

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. Kooperationen

- MPI-CDG Dresden
- Prof. Dr. F. Böhmer, Molekulare Zellbiologie, Universität Jena
- Prof. Dr. G. Dannhardt, Pharmazeutisches Institut, Universität Mainz
- Prof. Dr. H. Döhner und Prof. Dr. K. Döhner, Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm
- Prof. Dr. H. Serve, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Frankfurt
- Prof. Dr. J. Duyster, Technische Universität München
- Prof. Dr. J. Frommer, Abteilung Psychosomatische Medizin
- Prof. Dr. M. Gunzer, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
- Prof. Dr. M. Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin
- Prof. Dr. R. Büttner und PD Dr. E. Wardelmann, Pathologie, Universitätsklinikum Bonn
- Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Institut für Pathologie
- Prof. Dr. T. Wölfel, Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

5. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer
Förderer: DFG; 01.11.2010 - 31.12.2013

Aufklärung der Rolle des Btk/PLC- 1 Signalweges für die aberrante zelluläre Zytokinantwort und Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion in JAK2V617F-mutierten myeloproliferativen Neoplasien.

Im Mittelpunkt der Pathogenese der Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) steht eine aktivierende Mutation im JAK2-Gen (JAK2V617F). Die MPN sind durch Zytokinhypersensitivität myeloischer Zellen und eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Die molekularen Pathomechanismen sind weitgehend unbekannt und Gegenstand des Antrags. Wir konzentrieren unsere Untersuchungen auf den rezeptornahen Btk/PLC- γ 1 Signalweg. Die Bedeutung dieses Signalweges für die Zytokinhypersensitivität und die Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion wird in Zellkultur- und Tiermodellen charakterisiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Fischer

Förderer: DFG; 01.03.2010 - 30.09.2014

Aberrante Aktivierung der Signaltransduktion durch differentielle Protein-Protein-Interaktion von mutierten FLT3-Rezeptoren

Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Graduiertenkolleg 1167 Zell-Zell Kommunikation im Immunsystem und Nervensystem: Topologische Organisation von Signalwegen . Sprecher: Prof. Dr. M. Naumann und Prof. Dr. E. Gundelfinger. Teilprojekt P17-2: Aberrante Aktivierung der Signaltransduktion durch differentielle Protein-Protein-Interaktion von mutierten FLT3-Rezeptoren .

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-positive 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

Kooperationen: MPI Martinsried, MPI-CDG Dresden, TU München

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.07.2008 - 30.06.2011

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; 01.07.2008 - 30.06.2011

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 Histiozytome (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: Michael Köhler

Förderer: Haushalt; 01.01.2008 - 31.12.2011

Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores als ein Maß des Befindens von onkologischen Patienten

Wie viele Beurteilungskriterien sind ausreichend, um die notwendigen Daten für eine profilierte Entscheidungsfindung über den Nutzen eines onkologischen Behandlungskonzeptes zu erhalten? Das Messen des Risikos und des Nutzens onkologischer Therapiekonzepte bedarf eines differenziert konzeptionellen Rahmens und dazugehöriger Methoden. Um diese Methoden zur Quantifizierung und Zusammenfassung von Risiken der onkologischen Behandlung zu optimieren, wurde ein neuer konzeptioneller Rahmen erstellt sowie eine neue Berechnungsmethode entwickelt. Zielgruppe: Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

Projektleiter: Michael Köhler

Förderer: Haushalt; 01.01.2009 - 31.12.2013

Prospektive Untersuchung des Verlaufes der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während verschiedener onkologischer Behandlungskonzepte

Es wird der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während verschiedener onkologischer Behandlungskonzepte (z.B. autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie)prospektiv untersucht:

1. Vergleich Patienten versus deutsche Normstichprobe
 2. Vergleich Patienten mit spezifischen Supportivmaßnahmen versus ohne spezifische Supportivmaßnahmen
-

Projektleiter: Michael Köhler

Förderer: Haushalt; 01.01.2010 - 01.01.2015

Prospektive Untersuchung des Zusammenhangs zwischen psychischen Distressparametern und somatischen Beschwerden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien während verschiedener onkologischer Behandlungskonzepte

Es wird der somatopsychische Zusammenhang untersucht zwischen der somatischen Belastung aus allgemeinen somatischen Beschwerden (z.B. Rückenschmerzen, Bauchschmerzen) sowie chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen (z.B. Fieber, Übelkeit) und psychischen Distressparametern (z.B. Depressivität, Angstsymptomatik) für die Zeitdauer des stationären Behandlungsverlaufes.

