

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13266, Fax +49 (0)391 67 13267
thomas.fischer@med.ovgu.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. Dieser Befund deutet prinzipiell darauf hin, dass non-JM ITDs aktivierende Mutationen sind. Interessanterweise gibt es aber in unseren bisherigen Daten erste Hinweise, dass der neue Rezeptortyp eine differentielle Signaltransduktion auf rezeptornaher und rezeptorferner Ebene aufweist (Breitenbücher et al., Blood, 2008). Wir nehmen deshalb eine detaillierte

strukturelle und funktionelle Analyse der Signaltransduktion von non-JM FLT3_ITD Rezeptoren vor. Diese Untersuchungen sollen insbesondere die funktionelle Rolle für die Leukämogenese und die Sensitivität auf eine pharmakologische Inhibition beleuchten. Aus unserer Sicht komplettiert das Verständnis der molekularen Mechanismen der Signaltransduktion von non-JM ITD Rezeptoren die bisher erreichten Meilensteine des Verbundes Oncogene Networks in AML der Deutschen Krebshilfe zur Funktion unterschiedlicher FLT3-Mutationen. Darüber hinaus erwarten wir, dass diese Untersuchungen dazu beitragen, neue Zielstrukturen für eine molekulare Therapie der

FLT3-positiven AML zu identifizieren.

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. Die Ergebnisse werden mit Daten aus primärem Liposarkomgewebe mit Expression von FUS-DDIT3 abgeglichen. Die in diesem Modell identifizierten Kinasen sollen dann auf ihre funktionelle Rolle hin untersucht werden. Transgene Expression in einem Rekonstitutionsmodell soll die biologische Relevanz für die Aktivierung von Signalwegen und für die Ausprägung des biologischen Phänotyps kontrollieren. Mit Hilfe dieser experimentellen Strategie sollen Hypothesen zur funktionellen Bedeutung von aktivierten Signalwegen in anderen Sarkomentitäten wie Synovialsarkome, maligne fibröse Histiocytozytome (MFH)/ undifferenzierte pleomorphe high grade Sarkome und Angiosarkome generiert werden.

In einem komplementären Ansatz werden die in den mRNA-Expressionsuntersuchungen der Verbundpartner identifizierten Kinasen auf Proteinebene charakterisiert und ebenfalls in geeigneten Rekonstitutionsmodellen funktionell untersucht .

Wir erwarten von unseren Ergebnissen, dass sie neue pathophysiologische Erkenntnisse zur Rolle aktivierter Signalwege im Prozess der malignen Transformation von Weichteilsarkomen erbringen. Darüber hinaus eröffnet die Identifizierung und Charakterisierung aberrant aktivierter Signalwege und Kinasen die Perspektive, diese Moleküle als Targets für innovative zielgerichtete Therapien zu explorieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.10.2009 - 31.03.2011

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. Die strukturelle und funktionelle Validierung erfolgt durch biochemische Untersuchungen und Expression in Rekonstitutionsmodellen sowie durch siRNA- knock-down Experimente. Mit dieser Strategie sollen sowohl ein Zellkulturmodell der FLT3-ITD-positiven AML als auch primäre FLT3-ITD-positiv leukämische Blasten von AML-Patienten analysiert werden. Die so identifizierten Kinasen bzw. Signalwege sind neue Zielstrukturen für molekulare Therapien. Darüberhinaus kann durch den globalen experimentellen Ansatz ein system-biologisches Gesamtbild der onkogenen Signaltransduktion von FLT3-ITD bei der AML erstellt werden.

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). Die Position der Insertion ist hierbei nicht mehr in der sogenannten juxtamembranösen Domäne (Exon 14, AS 572-603) sondern im β 2-Sheet von Exon 15, das zusammen mit dem β 1-Sheet die Konformation des P-loop stabilisiert. Aminosäuren des P-loop machen Kontakt mit TKI und deswegen ist die Konformation von kritischer Bedeutung für die Bindung und Wirksamkeit dieser Substanzen. Wir leiten daraus die Hypothese ab, dass ITD-Insertionen im β 2-Sheet von Exon 15 und im β 1-Sheet (Exon 14/15; AS 610-618) mit primärer Resistenz auf FLT3-TKI assoziiert sind. Die Untersuchung dieser Hypothese ist für die weitere klinische Entwicklung der Therapie mit FLT3-TKI von großer Bedeutung, da der Anteil dieser ITD-Varianten nach einer von uns durchgeführten Voruntersuchung an 750 AML Patienten 25% beträgt (Kooperation PD Dr. S. Schnittger).

