



Klinik für Innere Medizin II – Hämatologie/Onkologie/Knochenmarktransplantation

Direktor: Prof. Dr. Klaus Höffken

Adresse: Klinik für Innere Medizin II
Erlanger Allee 101
07747 Jena
E-Mail: UKJ-KIM2@med.uni-jena.de
Internet: <http://www2.uni-jena.de/med/kim2/>

Forschungsprojekte

Forschungsthema:

Geriatrische Onkologie: Kriterien für Behandlungsentscheidungen

Projektleiter/in: Es handelt sich um eine multidisziplinäre Studie, bei der 6 unterschiedliche Institutionen der Friedrich Schiller Universität beteiligt waren:

(1) Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Hämatologie und

Onkologie), Leitung: Prof. Dr. K. Höffken, Dr. U. Wedding

(2) Lehrstuhl für Entwicklungspsychologie des Instituts für Psychologie, Leitung: Prof. Dr. R.K. Silbereisen, PD Dr. M. Pinguart

(3) Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie des Instituts für Psychologie, Leitung: Prof. Dr. W.H.R. Miltner,

(4) Klinik für Psychiatrie, Leitung: Prof. Dr. H. Sauer,

(5) Institut für Medizinische Psychologie, Leitung: Prof. Dr. B. Strauss,

(6) Institut für Klinische Pharmakologie, Leitung: PD Dr. M. Hippus, ehemals Prof. Dr. A. Hoffmann.

Kurzbeschreibung: Insgesamt war das Ziel der von der Deutschen Krebshilfe und dem TMWFK geförderten Studie „Geriatrische Onkologie: Kriterien für Behandlungsentscheidungen“. bessere Kriterien als das chronologische Alter des Patienten zu finden, anhand derer Behandlungsentscheidungen zu treffen sind. Hierbei standen zwei Hauptfragen im Vordergrund: (1) Welche Behandlung ist alten Patienten mit Krebserkrankungen



zumutbar und (2) welche Behandlung wollen ältere Patienten erhalten?

Es handelt sich um eine prospektive Studie. Zusätzlich zur Hauptgruppe der älteren Patienten mit Krebserkrankung wurden vier Kontrollgruppen in die Untersuchung einbezogen, d.h., jüngere Patienten mit Krebserkrankung, ältere Patienten ohne Krebserkrankung, aber mit internistischer Erkrankung und ältere und jüngere Personen ohne akute Erkrankung aus der Bevölkerung.

Ferner handelt es sich um eine Querschnittanalyse, bei der die Daten dieser fünf Untersuchungsgruppen verglichen werden und um eine Längsschnittanalyse mit Verlaufsmessungen innerhalb aller fünf Untersuchungsgruppen an bis zu fünf verschiedenen definierten Messzeitpunkten. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die stationär in der Klinik für Innere Medizin II behandelt wurden. Auf Grund des Alters und des Vorliegens einer Krebserkrankung wurden sie drei Gruppen zugeordnet: Insgesamt wurden 777 Studienteilnehmer rekrutiert

Förderung durch /

Kennziffer: Deutsche Krebshilfe 70-2445-Hö, TMWFK B 311-99009

Laufzeit: 2000-2005

Forschungsthema:

Interaktionen magnetischer Flüssigkeiten mit malignen und gesunden humanen Zellen

Projektleiter/in: Dr. Joachim Clement, Prof. Dr. Katharina Pachmann

Mitarbeiter/innen: Dr. Manuela Schwalbe, MTA Cornelia Jörke, MTA Marita Vetterlein

Schlagwörter: Magnetische Nanopartikel, Mammakarzinom, Endozytose, Zellseparation

Kurzbeschreibung: Magnetische Flüssigkeiten sind bei der gezielten Isolierung von Zellpopulationen von Bedeutung. Allerdings erfordern die einschägigen Verfahren neben dem Kern-Hülle-Teilchen zusätzliche funktionelle Gruppen, wie etwa Antikörper, die



Moleküle auf der Oberfläche der zu detektierenden Zellen erkennen. Im vorliegenden Antrag soll eine andere, neuartige Vorgehensweise untersucht werden, bei der direkt, also ohne die Verwendung spezifischer Liganden Kern-Hülle-Teilchen für die Interaktion mit humanen Zellen eingesetzt werden. Wir wollen die Bedingungen und die Mechanismen untersuchen, mit denen magnetische Flüssigkeiten mit gesunden und Tumorzellen in Wechselwirkung treten.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG, Schwerpunktprogramm 1104, Projekt CL202/1-2

Laufzeit: 2002-2007

Forschungsthema:

Die migratorische und invasive Kompetenz von Tumorzellen wird durch BMP-2 reguliert

