 2011

Cario, H., Smith, D.E., Blom, H., Blau, N., Bode, H., Holzmann, K., Pannicke, U., Hopfner, K.P., Rump, E.M., Ayric, Z., Kohne, E., Debatin, K.M., Smulders, Y., Schwarz, K. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. **Am J Hum Genet** 88, 226-31 (2011).

Meyer, L.H., Eckhoff, S.M., Queudeville, M., Kraus, J.M., Giordan, M., Stursberg, J., Zangrando, A., Vendramini, E., Möricke, A., Zimmermann, M., Schrauder, A., Lahr, G., Holzmann, K., Schrappe, M., Basso, G., Stahnke, K., Kestler, H.A., Te Kronnie, G. & Debatin, K.M. Early Relapse in ALL Is Identified by Time to Leukemia in NOD/SCID Mice and Is Characterized by a Gene Signature Involving Survival Pathways. **Cancer Cell** 19, 206-17 (2011).

Schulz, A.S., Glatting, G., Hönig, M., Schuetz, C., Gatz, S.A., Grewendorf, S., Sparber-Sauer, M., Mucbe, R., Blumstein, N., Kropshofer, G., Suttrop, M., Bunjes, D., Debatin, K.M., Reske, S., Friedrich, W. Radioimmunotherapy based conditioning for hematopoietic cell transplantation in children with malignant and non-malignant diseases. **Blood**. Feb 15, Epub (2011).

Organisation von Tagungen

2006

42. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 23.-24.02.2006, Göttingen

6th ESH - UT MD Anderson Cancer Center Interdisciplinary Conference on Mechanisms of Cell Death and Disease: Advances in Therapeutic Intervention and Drug Development

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Partner: European School of Hematology (ESH), University of Texas MD Anderson Cancer Center
Datum, Ort: 13.10.-16.10.2006, Cascais, Portugal

2007

43. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 01.-02.03.2007, Göttingen

Symposium der Baden-Württembergischen Arbeitsgemeinschaften Neonatologie

Organisator: Prof. Dr. Helmut Hummler, PD Dr. Ulrich Thome
Partner: baden-württembergische Arbeitsgemeinschaften Neonatologie
Datum, Ort: 03.03.2007, Ulm

11. Jahrestagung 2007 der der IGLD: Zelltherapie und Zelldiagnostik

Organisator: PD Dr. Karsten Stahnke
Partner: Interdisziplinäre Gruppe für Labor und Durchflusszytometrie (IGLD)
Datum, Ort: 14.-17.03.2007, Günzburg

2008

44. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 21.-22.02.2008, Göttingen

57. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 11.-13.04.2008, Ulm

Summer School: Advances in Cell Death Research

Organisator: Prof. Dr. Simone Fulda, Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Verbund: Marie Curie Research Training Network *ApopTrain*
Datum, Ort: 16.-20.07.2008, Schloss Reinsburg, Günzburg

Satellite Symposium at 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology: Molecular Targeted Therapies

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Prof. Dr. Simone Fulda
Partner: International Society of Paediatric Oncology (SIOP)
Datum, Ort: 04.10.2008, Berlin

7th ESH International Euroconference on Mechanisms of Cell Death and Disease: Advances in therapeutic intervention and drug development

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Partner: European School of Hematology (ESH)
Datum, Ort: 30.10.-04.11.2008, Cascais, Portugal

2009

45. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 19.-20.02.2009, Göttingen

Summer School: Signalling Networks in Oncology—molecules, mice and men

Organisator: Prof. Dr. Simone Fulda
Partner: International Graduate School in Molecular Medicine Ulm
Datum, Ort: 04.-06.08.2009, Kloster Hegne, Allensbach

Seminar Neonatal Pharmacology

Organisator: Prof. Dr. Helmut Hummler
Partner: IPOKRaTES
Datum, Ort: 15.-17.10.2009, Ulm

2010

13th Expert Meeting for Pediatric Oncology and Hematology: Molecular Targeted Therapies for Childhood Cancers

Organisator: Prof. Dr. Simone Fulda, Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Partner: Kind-Philipp-Stiftung für Leukämieforschung
Datum, Ort: 28.-30.01.2010, Schloss Reisenburg, Günzburg

46. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Datum, Ort: 25.-26.02.2010, Göttingen

