

Forschungsbericht 2008

Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13266, Fax +49 (0)391 67 13267
thomas.fischer@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Th. Fischer

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Th. Fischer

3. Forschungsprofil

- Experimentelle Forschung: Molekulare Mechanismen aberranter zellulärer Kommunikation in der Onkogenese von hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren.
- Multizentrische Therapiestudien hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (insbesondere Leukämien, Lymphome, multiples Myelom).
- Psychoonkologische Untersuchung zur Lebensqualität, zu Krankheitsverständnis und -verarbeitung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.12.2008 - 30.11.2011

Differentielle Signaltransduktion von FLT3- Rezeptoren mit atypischen, non- juxtamembranären ITD-Mutationen

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) spielen interne Tandemduplikationen (ITDs) in der juxtamembranären (JM) Domäne von FLT3 eine entscheidende Rolle für die Proliferation und das Überleben des malignen Klons. Unsere Arbeitsgruppe hat in der letzten Förderperiode einen neuen Typ von FLT3_ITD Mutationen identifiziert, der durch eine atypische Insertion von ITDs in non-JM Domänen charakterisiert ist (Breitenbücher et al. (1), 2008). Der neue Rezeptortyp wurde in 28,7% der Fälle einer großen Kohorte von nicht-selektionierten FLT3-ITD positiven AML Patienten gefunden (n = 753). Unsere Daten zeigen, dass prototypische ITDs verschiedener non-JM Domänen (z.B. im 2-sheet der ersten Tyrosinkinase-Domäne und im nucleotide binding loop) eine konstitutive Tyrosin-Phosphorylierung des FLT3-Rezeptors und des Signalmoleküls STAT5 vermitteln. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.01.2008 - 31.12.2010

Funktionelle Charakterisierung von onkogenen Signaltransduktionswegen in Weichgewebssarkomen

Im Prozess der malignen Transformation von Weichteilsarkomen sind zytogenetische Alterationen und spezifische Fusionsgene von übergeordneter Bedeutung. Zusätzliche genetische events sind aber zur vollständigen onkogenen Ausprägung des jeweiligen Phänotyps gefordert. Unsere Arbeitshypothese geht davon aus, dass die aberrante Aktivierung von Kinasen bzw. intrazellulären Signalwegen dabei eine wesentliche Rolle spielt und den malignen

Phänotyp unterhält. Primäres Ziel dieses Projekts ist daher die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung dieser Kinasen und Signalwege. Dazu werden wir mit Hilfe der innovativen Technik des kinome-profiling eine molekulare Signatur aktivierter Kinasen in einem Zelllinien -Modell des myxoid/round cell Liposarkoms mit Expression des Fusionsgens FUS-DDIT3 erstellen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.12.2008 - 31.05.2010

Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von onkogenen Kinase-Signalkaskaden bei der FLT3-ITD-positiven akuten myeloischen Leukämie (AML)

Ein rationales Design zielgerichteter Therapien bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) erfordert die Identifizierung und Charakterisierung von funktionell relevanten Proteinen. Aktivierende Mutationen, sogenannte internal tandem duplications (ITDs) der Tyrosinkinase FLT3 (Fms-like tyrosine kinase), werden bei ca. 30% der AML Patienten gefunden. Ihre Signaltransduktion ist bisher nur teilweise charakterisiert worden und bis dato existiert keine umfassende system-biologische Analyse. Ziel des beantragten Projektes ist es ein Gesamtbild der onkogenen Signalkaskaden bei der FLT3-ITD-positiven AML zu erstellen. Dies soll einerseits die Identifizierung neuer, differentiell regulierter Signalwege und andererseits deren funktionelle Charakterisierung umfassen. Wir verfolgen dabei einen globalen Kinomics -Ansatz dem die Analyse von Phospho-Peptid-Arrays zu Grunde liegt. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2006 - 30.06.2009

Untersuchungen zur primären Resistenz von leukämischen Blasten der akuten myeloischen Leukämie (AML) auf FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitoren (FLT3-TKI)

Mutationen in der Rezeptortyrosinkinase FLT3 entweder als sogenannte ITD (interne Tandem-Duplikation) oder als Punktmutationen in der Tyrosinkinasedomäne - sind die häufigsten Mutationen in der AML. Daraus wurde die Basis für einen neuen Therapieansatz mit FLT3-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) abgeleitet. Dieser Ansatz zeigte sich in Phase-II Studien erfolgreich und befindet sich z. Zt. bereits in Phase-III der klinischen Entwicklung.