In dem hier vorgeschlagenen Projekt sollen Rekonstitutionsexperimente mit prototypischen FLT3-ITD-Varianten (aus AML-Patienten isoliert) in murinen hämatopoetischen Stammzelllinien durchgeführt werden. Zellbiologische und molekulare Analysen sollen den biologischen Phänotyp, die Signaltransduktion und die Apoptose-Sensitivität auf ein Panel von FLT3-TKI charakterisieren. Die Ergebnisse werden dann in asservierten primären AML Blasten validiert. Darüberhinaus kann durch unseren Zugang zu klinischen Ergebnissen mit TKI die in-vivo Relevanz direkt überprüft werden. Von den Ergebnissen können kurzfristig direkte Therapieentscheidungen für den rationalen Einsatz von TKI in der AML abgeleitet werden. Darüberhinaus stellen sie eine molekulare Basis für die Entwicklung von Zweitgenerations-TKI dar, die die strukturellen Limitationen der jetzigen FLT3-Inhibitoren überkommen sollen.

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. Darüber hinaus kann die Identifizierung der JAK2 Mutation neuen Ansätzen zur Diagnose, Klassifizierung und Therapie der myeloproliferativen Erkrankung den Weg bereiten.

In unserer AG untersuchen wir die Mechanismen der Signaltransduktion der JAK2-V617F Mutation hinsichtlich ihrer Bedeutung für die onkogene Transformation.

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- Mikroskopierkurs Hämatologie für Fortgeschrittene; 03.03.2009-06.03.2009; Magdeburg
- 3. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium (organisiert über das Tumorzentrum Magdeburg); 28.08.2009; Magdeburg
- Fortbildungsveranstaltung des Tumorzentrums: Chemo-, Immun- und zielgerichtete Therapien- Grundlagen und klinische Möglichkeiten; 16.09.2009; Magdeburg
- Hämatologisch-onkologisches Herbstsymposium; 21.10.2009; Magdeburg
- gemeinsamer Knochenmarkzytologiekurs mit dem Uniklinikum Leipzig; 27.10-30.10.2009; Leipzig
- Weichteilsarkome- aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie; 25.11.2009; Magdeburg

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Basara, Nadezda; Schulze, Antje; Wedding, Ulrich; Mohren, Martin; Gerhardt, Anke; Junghanss, Christian; Peter, Norma; Dölken, Gottfried; Becker, Cornelia; Heyn, Simone; Kliem, Constanze; Lange, Thoralf; Krahl, Rainer; Pönisch, Wolfram; Fricke, Hans-Jörg; Sayer, Herbert Gottfried; Al-Ali, Haifa; Kamprad, Friedrich; Niederwieser, Dietger

Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission

In: Leukemia. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 23.2009, 4, S. 635-640; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 8,634]

Dickinson, Michael; Ritchie, David; DeAngelo, Daniel J. ; Spencer, Andrew; Ottmann, Oliver G. ; Fischer, Thomas; Bhalla, Kapil N. ; Liu, Angela; Parker, Katie; Scott, Jeffrey W. ; Bishton, Mark; Prince, H. Miles

Preliminary evidence of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in refractory Hodgkin lymphoma

In: British journal of haematology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 147.2009, 1, S. 97-101; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,478]

Fietz, Thomas; Knauf, Wolfgang U. ; Hänel, Mathias; Franke, Astrid; Freund, Mathias; Thiel, Eckhard

Treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma with an alternating chemotherapy regimen based on high-dose methotrexate

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 88.2009, 5, S. 433-439; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,454]

Goette, Andreas; Wolfram, Oliver; Jentsch-Ullrich, Kathleen; Martens-Lobenhoffer, Jens; Scalera, Fortunato; Lendeckel, Uwe; Bode-Böger, Stefanie M.