Projektleiter/in: PD Dr. Herbert Sayer, Dr. Joachim Clement

Mitarbeiter/innen: Dipl. biochem. Susanne Steinert

Schlagwörter: BMP-2, Mammakarzinom, Migration, Invasion

Kurzbeschreibung: Knochenmorphogenesefaktoren (BMPs) sind entscheidende Regulatoren in der Vertebratenentwicklung, aber auch wichtiger und zentraler Zellfunktionen im adulten Organismus. BMP-2 soll an der Invasion von Tumorzellen und der daraus resultierenden Metastasierung beteiligt sein. Im vorliegenden Projekt soll die Expression von BMP-2 im Mammakarzinom systematisch analysiert werden und seine Wertigkeit für die individualorientierte Prognosedifferenzierung ermittelt werden. Weiterhin soll die in vitro und in vivo Invasivität von BMP-2 überexprimierenden Zellen untersucht werden.

Förderung durch /

Kennziffer: Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF),
Projekt 3.10

Laufzeit: 2004-2007



Forschungsthema:

- 1. Neue Verfahren zur Detektion von Flt3-Punktmutationen sowie ihr Einsatz zur MRD-Diagnostik bei Akuter Myeloischer Leukämie**
- 2. Bedeutung von Flt3-Mutationen für die Generierung von dendritischen Zellen aus Blasten bei akuter myeloischer Leukämie**

Projektleiter/in: Dr. Sebastian Scholl

Schlagwörter: AML, Flt3, real-time PCR, dendritische Zellen

Kurzbeschreibung: Die Existenz einer Tandemduplikation (ITD) im Flt3-Gen (Flt3-ITD) geht statistisch gesehen mit einer schlechteren Prognose der Akuten Myeloischen Leukämie einher. Das im Rahmen der Leukämieentstehung durch Flt3-ITD veränderte „Signalgefüge“ bedingt über eine differentielle Genexpression das autonome klonale Wachstum einschließlich verminderter Sensitivität gegenüber apoptoseinduzierender Substanzen und Blockade der myeloischen Differenzierung. Eine auf der Expression wichtiger Zielgene oder bestimmter Expressionsmuster basierende Stratifizierung wichtiger pathogenetisch klassifizierter Subgruppen Flt3-ITD-positiver Leukämien könnte perspektivisch Rückschlüsse auf die Art der notwendigen Therapieintensität einschließlich der allogenen Blutstammzelltransplantation liefern.

Förderung durch /

Kennziffer: Dr. Rainald-Stromeyer-Stiftung, T 197 – 13.495 und T 197 – 14.452

Laufzeit: 2004-2005

Forschungsthema:

- 1. Funktion des Anaphase-Promoting Complex (APC) in ruhenden Zellen**
- 2. Expressions-Muster von APC**
- 3. Expressions-Muster von Scc1**
- 4. Interaktion von p53 mit Separase**
- 5. Aktivierung von Separase durch Securin**

Projektleiter/in: Dr. Karin Schrenk (Wirth)



- Mitarbeiter/innen:** Frau Janina Seznec (Diplomandin), Frau Carla Münster (Diplomandin)
- Schlagwörter:** APC, Separase, Securin, Scc1, p53
- Kurzbeschreibung:** Der Anaphase-Promoting Complex (APC) ist eine Ubiquitin-Ligase, die durch Ubiquitinierung verschiedener Zellzyklusproteine das Signal für den Abbau dieser Proteine am Proteasom gibt. APC wird auch in postmitotischen Zellen gefunden. Die Funktion des APC in ruhenden Zellen sowie das Expressionsmuster sollen weiter charakterisiert werden. Die Protease Separase führt durch Spaltung der Untereinheit des Cohesion Complex Scc1 zur Trennung der Schwesterchromatiden. Es soll untersucht werden, ob die Knochenmarksaplasie der Separase-knockout-Mäuse p53 vermittelt ist. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der aktivierenden Funktion von Securin auf Separase.
- Förderung durch / Kennziffer:**
- 1) Programm zur Förderung der Drittmittelfähigkeit von Nachwuchswissenschaftler(inne)n 2005/2006
 - 2) IZKF, Core Unit „Transgene Tiere“
- Laufzeit:**
- 1) 2005-2006
 - 2) 2004-2007

weitere Projekte

Forschungsthema:

Zuordnung von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) und Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL) zu zellulären Subpopulationen

Projektleiter/in:

Dr. Lars-Olof Mügge

Forschungsthema:

Molekulare Mechanismen der Entstehung und Resistenzentwicklung bei akuten myeloischen Leukämien

Projektleiter/in:

Dr. Karin Schrenk

Forschungsthema:

GvHD-Prophylaxe



Projektleiter/in: PD Dr. Herbert Sayer

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Ayuk F, Shimoni A, Nagler A, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Zabelina T, Zander AR, Kröger N

