

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: Einfluss von Entzündungssignalen auf die zelluläre Kommunikation in der Onkogenese von hämatologischen Neoplasien
- Experimentelle Forschung: Charakterisierung von aberranter Signaltransduktion und Erforschung der Selbsterneuerungseigenschaften von Stammzellen zur Identifikation neuer Therapieansätze in Leukämien und anderen malignen Krebserkrankungen.
- 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

- Harvard Stem Cell Institute, Boston, USA
- MPI-CDG Dresden
- Prof. Dr. B. Shraffen, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
- 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. Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin
- Prof. Dr. T. Wölfel, Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

5. Forschungsprojekte

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: 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-gamma1 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: Deutsche Krebshilfe; 01.10.2009 - 31.12.2012

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

Projektbearbeiter: Heidel, Florian

Kooperationen: Prof. Dr. G. Dannhardt, Pharmazeutisches Institut, Universität Mainz

Förderer: Sonstige; 01.05.2009 - 30.04.2012

Moguntinone als neue Therapieoption bei Malignomen

Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die Prozesse des Tumorwachstums und der Metastasierung eng mit einer pathologischen Überaktivierung von Proteinkinasen (PK), welche als Schaltstellen der intrazellulären Signaltransduktion das Wachstum, die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie das Überleben von Zellen regulieren, verbunden sind. So nehmen beispielsweise die Rezeptoren VEGFR 2 und 3 der vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) eine Schlüsselfunktion bei der Gefäßneubildung (Angiogenese) des Tumors ein. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde am Institut für Pharmazie der Universität Mainz eine neue Klasse von VEGFR 2/3 selektiven Wirkstoffen mit anti-angiogenetischer Aktivität, die mit Bezug auf ihre chemische Struktur und den Entdeckungsort als Moguntinone bezeichnet werden, entwickelt, profiliert und patentiert . In in-vitro-Untersuchungen an Krebszelllinien konnte gezeigt werden, dass die Moguntinone hochpotente Wirkstoffe für die Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) darstellen. Die Behandlung von 32D-FLT3-ITD- und MV4;11-Zellen bewirkt eine dosisabhängige Inhibierung der Proliferation und Apoptotischer Zellen. Zur Verbesserung der Löslichkeit, der zellulären

Aufnahme und der Pharmakokinetik wurden verschiedene Wirkstoffe entwickelt. Zur Zeit testen wir diese neuen Inhibitoren unter Verwendung von in vitro und in vivo- Modellen.

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 experimentel-len 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: OA Dr. Florian Heidel
Förderer: DFG; 01.01.2011 - 31.12.2014

FLT3-ITD-Varianten bei akuter myeloischer Leukämie - ihr Einfluß auf Biologie der Erkrankung und Behandlungsergebnis

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, deren aggressiver Verlauf durch eine abnorm gesteigerte Proliferation unreifer myeloischer Zellen gekennzeichnet ist. Trotz singifikanter Fortschritte in der Behandlung der AML über die letzten Jahrzehnte hinweg können nur 30-45% der Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durch myelosuppressive Chemotherapie geheilt werden. Im Verlauf der letzten Jahre konnte durch die Etablierung prognostischer Marker bereits eine Verbesserung in der Behandlung der AML erzielt werden. Außer zytogenetischen Aberrationen wurden molekulare Veränderungen als prognostische Marker etabliert. Neben Mutationen (FLT3-ITD, MLL-PTD, WT1, CEBPa, NPM1) konnte auch die Überexpression von Genen (BAALC, ERG, EVI1, MN1) als prognostischer Faktor belegt werden. Aktivierende FLT3-Mutationen gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen der AML und können mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) gezielt behandelt werden. Ein bedeutender Teil (bis zu 30%) der bislang im Rahmen klinischer Studien behandelten Patienten, zeigt jedoch Resistenz gegen Behandlung mit TKI. Zudem sind FLT3-Aberrationen, die in einer nicht-juxta-membranär gelegenen (JM), sondern in der Tyrosinkinasedomäne (TKD) inserierenden internen Tandemduplikation (ITD) resultieren, mit Resistenz gegenüber Chemotherapie und signifikant schlechterer Prognose assoziiert. Vor kurzem konnten wir darüber hinaus einen neuen Mechanismus der primären FLT3 TKI-Resistenz in der AML identifizieren. Vertreter der TKD-ITDs (FLT3-ITD_627E-Rezeptor) weisen Resistenz gegenüber zielgerichteter Therapie (Tyrosinkinaseinhibitoren) auf. In unseren Untersuchungen soll nun die Biologie dieser FLT3-ITD Insertions-Varianten (Insertion in der Tyrosinkinasedomäne 1) adressiert werden. Durch die Untersuchung an primären Leukämiezellen, Zelllinien und Mausleukämie modellen sollen neue Einblicke in die molekularen Grundlagen gewonnen werden und eine gezielte Selektion von Patienten für eine TKI-Therapie ermöglicht werden.

