

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. László Füzési

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Füzési, László	Prof. Dr. med.	fuezesi@med.uni-goettingen.de	39-6858
----------------	----------------	-------------------------------	---------

### Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Gunawan, Bastian	Dr. med.	bastian.gunawan@med.uni-goettingen.de	39-8687
------------------	----------	---------------------------------------	---------

Haller, Florian	Dr. med.	florian.haller@med.uni-goettingen.de	39-3998
-----------------	----------	--------------------------------------	---------

Schulten, Hans-Jürgen	Dr. rer. nat.	hschult2@gwdg.de	39-8625
-----------------------	---------------	------------------	---------

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Genetik von soliden Tumoren

#### Research Foci

- ▶ Genetics of Solid Tumours

## Einleitung

Die Forschung der Abteilung befasst sich mit der Charakterisierung genetischer Ereignisse in soliden Tumoren sowohl auf zytogenetischer bzw. molekular-zytogenetischer, als auch auf genexpressions- und molekulargenetischer Ebene und die Evaluation ihrer biologischen und klinischen Bedeutung in der Tumorentwicklung und -progression. Methodisch kommen klassische Zytogenetik, komparative genomische Hybridisierung (CGH), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Multicolour-FISH (M-FISH), quantitative RT-PCR (qRT-PCR), Mutationsanalyse und Tissue-Microarrays zum Einsatz. In enger Kooperation mit der Abteilung Molekulare Genomanalyse, DKFZ, Heidelberg, wird auch die cDNA-Microarray-Technologie zur Erfassung komplexer Genexpressionsmuster in Tumoren genutzt. Das Hauptinteresse gilt der Analyse von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), kolorektalen Karzinomen und Nierenzellkarzinomen (NZK). Weitere Tumorentitäten umfassen Wilms-tumoren, endometriale Tumoren, männliche Mammakarzinome, Gliome, Leberkarzinome und Lungenkarzinome.

## Preface

The research of the Department of Gastroenteropathology deals with the characterisation of genetic events in solid tumours on the cytogenetic, molecular-cytogenetic, gene expression and molecular-genetic level and the evaluation of their biologic and clinical significance with respect to tumour development and tumour progression. The methodology encompasses classical cytogenetics, comparative genomic hybridisation (CGH), fluorescence-in-situ-hybridisation (FISH), multicolour-FISH (M-FISH) quantitative RT-PCR (qRT-PCR), mutation analysis and tissue microarrays. In collaboration with the Group "Expression Profiling" at the Department of Molecular Genome Analysis, German Cancer Research Center, we are also using the cDNA microarray approach for the generation of gene expression profiles in defined tumour types. The main interests focus on the analysis of gastrointestinal stromal tumours (GISTs), colorectal carcinomas, and renal cell carcinomas (RCCs). Further tumour types comprise Wilms' tumours, endometrial tumours, male breast cancer, gliomas, liver carcinomas and lung carcinomas.

## 1. Genetik von soliden Tumoren

### Zytogenetik und CGH von soliden Tumoren

Die zytogenetische Arbeitsgruppe befasst sich mit der Identifizierung diagnostisch und prognostisch relevanter chromosomaler Aberrationen. Unter anderem konnten wir in GIST spezifische Muster von chromosomalen Veränderungen identifizieren, die mit unterschiedlichem klinischen Phänotyp korreliert waren. Darüber hinaus erlaubt uns die langjährige zytogenetische Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen (NZK) wertvolle Einsichten in zytogenetische Pathways und deren

prognostische Bedeutung. Interessante Ergebnisse sind u.a. die beobachteten stadienunabhängigen Überlebensunterschiede bei klarzelligen NZK mit unterschiedlichem 5q-Amplifikations-Status oder die lokalisationsunabhängige, prognostische Bedeutung eines Chromosom 9q Verlustes in GIST.

Ähnliche Untersuchungen werden für endometriale Tumore, männliche Mammakarzinome, Gliome und andere Tumoren durchgeführt. Ergänzend wird die M-FISH Technik zur Analyse von komplexen Karyotypen eingesetzt. So konnten u.a. in neu etablierten Melanom- und Mesotheliomzelllinien komplexe und kryptische strukturelle Aberrationen identifiziert werden, welche mittels der klassischen Zytogenetik nicht aufzulösen waren.

Die vorliegenden genetischen Ergebnisse bilden auch die Grundlage für eine derzeitige Kooperation mit Dr. Anja von Heydebreck (Abteilung für Bio- und Chemoinformatik, Merck KGaA, Darmstadt) zur Entwicklung probabilistischer Baum-Modelle für die sequentielle zytogenetische Tumourprogression.