Zielgruppe: Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

6. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

- Jahresrückblick 2009 Innere Medizin; 23.01.2010; Magdeburg
- Interaktiver Workshop "CML/MPN- Neue ELN-Leitlinien und aktuelle Entwicklungen"; 20.02.2010; Magdeburg
- Hämatologisches Arbeitsgruppentreffen; 10.03.2010; Magdeburg
- Mikroskopierkurs Hämatologie für Fortgeschrittene; 16.03.-19.3.2010; Magdeburg
- Mikroskopierkurs Hämatologie für Fortgeschrittene; 19.08.2010; Magdeburg
- Hämatologisches Arbeitsgruppentreffen; 22.09.2010; Magdeburg
- 4. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium "Perspektiven durch Psychoonkologie"; 17.09.2010; Magdeburg
- Hämatologisches Arbeitsgruppentreffen; 22.09.2010; Magdeburg
- 9. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO); 02.12.2010; Magdeburg

7. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Fischer, Thomas; Stone, Richard M. ; DeAngelo, Daniel J. ; Galinsky, Ilene; Estey, Elihu; Lanza, Carlo; Fox, Edward; Ehninger, Gerhard; Feldman, Eric J. ; Schiller, Gary J. ; Klimek, Virginia M. ; Nimer, Stephen D. ; Gilliland, D. Gary; Dutreix, Catherine; Huntsman-Labed, Alice; Virkus, Jodi; Giles, Francis J.

Phase IIB trial of oral midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3

In: Journal of clinical oncology. - Alexandria, Va. : American Society of Clinical Oncology, Bd. 28.2010, 28, S. 4339-4345;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 17,793]

Giles, Francis J. ; Abruzzese, Elisabetta; Rosti, Gianantonio; Kim, Dong-Wook; Bhatia, Ravi; Bosly, André; Goldberg, Stuart; Kam, Grace L. S. ; Jagasia, Madan; Mendrek, Wlodzimierz; Fischer, Thomas; Facon, Thierry; Dünzinger, Ulrich; Marin, David; Müller, Martin C. ; Shou, Yaping; Gallagher, Neil J. ; Larson, Richard A. ; Mahon, François-Xavier; Baccarani, Michele; Cortes, Jorge; Kantarjian, Hagop M.

Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy

In: Leukemia. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 24.2010, 7, S. 1299-1301; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 8,296]

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. 143.2010, 3, S. 264-270; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,469]

Josting, Andreas; Müller, Horst; Borchmann, Peter; Baars, Joke W. ; Metzner, Bernd; Döhner, Hartmut; Aurer, Igor; Smardova, Lenka; Fischer, Thomas; Niederwieser, Dietger; Schäfer-Eckart, Kerstin; Schmitz, Norbert; Sureda, Anna;

Glossmann, Jan; Diehl, Volker; DeJong, Daphne; Hansmann, Martin-Leo; Raemaekers, John; Engert, Andreas

Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma

In: Journal of clinical oncology. - Alexandria, Va. : American Society of Clinical Oncology, Bd. 28.2010, 34, S. 5074-5080;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 17,793]

Kindler, Thomas; Lipka, Daniel; Fischer, Thomas

FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 116.2010; 2010

[Imp.fact.: 10,555]

Krogel, Christian; Fischer, Thomas; Heidel, Florian

Severe paraneoplastic pemphigus in a patient with follicular lymphoma

In: European journal of haematology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 84.2010, 4, S. 365, insges. 1 S.; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,345]

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. 29.2010, 5, S. 739-751; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 7,135]

Schalk, Enrico; Bohr, Ulrich R. M. ; König, Brigitte; Scheinflug, Katrin; Mohren, Martin

Clostridium difficile-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 89.2010, 1, S. 9-14; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,919]

Thiel, Eckhard; Korfel, Agnieszka; Martus, Peter; Kanz, Lothar; Griesinger, Frank; Rauch, Michael; Röth, Alexander; Hertenstein, Bernd; Toll, Theda von; Hundsberger, Thomas; Mergenthaler, Hans-Günther; Leithäuser, Malte; Birnbaum, Tobias; Fischer, Lars; Jahnke, Kristoph; Herrlinger, Ulrich; Plasswilm, Ludwig; Nägele, Thomas; Pietsch, Torsten; Bamberg, Michael; Weller, Michael

High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) - a phase 3, randomised, non-inferiority trial

In: The lancet. - Oxford: Elsevier, Bd. 11.2010, 11, S. 1036-1047; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 14,470]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Bölter, Annette F. ; Lange, Julia; Anger, Bernd; Olbricht, Sigrid; Köhler, Michael; Frommer, Jörg

Wer hat größere Furcht vor einer Verkürzung der Lebensspanne: palliativ oder kurativ behandelte Krebspatienten?

In: Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 60.2010, 7, S. 255-261;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 0,904]

Rüsseler, Anna Vanessa; Brors, Benedikt; Fischer, Thomas; Hartmann, Jörg T. ; Hartmann, Wolfgang; Hohenberger, Peter; Lichter, Peter; Marx, Alexander; Mechttersheimer, Gunhild; Penzel, Roland; Renner, Marcus; Schildhaus, Hans-Ulrich; Schirmacher, Peter; Sievers, Elisabeth; Ströbel, Philipp; Wardelmann, Eva; Ziesché, Elisabeth; Büttner, Reinhard

Molekularpathologie von Sarkomen: Erste Ergebnisse des Sarkomforschungsbundes KoSar

In: Der Pathologe. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., Bd. 31.2010, S. 211-214; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 0,414]