



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2014

Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

# 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

PD Dr. med. F. Heidel

## 3. Forschungsprofil

- Experimentelle Forschung: Einfluss von TKIs auf T- Zell- Aktivierung, Antigen-Erkennung und GvHD im Mausmodell.
- 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) inklusive nationaler und internationaler Studien zur allogenen Stammzelltransplantation.
- Psychoonkologie: Untersuchungen zur Lebensqualität, zu Krankheitsverständnis und -verarbeitung bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien mit besonderem Fokus auf den Einfluss der autologen und allogenen Stammzelltransplantation
- Psychoonkologie: Interventionsstudie zu einer strukturierten Kurzintervention für Eltern junger Patienten mit hämatologischen Malignomen.

## 4. Kooperationen

- Dr. M. Wulkow, Computing in Technology GmbH, Rastede
- Harvard Stem Cell Institute, Boston, USA
- MPI-CDG Dresden
- Prof. Dr. B. Schraven, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie .
- Prof. Dr. F. Böhmer, Molekulare Zellbiologie, Universität Jena
- 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. med. Hans-Henning Flechtner, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des

Kindes- und Jugendalters

- Prof. Dr. rer. nat. Inna N. Lavrik, Institut für Experimentelle Innere Medizin, OVGU Magdeburg
- Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin, OVGU Magdeburg
- Prof. Dr. T. Wölfel, Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
- Univ.Do. Dr. Bernhard Holzner, Medizinische Universität Innsbruck

## 5. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. Thomas Fischer

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.03.2010 - 31.12.2014

### **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 Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

### **Dysregulation of integrin function and induction of inflammation in JAK2-mutated myeloproliferative neoplasia.**

An activating point mutation (V617F) of the JAK2-kinase is the molecular hallmark of a group of malignant hematological diseases called polycythemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET) and primary myelofibrosis (PMF). PV, ET and PMF belong to the disease entity of so called chronic myeloproliferative neoplasia (CMN). JAK2V617F-mutated CMN (PV, ET and PMF) is characterized by clonal proliferation of myeloid cells and a striking inflammatory syndrome which is the clinical hallmark of the disease, in particular in advanced phases. Although high pro-inflammatory cytokine levels have been found in the peripheral blood of patients, the cellular and molecular basis of the inflammatory response syndrome is only incompletely understood. Currently, therapeutic options in CMN are limited to symptomatic approaches. In order to develop disease-specific therapies it is of utmost clinical importance and scientific interest to understand the molecular mechanisms of the disease. Therefore, we propose a comprehensive *in vitro* and *in vivo* investigation of the molecular processes leading to high pro-inflammatory cytokine levels and to inflammation in CMN. A special focus will be given to the role of integrins in pathophysiology of the disease.

In the previous funding period, we have generated a novel model of JAK2V617F-positive erythropoiesis using immortalized I/11 mouse erythroid progenitor cells which have been shown to faithfully execute essential steps of erythropoiesis. Three major results have been achieved during the previous funding period: (1) of particular interest was the finding that expression of JAK2V617F mutated kinase in hematopoietic cell lines is sufficient to directly induce expression of a number of pro-inflammatory cytokines including IP-10, TNF- $\alpha$ , and IL-6; (2) PLC 1 was identified as a master signaling node in function and differentiation of EpoR/JAK2 controlled erythropoiesis; (3) in preliminary experiments, we found that expression of JAK2V617F induces dramatic dysregulation of integrin (LFA1, VLA4) expression, adhesion and polarization on ICAM-1 and VCAM-1. Moreover, additional results indicate a strong synergism of LPS-induced Toll-like receptor (TLR) signaling with JAK2V617F in induction of the pro-inflammatory chemokine/cytokine IP-10. This may contribute to the cytokine storm observed in patients. Interestingly, this hypothesis is supported by the finding that IP-10 is significantly up-regulated in primary myelofibrosis patients and independently predictive of inferior survival.