Efficacy and toxicity of low-dose escalating donor lymphocyte infusion given after reduced intensity conditioning allograft for multiple myeloma; *Leukemia*. 18 (2004) 3, 659-662

Clement JH, Raida M, Sängler J, Bicknell R, Liu J, Naumann A, Geyer A, Waldau A, Hortschansky P, Schmidt A, Höffken K, Wölfl S, Harris AL

Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) induces in vitro invasion and in vivo hormone independent growth of breast carcinoma cells. *Int. J. Oncol.* 27 (2005), 401-409

Dietrich CF, Gouder S, Hocke M, Schüssler G, Ignee A

Endosonographie der Choledocholithiasis und ihrer Differentialdiagnosen; *Endoskopie heute*. 17 (2004), 160-166

Hausmaninger H, Morack G, Heinrich B, Wallwiener D, Höffken K, Buksmaui S, Krejcy K, Miller MA, Possinger K

Gemcitabine combined with epirubicin in the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase II study; *Am J Clin Oncol.* 27 (2004) 4, 429-35

Heller A, Fricke HJ, Starke H, Loncarevic IF, Claussen U, Liehr T

Characterization of a highly aberrant plasma cell leukemia karyotype: a case report; *Oncol Rep.* 11 (2004) 1, 89-92

Hocke M, Bosseckert H

Incorrect macroscopic diagnosis of colonic carcinoma made at endoscopy; *Endoscopy*. 36 (2004), 668

Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C

Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part I: General aspects and treatment of small lung cancer (SCLC); *Onkologie*. 27 (2004) 5, 500-505

Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C

Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part II: Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC); *Onkologie*. 27 (2004) 6, 583-588

Hyckel P, Berndt A, Clement JH, Beensen V, Peters H, Kosmehl H

Cherubism - new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 33 (2005), 61-68

Kasper C, Sayer HG, Mügge LO, Schilling K, Scholl S, Issa MC, Höffken K

Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors; *Bone Marrow Transplant.* 33 (2004) 1, 65-69



Kröger N, Perez-Simon JA, Myint H, Klingemann H, Shimoni A, Nagler A, Martino R, Alegre A, Tomas JF, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Fauser A, Sayer HG, Leon A, Beyer J, Zabelina T, Ayuk F, San Miguel JF, Brand R, Zander AR

Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma; Biol Blood Marrow Transplantation. 10 (2004) 10, 698-708

Kröger N, Schilling G, Einsele H, Liebisch P, Shimoni A, Nagler A, Perez-Simon JA, San Miguel JF, Liehl M, Fauser A, Schwerdtfeger R, Wandt H, Sayer HG, Myint H, Klingemann H, Zabelina T, Dierlamm J, Hinke A, Zander AR

Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation; Blood. 103 (2004) 11, 4056-4061

Kröger N, Shaw B, Iacobelli S, Zabelina T, Peggs K, Shimoni A, Nagler A, Binder T, Eiermann T, Madrigal A, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Beyer J, Bornhäuser M, Ayuk F, Zander AR, Marks DI

Comparison between antithymocyte globulin and alemtuzumab and the possible impact of KIR-ligand mismatch after dose-reduced conditioning and unrelated stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 129 (2005), 631 - 643

Kueth F, Figulla HR, Voth M, Richartz BM, Opfermann T, Sayer HG, Krack A, Fritzenwanger M, Höffken K, Gottschild D, Werner GS

Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction; Dtsch Med Wochenschr. 129 (2004) 9, 424-428

Kueth F, Richartz BM, Sayer HG, Kasper C, Werner GS, Höffken K, Figulla HR

Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions; Int J Cardiol. 97 (2004) 1, 123-127

Küthe F, Figulla HR, Herzau M, Voth M, Fritzenwanger M, Opfermann T, Pachmann K, Krack A, Sayer HG, Gottschild D, Werner GS

Treatment with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J. 150 (2005), 115

Küthe F, Richartz BM, Kasper C, Sayer HG, Höffken K, Werner GS, Figulla HR

Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans. Int J Cardiol. 100 (2005), 485 - 491

Nagel G, Wedding U, Röhrig B, Katenkamp D

The impact of comorbidity on the survival of postmenopausal women with breast cancer; J Cancer Res Clin Oncol. 130 (2004), 664-670

Pachmann K



Longtime recirculating tumor cells in breast cancer patients. Clin Cancer Res. 11 (2005), 5657

Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Schneider U, Schünemann S, Höffken K
Quantification of the response of circulating epithelial cells to neoadjuvant treatment for breast cancer: a new tool for therapy monitoring. Breast Cancer Res. 7 (2005), R975 - R979

Pachmann K, Clement JH, Schneider C-P, Willen B, Camara O, Pachmann U, Höffken K

Standardized quantification of circulating tumor cells from lung and breast cancer. Clin. Chem. Lab. Med. 43 (2005), 617-627

