

# MEDIZINISCHE KLINIK IV

## LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN (HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE)

UNIV.-PROF. DR. MED. RAINHARDT OSIEKA

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 9,7**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 0**

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

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

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 Plasmozytom- 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.

#### Thalidomid in der Behandlung des Plasmozytoms (Dr. Jost, Dr. Galm)

Die orale Gabe von Thalidomid stellt ein innovatives Therapiekonzept in der Behandlung des Plasmozytoms dar. Die Wirkung von Thalidomid wird in der Hemmung der Angiogenese vermutet. Durch in vitro-Experimente an Plasmozytomzelllinien sollen Interaktionen von Thalidomid mit konventionellen Zytostatika untersucht werden. Synergismen/ Antagonismen sollen über eine gezielte Genexpressionsanalyse geklärt werden.

#### Hypoxie bei Plasmozytom (Dr. Jost, Dr. Galm)

Hypoxie in Tumorgewebe trägt zu einer Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie bei. In Expressionanalysen auf RNA- und Proteinebene soll an Zelllinien und Patientenmaterial untersucht werden, ob beim Plasmozytom eine Aktivierung Hypoxie-induzierter Gene vorliegt.

#### Kachexie bei Tumorpatienten (Dr. Engelbertz, Dr. Gehbauer)

Bei onkologischen Patienten stehen klinisch oft Inappetenz, Anorexie und Kachexie im Vordergrund, wobei die Lebensqualität (Genuss, soziale Kontakte, Stigmatisierung als Kranker durch äußerlich sichtbare Kachexie) verloren geht. Zum Pathomechanismus der Kachexie gibt es u.a. Hinweise auf eine Aktivierung der Zytokinkaskade sowie Entzündungsreaktionen durch im Tumor freigesetzte Mediatoren. Thema unserer Forschung sind Risikofaktoren der Kachexie in Korrelation zu Tumorentität und Therapie.

#### Prognosefaktoren bei Patienten mit zerebralen Metastasen bei soliden epithelialen Malignomen (Frau Wollandt, Dr. Gehbauer)

Durch eine retrospektive Analyse klinischer Daten von Patienten mit ZNS-Metastasen bei soliden epithelialen Malignomen sollen Prognosefaktoren systematisch analysiert werden.

#### Die Rolle der Apoptose bei der Leber'schen hereditären Optikus-Neuropathie (Dr. Galm)

Es soll untersucht werden, ob die Blutzellen von LHON-Patienten mit einer verstärkten Apoptoseinduktion auf die in vitro-Behandlung mit Zytostatika und FAS-Ligand im Vergleich zu Blutzellen von Normalpersonen reagieren.

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

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 Knochenmarkspalten der teilnehmenden Patienten im Verlauf die in vivo-Effekte von Decitabine auf den Methylierungsstatus von Tumorsuppressorgenen untersucht.

### 2. DRITTMITTEL

#### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

**P 1: Untersuchungen über die Rolle der Promotorhypermethylierung multipler Tumorsuppressorgene bei Plasmozytompatienten.**

Projektleiter: Dr. med. O. Galm  
Förderer: START  
Art der Förderung: Forschungsprojekt

Bewilligungszeitraum: 01/2002-12/2002

Sind Probanden/ nein

Patienten einbezogen?

### 3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 2,209

#### 3.1 Originalarbeiten

- [1] **Galm O**, Rountree MR, Bachmann KE, Jair KW, Baylin SB, Herman JG. Enzymatic regional methylation assay: a novel method to quantify regional CpG methylation density. *Genome Res* 12 (1):153-157, 2002 (IF=8,559)
- [2] **Galm O, Fabry U, Osieka R**. Synergism between rVismum and cisplatin is not dependent on ERCC-1 expression. *Cancer Lett* 187(1-2):143-151, 2002 (IF=1,741)
- [3] Cremerius U, **Fabry U**, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B, Schaefer W, Buell U, **Osieka R**. Pretransplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 30:103-111, 2002 (IF=2,554)
- [4] Efferth T, **Fabry U, Osieka R**. Interleukin-6 affects melphalan-induced DNA damage and repair in human multiple myeloma cells. *Anticancer Res* 22:231-234, 2002 (IF=1,416)
- [5] Mahnken AH, Wildberger JE, **Gehbauer G**, Schmitz-Rode T, Blaum M, **Fabry U**, Günther RW. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: Comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol* 178(6):1429-1436, 2002 (IF=1,998)
- [6] Esteller M, Guo M, Moreno V, Peinado MA, Capella G, **Galm O**, Baylin SB, Herman JG. Hypermethylation-associated inactivation of the cellular retinobinding-protein 1 gene in human cancer. *Cancer Res* 62:5902-5905, 2002 (IF=8,302)

### **3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien**

- [1] **Osieka R**. Blut bildendes System, Blut. In: W Dott, HF Merk, J Neuser, R Osieka (Hrsg.) *Lehrbuch der Umweltmedizin*. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart, pp375-393, 2002. ISBN 3-8047-1816-7

### **3.3 Comments**

- [1] Esteller M, Fraga MF, Paz MF, Campo E, Colomer D, Novo FJ, Calasanz MJ, **Galm O**, Guo M, Benitez J, Herman JG. Cancer epigenetics and methylation. *Science* 295(5588):1807-1808, 2002 (IF=23,329)

### **3.4 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**

#### **Dissertationen:**

- [1] Wilop, Stefan. Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation.

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. R. Osieka*

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

## **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)