In the next funding period, I/11 cells expressing either JAK2WT or JAK2V617F will be employed as our main *in vitro* model. In addition, we will take advantage of a conditional JAK2V617F knock-in mouse model made available through our collaborators. Employing these tools, we aim to characterize the role of JAK2V617F in regulating integrin (LFA1, VLA4) activation and function *in vitro* and *in vivo*. Specific findings will be validated in primary human cells (granulocytes, monocytes, B-cells, T-cells) from CMN patients. We also seek to identify the signaling molecules connecting JAK2V617F with integrin signaling. To gain a comprehensive view on the role of PLC 1 in JAK2V617F-induced inflammation *in vivo* we will generate a conditional PLC 1 knock-out/JAK2V617F knock-in mouse. Using this model, we

will study inflammatory cytokines in granulocytes, T-, B-cells and serum, integrin adhesion and function and the inflammation-related disease phenotype (splenomegaly, myelofibrosis, extramedullary hematopoiesis). Finally, we will dissect at a molecular level the cooperation of TLR signaling with JAK2V617F signaling for induction of the pro-inflammatory chemokine/cytokine IP-10.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Thomas Fischer

**Kooperationen:** Dr. M. Wulkow, Computing in Technology GmbH, Rastede; Prof. Dr. Ing. Kai Sundmacher, Institut für Verfahrenstechnik (IVT), OvGU Magdeburg; Prof. Dr. M. Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin; Prof. Dr. rer. nat. Inna N. Lavrik, Institut für Experimentelle Innere Medizin, OVGU Magdeburg

**Förderer:** Bund; 01.07.2014 - 30.06.2017

**Identifizierung neuer Zielmoleküle für die klinische Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)**

In interdisziplinären und translationalen Forschungsansätzen werden in diesem Verbundprojekt therapeutische Zielmoleküle zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) identifiziert. Die selektive Inhibition von NF- $\kappa$ B und die daraus folgende Induktion der Apoptose stellt eine vielversprechende Therapiestrategie bei der Behandlung der AML dar. Das Forschungsvorhaben adressiert eine detaillierte, qualitative und quantitative Untersuchung regulatorischer Schlüssel-moleküle. Die Erkenntnisse tragen zur Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien, insbesondere zur Individualtherapie, bei und können zudem zur Identifizierung wichtiger Biomarker bei der Diagnose der AML führen. Die Untersuchungen werden durch *high-end* Massenspektrometrie und Proteinanalytik unterstützt. Durch systemtheoretische und mathematische Methoden, die auf Boole'schen Netzwerkanalysen und Differenzialgleichungen (ODEs) beruhen, werden die relevanten Moleküle in Modellsimulationen einbezogen. Die iterative Interaktion zwischen Experiment und Modellsimulation soll zur Identifizierung und Validierung geeigneter Interventionsstrategien gegen AML führen. Anschließende Studien werden dann, in Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen, auf die Entdeckung von aktiven Wirkstoffen abzielen, um für präklinische und klinische Studien wirksamere Therapien zu erforschen. Das Projekt zeichnet sich durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität aus, denn es verbindet die Forschungsgebiete der klinischen und experimentellen Onkologie mit biochemischer Systembiologie und Systemtheorie. Diese enge Zusammenarbeit stellt eine Grundlage für die Entwicklung neuer, innovativer Therapiestrategien zur Behandlung der AML dar.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Thomas Fischer

**Kooperationen:** Dr. med. D. Lipka

**Förderer:** Bund; 01.01.2013 - 31.12.2015

**Understanding misbalanced signalling by JAK2-V617F in myeloproliferative neoplasms fusing qualitative and quantitative modelling**