Internationales Symposium: Tumor Stem Cells—Promises and Controversies

Organisator: Prof. Dr. Christian Beltinger
Verbund: Forschungsverbund Tumorstammzellen der Deutschen Krebshilfe
Datum, Ort: 07.-08.10.2010, Schloss Reisenburg, Günzburg

8th ESH International Euroconference on Mechanisms of Cell Death and Disease: Advances in therapeutic intervention and drug development

Organisator: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
Partner: European School of Hematology (ESH)
Datum, Ort: 14.10.-17.10.2010, Cascais, Portugal

Promotionen

2006

Antje Großmann, Dr. med. (AG Prof. Leichsenring)

Fettsäuremuster im Liquor cerebrospinalis von Erwachsenen und Kindern

14.12.2006

Heike Lindacher, Dr. med. (AG Prof. Leichsenring)

Speläotherapie obstruktiver Lungenerkrankungen bei Kindern

14.12.2006

Aileen Winkler, Dr.med. (AG PD Dr. Thome)

Der Einfluss von Östradiol und Progesteron auf die Nasenpotenzialdifferenz von Frühgeborenen

24.11.2006

Stavros Giagkousiklidis, Dr. biol. hum. (AG Prof. Fulda)

Sensitization for γ -irradiation-induced apoptosis by targeting Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs)

10.11.2006

Antje Klossek, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Gezielte primäre Adipositasprävention von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des CrescNet – eine Pilotstudie

11.2006

Anja Merinsky, Dr. med. (AG Prof. Hummler)

Einfluss der Pufferung einer hyperkapnischen Azidose auf die systemische Inflammationsreaktion und den Grad der Lungenschädigung

19.09.2006

Meike Vogler, Dr. biol. hum. (AG Prof. Fulda)

Regulation of tumor cell growth and death by Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs) and their antagonist Second mitochondria-derived activator of caspases (Smac)

23.06.2006 (summa cum laude)

Thea Andrea Diane Rau, Dr. biol. hum. (AG Prof. Wabitsch)

Katamnestische Untersuchung zur Wirksamkeit des Anti-Aggressivitäts-Trainings© bei straffälligen Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Evaluation einer sozialpädagogischen Intervention

04.2006

Vanessa Andrea Scott, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Untersuchungen zum Einfluss der Promotermethylierung auf die Regulation der Leptinexpression während der Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten

01.2006

Alexandra Lydia Kessler, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Gallenblasensteinprävalenz bei Kindern und Jugendlichen – Wertigkeit unterschiedlicher Risikofaktoren

2007

Katharina Quinzler, Dr. med. (AG Prof. Hummler)

Therapeutische Hyperkapnie im akuten Atemnotsyndrom (ARDS) am Tiermodell

22.11.2007

Schirin-Miriam Asdaghi Mamaghani, Dr. med. dent. (AG Prof. Bode)

Orofaziale Befunde bei infantiler Zerebralparese in differenzierten Altersgruppen bei Erwachsenen - eine Querschnittstudie -

19.04.2007

Iris Schneider, Dr. med. (AG Prof. Bode)

Elternfragebogen zur kindlichen Entwicklung 1 - 6 Jahre (EFkE): Validierung mittels Griffiths-Entwicklungsskalen (GES) bei 2-jährigen Kindern

18.01.2007

2008

Elisabeth Schulz, Dr. med. (AG Prof. Bode)

Schädelfraktur bei Schädel-Hirn-Trauma und Schädelprellung im Kindesalter

18.12.2008

Barbara Kunz, Dr. med. (AG Prof. Friedrich)

Risikofaktoren für das Auftreten einer graft-versus-host disease (GvHD) der Haut nach HLA-haploidentischer Stammzelltransplantation bei Patienten mit severe combined immunodeficiency (SCID)

17.07.2008

Stefanie Zeller, Dr. med. (AG Prof. Beltinger)

Analyse der Expression sympathoadrenerger Gene bei der Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen zu neuronalen Progenitoren

20.06.2008

Vera Kukulus, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Wirkung von Resveratrol auf die Biologie humaner Fettzellen

19.06.2008

Daniela Opel, Dr. biol. hum. (AG Prof. Fulda)

Role of phosphoinositide-3-kinase /Akt signaling in apoptosis regulation of neuroectodermal tumors

09.05.2008

Miriam Uhl, Dr. med. (AG Prof. Fulda)

Die Bedeutung der DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur (Non Homologes End Joining) bei der Aktivierung der Caspasen und der Induktion von Apoptose

