

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 (BIS 31.01.08)

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 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.

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
 Bewilligungszeitraum: 11/04-04/08
 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: gelistet in WoS/Medline

- [1] Behrendt FF, Mahnken AH, Keil S, Das M, Hohl C, Bauer D, Seidensticker P, Jost E, Wildberger JE, Günther RW, Mühlenbruch G (2008) Contrast enhancement in multidetector-row computed tomography (MDCT) of the abdomen: intraindividual comparison of contrast media containing 300 mg versus 370 mg iodine per ml. Eur Radiol.18:1199-205 (IF 3,651)
- [2] Behrendt FF, Mahnken AH, Stanzel S, Seidensticker P, Jost E, Günther RW, Mühlenbruch G (2008) Intraindividual comparison of contrast media concentrations for combined abdominal and thoracic MDCT. AJR Am J Roentgenol.191:145-50 (IF 2,94)
- [3] Jost E, Schmid J, Wilop S, Schubert C, Suzuki H, Herman JG, Osieka R, Galm O (2008) Epigenetic inactivation of secreted Frizzled-related proteins in acute myeloid leukaemia. Br J Haematol.142:745-53 (IF 4,478)
- [4] Noetzel E, Veeck J, Niederacher D, Galm O, Horn F, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Promoter methylation-associated loss of ID4 expression is a marker of tumour recurrence in human breast cancer. BMC Cancer.8:154 (IF 3,087)

- [5] Quentmeier H, Geffers R, Jost E, Macleod RA, Nagel S, Röhrs S, Romani J, Scherr M, Zaborski M, Drexler HG (2008) SOCS2: inhibitor of JAK2V617F-mediated signal transduction. *Leukemia*.22:2169-75 (IF 8,634)
- [6] Speel EJ, van de Wouw AJ, Claessen SM, Haesevoets A, Hopman AH, van der Wurff AA, Osieka R, Buettner R, Hillen HF, Ramaekers FC (2008) Molecular evidence for a clonal relationship between multiple lesions in patients with unknown primary adenocarcinoma. *Int J Cancer*.123:1292-300 (IF 4,734)
- [7] Stahnke B, Thepen T, Stöcker M, Rosinke R, Jost E, Fischer R, Tur MK, Tur MK, Barth S (2008) Granzyme B-H22(scFv), a human immunotoxin targeting CD64 in acute myeloid leukemia of monocytic subtypes. *Mol Cancer Ther*.7:2924-32 (IF 5,003)
- [8] Veeck J, Noetzel E, Bektas N, Jost E, Hartmann A, Knüchel R, Dahl E (2008) Promoter hypermethylation of the SFRP2 gene is a high-frequent alteration and tumor-specific epigenetic marker in human breast cancer. *Mol Cancer*.7:83 (IF 5,362)
- [9] Wilop S, Crysandt M, Bendel M, Mahnken AH, Osieka R, Jost E (2008) Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Onkologie*.31:665-70 (IF 1,545)
- [10] Wilop S, Galm O, Dada R, Osieka R, Jost E (2008) Rituximab-associated changes in platelet count in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*.49:2116-24 (IF 1,939)

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
- DFG

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Dr. med. O. Galm

- Gutachtertätigkeit: *Leukemia Research*; *Epigenetics*; *International Journal of Cancer*; *Epigenetics & Chromatin*; *Expert Review of Clinical Pharmacology*; *Klinische Pädiatrie*

5. METHODEN

- Stammzell-Cloning-Assay
- Real time-TaqMan®-PCR
- Quantitative Methylierungs- und SNP-Analyse mittels Pyrosequencing
- Durchflusszytometrie
- MTT-Assay
- MACS-Zellseparation
- Alkalische Filterelution
- Methylierungsspezifische PCR (MSP)