The interdisciplinary research project JAK-Sys addresses the understanding of the complex signalling and influencing factors as well as the identification of therapeutic targets for myeloproliferative neoplasm (MPN). MPNs are a group of diseases of the bone marrow, in which most of the haematopoiesis occurs. The activating JAK2-V617F mutation is found in the majority of myeloid disorders. The interdisciplinary research project JAK-Sys addresses the understanding of the complex signalling and influencing factors as well as the identification of therapeutic targets for myeloproliferative neoplasm (MPN). MPNs are a group of diseases of the bone marrow, in which most of the haematopoiesis occurs. The activating JAK2-V617F mutation is found in the majority of myeloid disorders [1,2], which constitutes that it and its specific signalling pathways (see image above) are attractive therapeutic targets. On the other hand JAK2 signalling is not only a factor for neoplastic cells, but also necessary for the normal haematopoiesis. Hence the complete eradication of the malignant clone is no therapeutic option. Currently only limited knowledge about the underlying molecular mechanisms as well as the resulting misregulations associated with JAK2-V617F expression exist. However, pure biological deduction and experiments are not sufficient to infer and understand the interplay of the involved factors due to the inherent complexity and the mixture of quantitative and qualitative biological and experimental information. The key methodology of this project is therefore to use combined quantitative and qualitative systems biology modelling approaches together with model-driven biological experiments. With this novel approach we aim

1. to investigate the dynamics and to elucidate mechanisms of JAK2-V617F-dependent deregulated signalling as it appears in myeloproliferative neoplasms, and
2. to rationally identify suitable intervention strategies for therapeutic targeting of myeloproliferative neoplasms.

Experimental and theoretical partners will closely collaborate to make this combined approach effective for elucidating key mechanisms behind aberrant JAK2 signalling and finally to predict the potential efficiency of intervention strategies to combat JAK2-V617F mediated myeloproliferative neoplasms.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Florian Heidel

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.10.2012 - 31.07.2014

**Die Rolle des Polaritätsregulators Lgl1 in hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen**

A key characteristic of hematopoietic stem cells (HSC) is the ability to self-renew. Several genes and signaling pathways control the fine balance between self-renewal and differentiation in HSC and potentially also in leukemic stem cells (LSC). Cell fate determinants, such as RNA-binding proteins or polarity regulators have been recently described as effectors in stem cell biology. RNA interference led to enhanced (Prox1) or decreased (Pard6a, Prkcz, Msi2) repopulation potential *in vivo*. We investigate different pathways and cell fate determinants involved in self-renewal capacity *in vivo* using gene-specific knockout mouse models.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Florian Heidel

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2013 - 31.12.2017

**Dysregulation of integrin function and induction of inflammation in JAK2-mutated myeloproliferative neoplasia.**

An activating point mutation (V617F) of the JAK2-kinase is the molecular hallmark of a group of malignant hematological diseases called polycythemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET) and primary myelofibrosis (PMF). PV, ET and PMF belong to the disease entity of so called chronic myeloproliferative neoplasia (CMN). JAK2V617F-mutated CMN (PV, ET and PMF) is characterized by clonal proliferation of myeloid cells and a striking inflammatory syndrome which is the clinical hallmark of the disease, in particular in advanced phases. Although high pro-inflammatory cytokine levels have been found in the peripheral blood of patients, the cellular and molecular basis of the inflammatory response syndrome is only incompletely understood. Currently, therapeutic options in CMN are limited to symptomatic approaches. In order to develop disease-specific therapies it is of utmost clinical importance and scientific interest to understand the molecular mechanisms of the disease. Therefore, we perform comprehensive *in vitro* and *in vivo* investigation of the molecular processes leading to high pro-inflammatory cytokine levels and to inflammation in CMN.