25.04.2008

2009

Sri Hari Krishna Vellanki, PhD (AG Prof. Fulda)

Small molecule XIAP inhibitors enhance γ -irradiation-induced apoptosis in glioblastoma

14.12.2009

Andrea Maria Sonnleitner, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Adipositas: Inflammation im viszeralen Fettgewebe

11.2009

Larissa Stauder, Dr. med. (AG PD Dr. Schulz)

Klinischer Verlauf von Patienten mit infantiler Osteopetrose unter Berücksichtigung von Genotyp und Therapie

20.11.2009

Anja Maria Feneberg, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Phänotypisierung von Patienten mit einer aktivierenden Mutation im Glucokinase-Gen

11.2009

Hanne Bottheim, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Einfluss anthropometrischer Parameter auf die linksventrikuläre Muskelmasse bei Ulmer Schulkindern - Ergebnisse der URMEL-ICE Studie

23.10.2009

Sabine Häcker, Dr. biol. hum. (AG Prof. Fulda)

Histone deacetylase inhibitors as a novel strategy to overcome resistance of medulloblastoma to anticancer therapy-induced apoptosis

27.07.2009 (summa cum laude)

Dominik Scharnbeck, Dr. med. (AG Prof. Hummler)

Auswirkungen des Blähmanövers zur Rekrutierung von Lungenvolumen auf die Hämodynamik, den Gasaustausch, die zerebrale Perfusion und Oxygenierung

16.07.2009

Melanie Fakler, Dr. med. (AG Prof. Fulda)

Die Bedeutung von "Inhibitor of Apoptosis Proteins" für die Apoptoseregulation in akuten Leukämiezellen
18.06.2009 (summa cum laude)

Kathrin Gsell, Dr. med. (AG Prof. Bode)

Versorgungssituation, Diagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung - eine multizentrische Studie an Sozialpädiatrischen Zentren in B.W.
14.05.2009

2010

Joachim Hepp, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Die Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon, Effekt im initialen Jahr der Behandlung unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit Wachstumshormonmangel

Dorothee Müller, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Prävalenz und Risikofaktoren für Mangelgeburtlichkeit (Small for gestational age) – Untersuchung einer Geburtskohorte der Ulmer Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Marina Neubauer, Dr. med. (AG Prof. Debatin)

Effects of Prostaglandin E2, Vasoactive Intestinal Peptide and Interleukin-10 on Human Plasmacytoid Dendritic Cells

Michael Roth, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Ulmer Schulkindern heute und im Vergleich mit dem Ulmer Schulkinderprojekt 1975/76

Anne-Marie Schlitter, Dr. med. (AG Prof. Beltinger)

CD57^{high} neuroblastoma cells have characteristics of tumor-initiating cells

Ariane Bender, Dr. rer. nat. (AG Prof. Fulda)

Role of phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/Akt signaling in chemotherapy-induced apoptosis regulation of neuroblastoma
21.12.2010

Isabella Sandra Löder, Dr. rer. nat. (AG Prof. Fulda)

Combining small molecule XIAP inhibitors and death receptor ligands as promising approach to overcome apoptosis resistance in acute and chronic lymphocytic leukemia
17.12.2010

Anja Feneberg, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Phänotypisierung von Patienten mit einer aktivierenden Mutation im Glucokinase-Gen
24.06.2010

Jana Friedrich, Dr. med. (AG Prof. Steinbach)

Die akute lymphatische Leukämie im Kindesalter – Untersuchungen zum Zusammenhang von in vitro Resistenz und der Expression von Resistenzgenen
24.06.2010

Maxi Schneider, Dr. med. (AG Prof. Fulda)

Rolle des PI3K-Signalweges bei der Regulation von Todesrezeptor-induzierter Apoptose in Neuroblastomzellen
24.06.2010

Isabelle Mader, Dr. rer. nat. (AG Prof. Fulda)

Identification of a novel proapoptotic function of resveratrol: Sensitization of fat cells to TRAIL-induced apoptosis in a SIRT1-independent manner
15.06.2010

Stephanie Achtelik-Cotta, Dr. med. (AG PD Dr. Schulz)

Indikatoren für den potentiellen Behandlungserfolg bei intensivpflegebedürftigen Kindern nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation
23.04.2010

Sonja Häbe, Dr. med. (AG Prof. Fulda)

TP53-Mutationsanalyse bei Fludarabin-refraktärer Chronischer Lymphatischer Leukämie
23.04.2010