The effects of G-CSF-induced mobilization of progenitor cells are limited by ADMA

In: International journal of cardiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 137.2009, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 3,121]

Heidel, Florian; Lipka, Daniel; Mirea, Fian K. ; Mahboobi, Siavosh; Grundler, Rebekka; Kancha, Rama K. ; Duyster, Justus; Naumann, Michael; Huber, Christoph; Böhmer, Frank D. ; Fischer, Thomas

Bis(1H-indol-2-yl)methanones are effective inhibitors of FLT3-ITD tyrosine kinase and partially overcome resistance to PKC412A in vitro

In: British journal of haematology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 144.2009, 6, S. 865-874; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,478]

Kayser, Sabine; Schlenk, Richard F. ; Londono, Martina Correa; Breitenbücher, Frank; Wittke, Kerstin; Du, Juan; Groner, Silja; Späth, Daniela; Krauter, Jürgen; Ganser, Arnold; Döhner, Hartmut; Fischer, Thomas; Döhner, Konstanze

Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 114.2009, 12, S. 2386-2392; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10,432]

Köhler, Michael; Koenigsmann, Michael; Frommer, Jörg

Coping with illness and subjective theories of illness in adult patients with haematological malignancies: systematic review

In: Critical reviews in oncology, hematology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 69.2009, 3, S. 237-257; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,589]

Kreft, Andreas; Springer, Erik; Lipka, Daniel; Kirkpatrick, Charles J.

Wild-type JAK2 secondary acute erythroleukemia developing after JAK2-V617F-mutated primary myelofibrosis

In: Acta haematologica. - Basel: Karger, Bd. 122.2009, 1, S. 36-38; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,191]

Krogel, Christian; Fischer, Thomas; Heidel, Florian

Severe paraneoplastic pemphigus in a patient with follicular lymphoma

In: European journal of haematology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 83.2009, insges. 1 S.

[Imp.fact.: 2,237]

Markova, Boyka; Albers, Corinna; Breitenbücher, Frank; Melo, Junia V. ; Brümmendorf, Tim H. ; Heidel, Florian; Lipka, Daniel; Duyster, Justus; Huber, Christoph; Fischer, Thomas

Novel pathway in Bcr-Abl signal transduction involves Akt-independent, PLC- γ 1-driven activation of mTOR/p70S6-kinase pathway

In: Oncogene. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 28.2009, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 7,216]

Mleczo, Anna; Franke, Ingolf; Scheinflug, Katrin; Gollnick, Harald; Leverkus, Martin

Intravascular large B-cell lymphoma: successful therapy with bendamustine and rituximab. Letter to the editor

In: Acta dermato-venereologica. - Uppsala: Forum for Nordic Dermato-Venereology, Bd. 89.2009, 4, S. 425-427;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,456]

Schalk, Enrico; Krogel, Christian; Scheinflug, Katrin; Mohren, Martin

Lymphomatoid granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: successful treatment with the anti-CD20 antibody mabthera. Letter to the editor

In: Onkologie. - Basel: Karger, Bd. 32.2009, 7, S. 440-441; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,545]

Schalk, Enrico; Neum, Silke; Kranz, Sandra; Scheinflug, Katrin; Mohren, Martin

Long-term remission in a patient with BCR/ABL-positive acute myeloid leukaemia on maintenance therapy with imatinib. Letter to the editor

In: Leukemia research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 33.2009, 3, S. 6-7; [Abstract unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,390]

Weigert, Oliver; Weidmann, Eckhart; Mück, Rudolf; Bentz, Martin; Schilling, Christoph von; Rohrberg, Robert; Jentsch-Ullrich, Kathleen; Hiddemann, Wolfgang; Dreyling, Martin

A novel regimen combining high dose cytarabine and bortezomib has activity in multiply relapsed and refractory mantle cell lymphoma - long-term results of a multicenter observation study

In: Leukemia & lymphoma. - London: Informa Healthcare, Bd. 50.2009, 5, S. 716-722; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,939]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Schalk, Enrico; Scheinflug, Katrin; Mohren, Martin

Kapilläre Blutbildanalysen in der klinischen Praxis - eine sichere, zuverlässige und valide Methode

In: Laboratoriumsmedizin. - Berlin: de Gruyter, Bd. 33.2009, 5, S. 303-309; [Link unter URL](#)

Artikel in Fachzeitschriften der Industrie, Gesellschaften, Verbände etc.

Köhler, Michael; Bölter, Annette; Lange, Julia; Dogan, Elif; Heine, Viktoria; Fischer, Thomas; Frommer, Jörg

Krebspatienten brauchen ein individuelles psychologisches Angebot - 2. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium

In: Ärzteblatt Sachsen-Anhalt. - Magdeburg: Ärztekammer Sachsen-Anhalt, Bd. 20.2009, 4, S. 50-54