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Florian Heidel

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2011 - 31.07.2014

**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 signifikanter 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 PD Dr. Florian Heidel

**Projektbearbeiter:** Arrreba, Patricia

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.11.2012 - 31.10.2014

**PLCg1 signaling in hematopoietic stem cells**

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasia initiated by the constitutively active fusion-kinase BCR-ABL and characterized by massive proliferation of phenotypically normal myeloid cells. Nowadays, a targeted therapy using inhibitors of BCR-ABL (imatinib) has improved the disease prognosis. However, a resistance from a persistent malignant cell pool impairs its eradication. In our previous work, we were able to demonstrate the important role of phospholipase-C-gamma1 (PLCg1) pathway in leukemia development of CML. We proved an activation of the BCR-ABL downstream pathway mTOR-p70S6-kinase, controlled by PLCg1 and parallel to the classical signaling pathways. Moreover, PLCg1 pathway might be a potential target in myeloproliferative neoplasias, as we have also demonstrated synergistic inhibition of PLCg1 with the tyrosine kinase inhibitor imatinib. However, before using it as a therapeutic target it is crucial to understand its relevance in development and maintenance of normal hematopoiesis. It has been shown already that a loss of PLCg1 in mouse leads to a disruption of erythropoiesis in early fetal development. Therefore, our goal is to investigate the biological relevance of PLCg1 in normal hematopoiesis by an RNA interference approach, studying the hematopoietic stem cells in a stage of development (fetal liver cells) and maintenance (adult HSC).

---

**Projektleiter:** OA PD Dr. Florian Heidel

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2016

**The role of evolutionary conserved signaling pathways and cell fate determinants (polarity regulators) in hematopoietic and leukemic stem cell biology**

A key characteristic of hematopoietic stem cells (HSC) is the ability to self-renew. Several genes and signaling pathways control the fine balance between self-renewal and differentiation in HSC and potentially also in leukemic stem cells (LSC). Cell fate determinants, such as RNA-binding proteins or polarity regulators have been recently described as effectors in stem cell biology. RNAinterference led to enhanced (Prox1) or decreased (Pard6a, Prkcz, Msi2) repopulation potential in vivo.

Loss of cell polarity influences epithelial cancers and supports tumorigenesis by altering cell-cell-matrix interactions. Additionally, regulation of cell polarity is essential for asymmetric cell division (ACD). ACD is involved in differentiation of the progeny and maintenance of stemness. Asymmetric cell division is an important part of cell polarity that may have an important impact in both, hematopoiesis and leukemogenesis. ACD regulates the induction and maintenance of polarity during cell division, resulting in the generation of two daughter cells with different genetic properties. As a consequence, the asymmetrically localized proteins often include determinants of cell fate. In regular hematopoiesis, ACD is involved in maintenance of the HSC pool. When a stem cell divides, one daughter cell follows a genetic program inducing proliferation and differentiation, while the second daughter cell stays under a program, inducing quiescence and the capacity for longevity. ACD leads to asymmetric segregation of self-renewal to one daughter cell in HSC. In leukemia development, disturbance of ACD (e.g. by loss of proteins involved in cell polarity) therefore may lead to coinheritance of both, self-renewal and proliferative capacity and thus creating a leukemic transformation. Supporting the hypothesis that leukemia can arise from HSC but also from more differentiated progenitor cells, ACD could enhance proliferative capacity of a pre-leukemic HSC population or conversely enhance self-renewal capacity of more differentiated pre-leukemic GMP. Thus, loss of ACD may alter the balance between expansion of differentiated progenitors and maintenance of HSC, thereby acting as an oncogenic event in leukemogenesis. We investigate different pathways and cell fate determinants involved in self-renewal capacity in vivo using gene-specific knockout mouse models.

