

MEDIZINISCHE KLINIK IV

LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN (HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE)

UNIV.-PROF. DR. MED. RAINHARDT OSIEKA

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 11,5

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 0 WISSENSCHAFTLER; 1 MTA (SEIT 15.08.05)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Epigenetische Veränderungen bei hämatologischen Neoplasien (Dr. Galm, Dr. Jost, Dr. Wilop, Dr. Dada)

Neben genetischen Aberrationen spielen epigenetische Veränderungen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese maligner Tumoren, da eine Hypermethylierung von Promotorregionen zu einer transkriptionellen Inaktivierung führt. Methylierungsprofile von Plasmazytom- und Leukämiepatienten sollen Erkenntnisse über die epigenetische Inaktivierung multipler Signalwege aufzeigen. Durch Korrelation mit den klinischen Daten der Patientenkollektive soll die Bedeutung von Methylierungsmarkern als Prognosefaktoren etabliert werden.

Immunmodulatorische Substanzen in der Behandlung des Plasmazytoms (Dr. Jost, Dr. Galm)

Die orale Gabe von Thalidomid und immunmodulatorischen Substanzen stellt ein innovatives Therapiekonzept in der Behandlung des Plasmazytoms dar. Als Wirkmechanismus wird unter Anderem eine Hemmung der Angiogenese vermutet. Durch in vitro-Experimente an Plasmazytomzelllinien sollen Interaktionen dieser Wirkstoffe mit konventionellen Zytostatika untersucht werden. Synergismen/Antagonismen sollen über eine gezielte Genexpressionsanalyse geklärt werden.

Prognosefaktoren bei Patienten mit Adenokarzinomen unbekanntem Ursprungs (ACUP) (Dr. Jost, Dr. Wilop)

Durch eine retrospektive Analyse klinischer Daten von Patienten mit ACUP sollen Prognosefaktoren und klinische Subgruppen systematisch analysiert werden.

Klinischer Einsatz der demethylierenden Substanz Decitabine beim myelodysplastischen Syndrom (Dr. Galm, Dr. Jost, Dr. Dada)

Mit der Substanz 5-Aza-2'-desoxycytidin (Decitabine) steht jetzt eine neue vielversprechende Substanz für den klinischen Einsatz bei MDS zur Verfügung. Decitabine entfaltet seine Wirkung durch Demethylierung und Differenzierungsinduktion. Im Rahmen einer multizentrischen europaweiten Phase III-Studie soll die Rolle von Decitabine in der Behandlung von Hochrisiko-MDS bei Patienten über 60 Jahren evaluiert werden. Als „Translational Research“ werden durch Analyse von Knochenmarksproben der teilnehmenden Patienten im Verlauf die in vivo-Effekte von Decitabine auf den Methylierungsstatus von Tumorsuppressorgenen untersucht.

Einsatz von Immuntoxinen zur Therapie von Tumorerkrankungen (Dr. Jost)

Durch präklinische Modelle soll das Potential von Immuntoxinen in der Behandlung von akuten Leukämien und malignen Lymphomen evaluiert werden.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Epigenetische Veränderungen in der Pathogenese des Multiplen Myeloms

Projektleiter: Dr. med. O. Galm
 Förderer: Deutsche Krebshilfe
 Art der Förderung: Forschungsprojekt
 Bewilligungszeitraum: 11/04-08/07
 Kooperationen: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University Baltimore, USA; Abteilung für Pathologie, Univ. Maastricht, NL; Toyko Medical and Dental University, Tokyo, Japan
 Sind Probanden/
 Patienten einbezogen? nein

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: im Web of Science gelistet

- [1] Galm O, Herman JG, Baylin SB The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies. **Blood Rev.** 2006;20(1): 1-13 (Impact(2005)=4.167)
- [2] Gore SD, Baylin S, Sugar E, Carraway H, Miller CB, Carducci M, Grever M, Galm O, Dausess T, Karp JE, Rudek MA, Zhao M, Smith BD, Manning J, Jiemjit A, Dover G, Mays A, Zwiebel J, Murgo A, Weng LJ, Herman JG Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. **Cancer Res.** 2006;66(12): 6361-9 (Impact(2005)=7.616)
- [3] Jost E, Osieka R, Galm O Targeting the epigenome in hematopoietic malignancies **Letters in Drug Design & Discovery.** 2006;3(4): 242-252 (Impact(2005)=0)

- [4] Veeck J, Niederacher D, An H, Klopocki E, Wiesmann F, Betz B, Galm O, Camara O, Dürst M, Kristiansen G, Huszka C, Knüchel R, Dahl E. Aberrant methylation of the Wnt antagonist SFRP1 in breast cancer is associated with unfavourable prognosis. **Oncogene**. 2006;25(24): 3479-88 (Impact(2005)=6.872)

3.2 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Habilitationsschriften:

- [1] Galm, O. Zur Rolle von epigenetischen Veränderungen bei hämatopoetischen Neoplasien

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. R. Osieka

- Deutsche Krebshilfe e.V.
- Wilhelm Sander Stiftung
- DFG
- Ethikkommission
- Ethikkommission der Ärztekammer NRW

Dr. med. O. Galm

- AG START

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Dr. med. O. Galm

- Gutachtertätigkeit: Clinical Cancer Research; Cancer Research; Acta Haematologica; Acta Oncologica; Hematological Oncology; Leukemia; Cancer Science; Cancer Detection and Prevention; Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

4.3 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

R. Osieka, R. Dada

- Zertifizierte Weiterbildungsveranstaltung: Hämatologie/Onkologie; Thema: "Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms", Aachen 15.03.06

5. METHODEN

- CD34-positiv-Separation
- Stammzell-Cloning-Assay
- PCR-Stop-Assay
- Real time-TaqMan®-PCR
- Durchflusszytometrie
- MTT-Assay
- MACS-Zellseparation
- Alkalische Filterelution
- GSH-Bestimmung
- Methylierungsspezifische PCR (MSP)