

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 Knochenmarksproben 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 Promotor-hypermethylierung multipler Tumorsuppressorgene bei Plasmozytompatienten,

Projektleiter: Dr. med. O. Galm
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 02/02-01/03
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 2: Untersuchungen über die Rolle der DNA-Methylierung in der transkriptionellen Regulation des Tumorsuppressorgens C/EBP alpha und des Zytokinregulators SOCS-3.

Projektleiter: Dr. med. O. Galm
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 05/03-04/04
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN

mittlerer IF des Faches (mIF): 2,368

3.1 Originalarbeiten

- [1] **Fabry U**, Kohne E, **Galm O**, **Osieka R**. HbH disease - a rare differential diagnosis in a patient with anemia and abdominal pain. *Med Klin* 98(6):335-338, 2003 (IF=0,365)
- [2] **Galm O**, Yoshikawa H, Esteller M, **Osieka R**, Herman JG. SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is silenced by methylation in multiple myeloma. *Blood* 101(7):2784-2788, 2003 (IF=9,631)
- [3] Tur MK, Huhn M, Thepen T, Stocker M, Krohn R, Vogel S, Jost E, **Osieka R**, van de Winkel JG, Fischer R, Finnen R, Barth S. Recombinant CD64-specific single chain immunotoxin exhibits specific cytotoxicity against acute myeloid leukemia cells. *Cancer Res* 63(23):8414-8419, 2003. (IF=8,318)

3.2 Case report

- [1] **Fabry U**, Lammert F, **Osieka R**. Thrombozytopenia or giant platelets? *Lancet* 361: 735, 2003 (IF=15,397)

3.3 Letter

- [1] **Galm O**, Herman JG. CpG island methylation: location matters - response. *Blood* 102(4):1555, 2003 (IF=9,631)

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

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)