---

**Projektleiter:** Dipl.-Psych. Michael Köhler

**Förderer:** Haushalt; 01.01.2013 - 31.12.2017

**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:** Dipl.-Psych. 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:** Dipl.-Psych. Michael Köhler

**Kooperationen:** Prof. Dr. J. Frommer, Abteilung Psychosomatische Medizin; Prof. Dr. med. Hans-Henning Flechtner, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des Kindes- und Jugendalters; Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik; Psychosoziale Krebsberatungsstelle/ Magdeburger Krebsliga e. V.; Univ.Do. Dr. Bernhard Holzner, Medizinische Universität Innsbruck

**Förderer:** Deutsche Krebshilfe e. V.; 01.10.2012 - 30.09.2016

**Psychoonkologische Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen (AYA-PARENTS 2012)**

Zahlreiche aktuelle Befunde weisen einheitlich darauf hin, dass die Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (adolescents and young adults, AYA) mit Krebs durch die Diagnose ihres Kindes krankheitswertig psychisch belastet sind und an somatopsychischen Beschwerden leiden. Während für die AYA Patienten psychoonkologische Behandlungskonzepte entwickelt und wissenschaftlich evaluiert sind, ist die dringend erforderliche psychoonkologische Versorgung der Eltern, gemäß der Anzahl der entsprechenden wissenschaftlichen Studien und klinischen Therapieprogramme in der Literatur, insgesamt als unzureichend einzustufen. Dabei übernehmen gerade die Eltern eine Schlüsselposition für junge Patienten, da diese aufgrund der krebsbedingten Wirklichkeitsänderung in ihrer Entwicklung gestoppt werden während einer sehr veränderlichen Lebensphase. Vormalig selbständige und erwachsene Kinder können auf frühere psychische Entwicklungsstufen zurückfallen und bedürfen plötzlich wieder elterlicher Obhut und Verantwortung. Darüber hinaus sollen Eltern jedoch auch ihre Kinder zuverlässig durch das medizinische System navigieren und als Ansprechpartner für die behandelnden Ärzte zur Verfügung stehen. Aus diesen Gründen wurde eine aus fünf Behandlungsstunden bestehende psychoonkologische Kurzintervention (KI) für nächste Angehörige von AYA Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen entwickelt, welche auf den therapeutischen Konzepten der Psychoedukation und der psychoonkologisch-supportiven Psychotherapie auf psychodynamischer Grundlage basiert. In einem randomisierten, kontrollierten Studiendesign soll die Wirksamkeit dieser bereits klinisch erprobten psychoonkologischen KI hinsichtlich der Verstärkung adaptiver Strategien der Krankheitsbewältigung überprüft werden. Die primäre Zielstellung der psychoonkologischen KI stützt sich auf erprobte Methoden der Arbeitsgruppe zur Modifikation subjektiver Krankheitstheorien, um tragfähige und problemorientierte Bewältigungsstrategien auszubilden und eine Besserung der emotionalen Regulation negativer Affekte bei den KI-Teilnehmern zu erreichen.

---

**Projektleiter:** Dipl.-Psych. Michael Köhler

**Kooperationen:** Dr. med. D. Lipka

**Förderer:** Haushalt; 01.07.2011 - 30.06.2015

**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

- Nachlese ASH 2013; 22.01.2014;Magdeburg
- Wissenschaftliches Symposium zur 500. Stammzelltransplantation;12.03.2014;Magdeburg
- Symposium CML/Myeloproliferative Neoplasien/MDS; 19.03.2014;Magdeburg
- Mikroskopierkurs "Hämatologie für Fortgeschrittene"; 08.-11.04.2014;Magdeburg
- Post-ASCO;21.06.2014;Magdeburg
- 8. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium;12.09.2014;Magdeburg

## 7. Veröffentlichungen

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

**Benderska, Natalya; Ivanovska, Jelena; Rau, Tilman T.; Schulze-Luehrmann, Jan; Mohan, Suma; Chakilam, Saritha; Gandesiri, Muktheshwar; Ziesché, Elisabeth; Fischer, Thomas; Söder, Stephan; Agaimy, Abbas; Distel, Luitpold; Sticht, Heinrich; Mahadevan, Vijayalakshmi; Schneider-Stock, Regine**

DAPK-HSF1 interaction as a new positive feedback loop for TNF-induced apoptosis in colorectal cancer cells