Sabine Karl, Dr. rer. nat. (AG Prof. Fulda)

Identification of a novel role of Nuclear Factor kappaB in the regulation of the DNA damage
01.04.2010

Anja Moß, Dr. biol. hum. (AG Prof. Wabitsch)

Erstellung evidenzbasierter Leitlinien zur Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter
26.02.2010

Amelie Rieser, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Klinische Bedeutung des sonographisch bestimmten intraabdominellen Fettdepots bei Ulmer Schulkindern – Ergebnisse der URMEL-ICE Studie
02.2010

Stefanie Krauß, Dr. med. (AG Prof. Wabitsch)

Die Wirkung von Östrogen und Progesteron auf den Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den Rezeptor Flk-1: Untersuchungen an Alveolarzellen Typ II aus fetalen Mäuselungen
02.2010

Tobias Hampel, Dr. med. (AG Prof. Bode)

Vorhersagbarkeit von Teilleistungsstörungen und Schulleistungsstörungen im Schulalter durch Screening-Verfahren auf Teilleistungsstörungen bei der U9
21.01.2010

Yvonne Pritschow, Dr. med. (AG Prof. Fulda)

Die Rolle von Bcl-xL bei der Apoptoseresistenz von Leukämiezellen
21.01.2010

Habilitationen

Dr. med. Selim Corbacioglu

Stammzellfaktor und Stammzellfaktorrezeptor c-kit: Pathomechanismen, humanpathogenetische Relevanz und molekulare Therapieansätze
20.05.2008

Dr. med. Holger Cario

Molekulare Grundlagen und klinische Präsentation kongenitaler Erythrozytosen und der Polycythaemia vera im Kindes- und Jugendalter
20.01.2009

Dr. rer. nat. Gudrun Strauß

Das CD95/CD95-Liganden-System als Modulator der T-Zellhomöostase und der antigenspezifischen Immunantwort
16.02.2010

Wegberufungen

Prof. Dr. med. Simone Fulda (2010)

Direktorin des Instituts für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu (2010)

Leiter der Pädiatrischen Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg

Gastwissenschaftler

- Dr. Anna Gloyn, Oxford Centre for Diabetes Endocrinology and Metabolism, 2006
- Dr. Anna Dzyakanchuk, Roche, Basel, Switzerland, 2009
- Bram Laukens, Universität Gent, Februar-Juni 2009
- Parisa Fathi Rezaei, University of Tehran, April-Dezember 2009
- Najmeh Fahham, Pasteur Institute of Iran, Juni 2009-Januar 2010
- Dr. Sadaf Farooqi, University of Cambridge (UK), Februar 2010
- Chris Linehan, University of Galway, März 2010
- Lucia Laura Giordano, Università degli Studi di Napoli Federico II, März-August 2010
- Chiara Amoruso, Università degli Studi di Napoli Federico II, März-August 2010
- Prof. Dr. Robert Lustig, Children's Hospital UCSF, USA, April 2010
- Anitta Kinga Sarvari, University of Debrecen, Mai 2010
- Prof. Jiwu Wei, Nanjing University, Juli-August 2010
- Dr. Ashok Kumar, Banaras Hindu University Varanasi, September-Oktober 2010
- Dr. Primož Kotnik, University of Ljubljana, September 2010 - August 2011
- Carolina Biz Rodrigues Silva, University of Sao Paulo, September 2010 - August 2011

Preise und Auszeichnungen

Prof. Dr. Simone Fulda

Merckle Forschungspreis 2006

Merckle GmbH

Dr. Lüder Hinrich Meyer

Förderpreis 2006

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Descartes Prize for Research 2007

European Commission

Dr. Lüder Hinrich Meyer

Lina Marguerite Siebert-Preis 2007

Stiftung Kinderkrebsforschung Mainz

Dr. Lüder Hinrich Meyer

EHA Research Fellowship 2007-2008

European Hematology Association

Prof. Dr. Simone Fulda

Johann-Georg-Zimmermann Forschungspreis 2007/2008

Deutsche Hypothekenbank, Hannover

Dr. Pamela Fischer-Posovszky

Margarete von Wrangell Habilitationsstipendium 2008

Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg

Prof. Dr. Martin Wabitsch

Wissenschaftspreis der Stadt Ulm 2008

Dr. Manfred Hönig

Friedrich Linneweh Preis 2008

44. Arbeitstagung für Pädiatrische Forschung, Göttingen