Projektleiter: OA Dr. Florian Heidel

Förderer: Haushalt; 01.09.2011 - 30.12.2014

Targeting developmental signals in myeloid neoplasia

Previous studies have suggested an influence of evolutionary conserved signaling molecules and pathways on a variety of benign and malignant cell types. Recent reports indicate a potential role of cell fate determinants in hematopoietic and leukemic stem cells. However, the exact role of these genes regulating hematopoietic and leukemic stem cells is not well understood. The aims of this study will address the influence of cell fate determinants and evolutionary conserved signaling pathways on hematopoietic and leukemic stem cells (LSC).

Projektleiter: Michael Köhler

Förderer: Haushalt; 01.01.2008 - 31.12.2012

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

Kooperationen: Dr. Markus Horneber (Klinikum Nürnberg)

Förderer: Haushalt; 01.10.2011 - 30.09.2012

Häufigkeit, Ausprägung und Auswirkungen eines tumor-assoziierten Erschöpfungssyndroms bei Patientinnen und Patienten in der ambulanten Behandlung oder Nachsorge einer Krebserkrankung in einer onkologischen Schwerpunktambulanz

Die vorliegende Pilot-Studie ist eine Ergänzung einer am Klinikum Nürnberg durchgeführten Studie aus dem Jahr 2009 mit dem Titel: "Häufigkeit, Ausprägung und Auswirkungen eines tumorassoziierten Erschöpfungssyndroms bei Patientinnen und Patienten in der ambulanten Behandlung oder Nachsorge einer Krebserkrankung in einer onkologischen Schwerpunktambulanz". Ziel der Studie ist es mittels qualitativer (interview-basierter) und quantitativer (fragebogen-basierter) Erhebungsmethoden herauszufinden, wie viele der onkologischen Patientinnen und Patienten unter Müdigkeit und Erschöpfung leiden, wie stark diese Beschwerden ausgeprägt sind und in welchem Ausmaß diese

den Alltag der Betroffenen belasten. Die Studienergebnisse werden als Vorarbeit einer im Anschluss folgenden Hauptstudie dienen.

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.

Projektleiter: Michael Köhler

Kooperationen: Dr. med. D. Lipka

Förderer: Haushalt; 01.07.2011 - 30.06.2013

Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des psychosozialen Distress bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen

Symptomatische Beeinträchtigungen (somatisch, somatopsychisch) sind bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen aufgrund der fundierten Symptomatik, Anämie und Splenomegalie-bedingten Symptome häufig zu beobachten und objektiv zu messen. Weitestgehend unbekannt sind jedoch bisher die Auswirkungen der Erkrankung auf die subjektive Belastungsebene der Patienten (z.B. kognitiv, emotional, sozial). Ziel der Studie ist die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des psychosozialen Distress bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen.

6. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

- Hämatologisches Arbeitsgruppentreffen; 16.02.2011; Magdeburg
- Mikroskopierkurs Hämatologie für Fortgeschrittene; 15.03.-18.3.2011; Magdeburg
- 5. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium "Perspektiven durch Psychoonkologie"; 02.09.2011; Magdeburg

7. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Fischer, Thomas

Rethinking bioactivity of FLT3 inhibitors

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 117.2011, 12, S. 3247-3248; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 10,558]

Heidel, Florian; Mack, Thomas S. ; Razumovskaya, Elena; Blum, Marie-Christine; Lipka, Daniel; Ballaschk, Anne; Kramb, Jan-Peter; Plutizki, Stanislav; Rönstrand, Lars; Dannhardt, Gerd; Fischer, Thomas

3,4-Diarylmaleimides - a novel class of kinase inhibitors - effectively induce apoptosis in FLT3-ITD-dependent cells

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 90.2011, insges. 14 S.; 2011

[Imp.fact.: 2,688]

Heidel, Florian; Mar, Brenton G. ; Armstrong, Scott A.

Self-renewal related signaling in myeloid leukemia stem cells

In: International journal of hematology. - Tokyo: Springer Japan, Bd. 94.2011, 2, S. 109-117; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 1,324]

Köhler, Michael; Köhler, Katharina; Koenigsmann, Michael; Kreutzmann, Nicole; Fischer, Thomas; Frommer, Jörg

Beyond diagnosis: subjective theories of illness in adult patients with acute myeloid leukemia

In: Hematology. - London [u.a.]: Maney, Bd. 16.2011, 1, S. 5-13; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 1,336]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Köhler, Katharina; Dogan, Elif; Köhler, Michael; Heine, Viktoria; Frommer, Jörg

Das Überleben der initialen Phase: Subjektive Krankheitsvorstellungen von Patienten mit akuter Leukämie zum Ende der stationären Erstbehandlung

In: Zeitschrift für psychosomatische Medizin und Psychotherapie. - Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, Bd. 57.2011, 2, S. 141-156; [Link unter URL](#); 2011

Dissertationen

Krogel, Christian

Quantitative Analyse der zellulären Bestandteile und regenerativen Veränderungen bei Carditis von Patienten mit

Refluxerkrankung und Helicobacter pylori Infektion. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2011; 90 Bl.: III., graph. Darst.;

2011