In: Journal of cell science. - Cambridge: Company of Biologists Limited, Bd. 127.2014;

[Imp.fact.: 5,325]

**Dietrich, Sascha; Boumendil, Ariane; Finel, Herve; Avivi, Irit; Volin, Liisa; Cornelissen, Jan; Romejko-Jarosinska, Joanna; Schmid, Christoph; Finke, Jürgen; Stevens, Wendy B. C.; Schouten, Harry C.; Kaufmann, Martin; Sebban, Catherine; Trnny, Marek; Kobbe, Guido; Fornecker, Luc-Matthieu; Schetelig, Johannes; Kanfer, Edward; Heinicke, Thomas; Pfreundschuh, Michael; Diez-Martin, José Luis; Bordessoule, Dominique; Robinson, Stephen; Dreger, Peter**

Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation - a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

In: Annals of oncology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 25.2014, 5, S. 1053-1058;

[Imp.fact.: 6,578]

**Heinicke, Thomas; Hütten, Heiko; Kalinski, Thomas; Franke, Ingolf; Bonnekoh, Bernd; Fischer, Thomas**

Sustained remission of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm after unrelated allogeneic stem cell transplantation - a single center experience

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 93.2014, insges. 5 S.;

[Imp.fact.: 2,396]

**Hentrich, Marcus; Schalk, Enrico; Schmidt-Hieber, Martin; Chaberny, Iris; Mousset, Sabine; Buchheidt, Dieter; Ruhnke, Markus; Penack, Olaf; Salwender, Hans; Wolf, Hans-Heinrich; Christopheit, Maximilian; Neumann, Steffen; Maschmeyer, Georg; Karthaus, Meinolf**

Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology

In: Annals of oncology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 25.2014, 5, S. 936-947;

[Imp.fact.: 6,578]

**Koehler, Michael; Fischer, Thomas; Kropf, Siegfried; Frommer, Jörg**

Quantitative tool to evaluate the somatic burden due to chemotherapy-induced adverse events - the somatic burden score

In: Supportive care in cancer. - Berlin: Springer, Bd. 22.2014, 11, S. 3089-3099;

[Imp.fact.: 2,495]

**Krüger, William H.; Hirt, Carsten; Basara, Nadezda; Sayer, Herbert G.; Behre, Gerhard; Fischer, Thomas; Grobe,**



**Norbert; Maschmeyer, Georg; Niederwieser, Dietger; Dölken, Gottfried**

Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma - final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO)

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 93.2014, 9, S. 1587-1597;

[Imp.fact.: 2,396]

**Neumann, Jens; Riek-Burchardt, Monika; Herz, Josephine; Doeppner, Thorsten R.; König, Rebecca; Hütten, Heiko; Etemire, Eloho; Männ, Linda; Klingberg, Anika; Fischer, Thomas; Görtler, Michael W.; Heinze, Hans-Jochen; Reichardt, Peter; Schraven, Burkhard; Hermann, Dirk M.; Reymann, Klaus G.; Gunzer, Matthias**

Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke

In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 128.2014, insges. 19 S.;

[Imp.fact.: 9,777]

**Penack, Olaf; Becker, Carolin; Buchheidt, Dieter; Christopeit, Maximilian; Kiehl, Michael; Lilienfeld-Toal, Marie von; Hentrich, Marcus; Reinwald, Marc; Salwender, Hans; Schalk, Enrico; Schmidt-Hieber, Martin; Weber, Thomas; Ostermann, Helmut**

Management of sepsis in neutropenic patients - 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 93.2014, 7, S. 1083-1095;

[Imp.fact.: 2,396]

**Placke, Theresa; Faber, Katrin; Nonami, Atsushi; Putwain, Sarah L.; Salih, Helmut R.; Heidel, Florian H.; Krämer, Alwin; Root, David E.; Barbie, David A.; Krivtsov, Andrei V.; Armstrong, Scott A.; Hahn, William C.; Huntly, Brian J.; Sykes, Stephen M.; Milsom, Michael D.; Scholl, Claudia; Fröhling, Stefan**