Raida M, Clement JH, Ameri K, Han C, Leek RD, Harris AL

Expression of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in breast cancer inhibits hypoxic cell death. Int. J. Oncol. 26 (2005), 1465-1470

Raida M, Clement JH, Leek RD, Ameri K, Bicknell R, Niederwieser D, Harris AL

Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and induction of tumor angiogenesis. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 131 (2005), 741-750

Rolle A, Günzel R, Pachmann U, Willen B, Höffken K, Pachmann K

Increase in number of circulating disseminated epithelial cells after surgery for non-small cell lung cancer monitored by MAINTRAC(R) is a predictor for relapse: A preliminary report. World J Surg Oncol. 3 (2005), 18

Scholl S, Kirsch C, Böhmer FD, Klinger R

Signal transduction of c-Kit receptor tyrosine kinase in CHRF myeloid leukemia cells; J Cancer Res Clin Oncol. 130 (2004), 711-718

Scholl S, Klink A, Mügge LO, Schilling K, Höffken K, Sayer HG

Safety and impact of donor-type red blood cell transfusion before allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation with major ABO mismatch. Transfusion. 45 (2005), 1676 - 1683

Scholl S, Mügge LO, Issa MC, Kasper C, Pachmann K, Höffken K, Sayer HG

Impact of early NK cell recovery on development of GvHD and CMV reactivation in dose-reduced regimen prior to allogeneic PBSCT. Bone Marrow Transplant. 35 (2005), 183 - 90

Scholl S, Sayer HG, Mügge LO, Kasper C, Pietraszczyk M, Kliche KO, Clement JH, Höffken K

Increase of interleukin-18 serum levels after engraftment correlates with acute graft-versus-host disease (GvHD) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT); J Cancer Res Clin Oncol. 130 (2004), 704-710

Scholl S, Krause C, Loncarevic IF, Müller R, Kunert C, Wedding U, Sayer HG, Clement JH, Höffken K

Specific detection of Flt3 point mutations by highly sensitive Real-time PCR. J. Lab. Clin. Med. 145 (2005), 295-304



Scholl S, Loncarevic IF, Krause C, Clement JH, Höffken K, Sayer HG

Analyses of minimal residual disease based on Flt3 mutations in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 131 (2005), 279-283

Scholl S, Loncarevic IF, Krause C, Kunert C, Clement JH, Höffken K

Minimal residual disease based on patient specific Flt3 -ITD and -ITT mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia Res.* 29 (2005), 849-853

Schwalbe M, Jörke C, Buske N, Höffken K, Pachmann K, Clement JH

Selective reduction of the interaction of magnetic nanoparticles with leukocytes and tumor cells by human plasma. *J. Magn. Magn. Mater.* 293 (2005), 433-437

Steinert S, Ludwig M, Naumann A, Geyer A, Clement JH

BMP-2 reguliert das Migrationsverhalten von Mammakarzinomzellen in vitro. *Biospektrum.* 4 (2005), 470-472

Untch T, Eidtmann H, du Bois A, Meerpohl HG, Thomssen Ch, Ebert A, Harbeck N, Jackisch C, Heilmann V, Emons G, Wallwiener D, Wiese W, Blohmer JU, Höffken K, Kuhn W, Reichardt P, Muscholl M, Pauschinger M, Langer B, Lück HJ

Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial; *Eur J Cancer.* 40 (2004) 7, 988-997

Andra W, Danan H, Eitner K, Hocke M, Kramer HH, Parusel H, Saupe P, Werner C, Bellemann ME

A novel magnetic method for examination of bowel motility. *Med Phys.* 32 (2005) 9, 2942-4

Wagner K, Kautz A, Röder M, Schwalbe M, Pachmann K, Clement JH, Schnabelrauch M

Synthesis of oligonucleotide-functionalized magnetic nanoparticles and study on their in vitro uptake; *Appl Organomet Chem.* 18 (2004), 514-519

Wedding U, Bokemeyer C, Meran JG

Elderly patients with acute myeloid leukaemia: characteristics in biology, patients and treatment. Recommendations of the working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society for Haematology and Oncology (ÖGHO) and the German Society for Geriatrics (DGG); *Onkologie.* 27 (2004) 1, 72-82

Wirth K, Ricci R, Giménez-Abián JF, Taghybeeglu S, Jochum W, Vasseur-Cognet M, Nasmyth K

Loss of the Anaphase-Promoting Complex in quiescent cells causes unscheduled hepatocyte proliferation. *Genes Dev.* 18 (2004), 88-98

Ziemer M, Wedding U, Sander CS, Elsner P



Necrobiotic xanthogranuloma-rapid progression under treatment with melphalan. Eur J Dermatol. 15 (2005), 363-365