In diesem Kontext ist es daher von Relevanz, dass unsere Arbeitsgruppe in Vorarbeiten gefunden hat, dass bestimmte strukturelle Varianten der ITD-Mutationen mit intrinsischer Resistenz auf eine repräsentative Auswahl von FLT3-TKI assoziiert sind. Gezeigt werden konnte dies sowohl auf präklinischer als auch auf klinischer Ebene. Ein Beispiel ist die ITD-Insertion in Exon 15 an Aminosäure (AS)-Position 627 (ITDA627E). ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Sonstige; 01.10.2007 - 30.09.2009

Vergleichende Kinomanalyse in CD34-positiven hämatopoetischen Zellen von Patienten mit JAK2V617F-positiven myeloproliferativen Erkrankungen

Während die chronisch myeloische Leukämie (CML) durch die Bildung des leukämiespezifischen BCR-ABL Onkogens charakterisiert ist, waren bei der idiopathischen Myelofibrose (IMF), Polycythemia rubra vera (PV) und essentiellen Thrombozytose (ET) lange keine pathognomonischen molekularen Marker bekannt. Die Beschreibung der JAK2-V617F Mutation bei myeloproliferativen Erkrankungen war die bahnbrechende Entdeckung des Jahres 2005 in der Hämatologie. Bei einem Großteil der Patienten mit PV (bis zu 97 %), ET (bis zu 57 %) und IMF (bis zu 57 %) wurde die Punktmutation Val617Phe in der Tyrosinkinase JAK2 identifiziert. JAK2 ist eine zytoplasmatische Tyrosinkinase, die eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion von mehreren hämatopoetischen Wachstumsfaktor-Rezeptoren z.B. EPO-Rezeptor spielt. Diese Befunde verbessern entscheidend unser gegenwärtiges Verständnis der molekularen Pathogenese dieser Erkrankungen. ... [mehr](#)

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- 4. Tag der Gesundheitsforschung; 17.02.2008; Universitätsklinikum Magdeburg, Zentrales Hörsaalgebäude (Haus 22)
- Treffen der Arbeitsgruppe "Hirntumoren": Psychologische Aspekte bei Patienten mit Hirntumoren; 20.02.2008;

Magdeburg, Universitätsklinikum, Haus 18, Großer Sitzungssaal

- Klinisch - Psychoonkologische Konferenz; 05.03.2008;Magdeburg, Universitätsklinikum, Haus 4, Bibliothek
- Mikroskopierkurs "Hämatologie für Fortgeschrittene" ;11.03.2008 - 14.03.2008; Magdeburg,Universitätsklinikum, Mikroskopiersaal des Instituts für Pathologie
- Fortbildung: "Therapie metastasierter Keimzelltumoren: Aktueller Stand"; 23.04.2008;Magdeburg, Hotel Ratswaage
- Klinisch - Psychoonkologische Konferenz; 04.06.2008;Magdeburg;Universitätsklinikum, Haus 4, Bibliothek
- Klinisch - Psychoonkologische Konferenz; 17.09.2008;Magdeburg;Universitätsklinikum, Haus 4, Bibliothek
- 2. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium; 19.09.08;Magdeburg, Universitätsklinikum, Haus 18, Großer Konferenzraum

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Pfreundschuh, Michael; Schubert, Jörg; Ziepert, Marita; Schmits, Rudolf; Mohren, Martin; Lengfelder, Eva; Reiser, Marcel; Nickenig, Christina; Clemens, Michael; Peter, Norma; Bokemeyer, Carsten; Eimermacher, Hartmut; Ho, Anthony; Hoffmann, Martin; Mertelsmann, Roland; Trümper, Lorenz; Balleisen, Leopold; Liersch, Rüdiger; Metzner, Bernd; Hartmann, Frank; Glass, Bertram; Poeschel, Viola; Schmitz, Norbert; Rube, Christian; Feller, Alfred C. ; Löffler, Markus

Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)

In: The lancet. - Oxford: Elsevier, Bd. 9.2008, 2, S. 105-116; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 12,247]

Schalk, Enrico; Scheinflug, Katrin; Mohren, Martin

Correlation of capillary and venous absolute neutrophil counts in adult hematological patients and normal controls.

Letter to the editor

In: American journal of hematology. - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 83.2008, 7, S. 605; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,949]

Scheinflug, Katrin; Schalk, Enrico; Mohren, Martin

Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult patient with T-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma

In: Onkologie. - Basel: Karger, Bd. 31.2008, 11, S. 616-619; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,227]

Trümper, Lorenz; Zwick, Carsten; Ziepert, Marita; Hohloch, Karin; Schmits, Rudolf; Mohren, Martin; Liersch, Rüdiger; Bentz, Martin; Graeven, Ullrich; Wruck, Ullrich; Hoffmann, Martin; Metzner, Bernd; Hasenclever, Dirk; Löffler, Markus; Pfreundschuh, Michael

Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I.

a randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens

In: Annals of oncology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 19.2008, 3, S. 538-544; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,875]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Dögel, Daniela; Beuing, Oliver; Koenigsmann, Michael; Dietsch, Sabine

Paraneoplastische limbische Enzephalitis als Erstmanifestation eines malignen Non Hodgkin Lymphoms

In: Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie. - Stuttgart: Thieme, Bd. 76.2008, 1, S. 41-46; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 0,583]