Requirement for CDK6 in MLL-rearranged acute myeloid leukemia

In: Blood. - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 124.2014, 1, S. 13-23;

[Imp.fact.: 9,775]

**Schalk, Enrico; Färber, Jacqueline; Fischer, Thomas**

Multidrug-resistant gram-negative bacteria in hematology and oncology

In: Infection control and hospital epidemiology. - New York, NY: JSTOR, Bd. 35.2014, 9, S. 1203-1204;

[Imp.fact.: 3,938]

**Schalk, Enrico; Geginat, Gernot; Schulz, Christian; Schlüter, Dirk; Fischer, Thomas**

The incidence of norovirus infections in cancer patients shows less seasonal variability compared to patients with other diseases. Letter to the editor

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 93.2014, 5, S. 889-890;

[Imp.fact.: 2,396]

**Schalk, Enrico; Tammer, Ina; Heidel, Florian H.**

Germ and hematology - Underlying disease influences diversity of germ spectra and antibiotic therapy

In: Infection control and hospital epidemiology. - New York, NY: JSTOR, Bd. 35.2014, 2, S. 208-210;

[Imp.fact.: 3,938]

**Schnöder, Tina M.; Arriba-Tutusaus, Patricia; Griehl, Inga; Bullinger, Lars; Buschbeck, Marcus; Lane, Steven W.; Döhner, Konstanze; Plass, Christoph; Lipka, Daniel B.; Heidel, Florian H.; Fischer, Thomas**

Epo-induced erythroid maturation is dependent on Plc[gamma]1 signaling

In: Cell death and differentiation. - Houndmills, Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 21.2014;

[Imp.fact.: 8,385]

**Wolleschak, Denise; Heidel, Florian H.**

A rare cause of lower back pain

In: Blood. - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 124.2014, 2, S. 165;

[Imp.fact.: 9,775]

**Wolleschak, Denise; Mack, Thomas S.; Perner, Florian; Frey, Stephanie; Schnoeder, Tina M.; Wagner, Marie-Christine; Höding, Christine; Pils, Marina C.; Parkner, Andreas; Kliche, Stefanie; Schraven, Burkhard; Hebel, Katrin; Brunner-Weinzierl, Monika; Ranjan, Satish; Isermann, Berend; Lipka, Daniel B.; Fischer, Thomas; Heidel, Florian H.**

Clinically relevant doses of FLT3-kinase inhibitors Quizartinib and Midostaurin do not impair T-cell reactivity and function

In: Haematologica, the hematology journal. - Pavia: Ferrata Storti Foundation; Bd. 99.2014, 6, S. e90-e93; [Imp.fact.: 5,868]

### ***Buchbeiträge***

**Arreba-Tutusaus, Patricia; Heidel, Florian H.**

Signaling pathways maintaining stemness in adult hematopoietic stem cells

In: Adult stem cells. - New York: Humana Press, S. 1-13, 2014;

### ***Dissertationen***

**Ballaschk, Anne; Naumann, Michael [Gutachter]**

Identifikation und funktionelle Charakterisierung von Internen Tandemduplikationen des FLT3-Rezeptors bei akuter myeloischer Leukämie. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2014; 80 Bl: III., graph. Darst.;

**Gehring, Sonja Maria; Westphal, Sabine [Gutachter]**

Zytotoxizität der Statine und Thiazolidinedione bei Meningeomzellen. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2014; 70 Bl: III., graph. Darst.;

**Mack, Thomas Sebastian; Fischer, Thomas [Gutachter]**

Biologische Charakterisierung von unterschiedlichen FLT3 internen Tandemduplikationen (ITD) in der akuten myeloischen Leukämie (AML). - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2014, 2013; VIII, 111 Bl.: graph. Darst.; 30 cm;