### Molekulare Tumorbilogie

Eine weitere Arbeitsrichtung befasst sich mit Genexpressionsanalysen solider Tumoren unter Verwendung der qRT-PCR. Dabei werden quantitative Unterschiede in der mRNA-Expression insbesondere von Genen des Zellzyklus bezüglich ihrer Rolle bei der Entstehung und Progression von GIST und auch anderen Tumorentitäten untersucht. Wir konnten in einer Studie an 45 GIST prognostisch relevante Expressionsunterschiede des Transkriptionsfaktors E2F1 und weiterer Gene des CDKN2A Zellzyklus Kontroll-Netzwerkes feststellen. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse werden zur Zeit mit Hilfe von Western-Blots und Tissue-Microarrays auf der Ebene der Proteinexpression validiert, und sollen in Zukunft auch in der Zellkultur überprüft werden.

## 1. Genetics of Solid Tumours

### Cytogenetics and CGH of Solid Tumours

The cytogenetic group deals with the identification of diagnostically and prognostically relevant chromosomal aberrations. Among others, we have identified specific patterns of chromosomal changes in GISTs, correlating with distinct clinical phenotype. Furthermore, our longstanding cytogenetic experience of all major types of RCC provides us with detailed insights into cytogenetic pathways and their prognostic significance. Interesting results are among others the apparent stage-independent differences in survival among patients with clear cell RCCs with different 5q-amplification status, or the site-independent prognostic value of chromosome 9q loss in primary gastrointestinal stromal tumours.

Similar efforts are being undertaken for endometrial tumours and male breast cancer. Complementarily, M-FISH is being utilized in the analysis of complex karyotypes. For example, this technique enabled the identification of complex and cryptic structural aberrations in a set of newly established melanoma and mesothelioma cell lines, which could not be resolved by classical cytogenetics.

Our genetic data are currently also forming the basis for a collaborative effort with Dr. Anja von Heydebreck (Department of Bio- and Chemoinformatics, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) to infer probabilistic tree models for the sequential cytogenetic progression of various tumours.

### Molecular Tumour Biology

Another research focus deals with gene-expression analyses in solid tumours using quantitative RT-PCR. We evaluate whether quantitative changes in the mRNA expression of cell cycle control genes are implicated in the development and progression of GISTs and other tumour types. We found prognostically relevant different expression levels of the transcription factor E2F1 and other members of the CDKN2A cell cycle control network in a set of 45 gastrointestinal stromal tumours. These results are currently validated on the protein level using western blot analysis and tissue microarrays, and will be surveyed in tissue culture in the future.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Bastian Gunawan

Dr. med. Florian Haller

Dr. rer. nat. Hans-Jürgen Schulten

### Kooperationen | Cooperations

Dr. med. Daniel Baumhoer, Institut für Pathologie, Universitätshospital Basel, Schweiz

PD Dr. med. Michael Ghadimi, Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. rer. nat. Nicole Happel, Abteilung Molekularbiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. med. Kerstin Junker, Abteilung Urologie, Friedrich-Schiller Universität Jena

PD Dr. med. Holger Nagel, Institut für Pathologie, Kantonsspital Luzern, Schweiz

PD Dr. rer. nat. Holger Sültmann, Abteilung Molekulare Genomanalyse, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Dr. rer. nat. Anja von Heydebreck, Abteilung für Biomedizinische Forschung, Merck KGaA, Darmstadt

Dr. Tahsin Yakut, MD, Uludag University, Faculty of Medicine, Medical Genetics Department, Bursa, Türkei

### Drittmittelförderung | Funding

Deutsche Krebshilfe e.V., Förderprogramm „Zelladhäsion, Migration und Invasion: Molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung bei Tumorprogression und Metastasierung“, Titel: „Identifizierung von Metastase-assoziierten Genen in Nierenkrebs mit Hilfe von cDNA-Mikroarrays“, 2003-2005

BMBF, Förderprogramm „Deutsche Humane Genom Projekt“, Titel: „Erstellung von Genexpressionsprofilen von Tumor- und Normalgewebe mittels komplexer Hybridisierung und mathematischer Analyse der Expressionsmuster: Etablierung eines Expressionsreferenzsystems“, 2003-2004

### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2003: „Erstellung von Genexpressionsprofilen von Tumor- und Normalgewebe mittels komplexer Hybridisierung und mathematischer Analyse der Expressionsmuster: Etablierung eines Expressionsreferenzsystems“ (B. Gunawan)

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Haller F, Gunawan B, von Heydebreck A, Schwager S, Schulten HJ, Wolf-Salgó J, Langer C, Ramadori G, Sültmann H, Füzesi L (2005) Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors. CLIN CANCER RES, 11(18): 6589-97.

Schlomm T, Gunawan B, Schulten HJ, Sander B, Thangavelu K, Graf N, Leuschner I, Ringert RH, Füzesi L (2005) Effects of chemotherapy on the cytogenetic constitution of Wilms' tumor. CLIN CANCER RES, 11(12): 4382-7.

Sültmann H, von Heydebreck A, Huber W, Kuner R, Buness A, Vogt M, Gunawan B, Vingron M, Füzesi L, Poustka A (2005) Gene expression in kidney cancer is associated with cytogenetic abnormalities, metastasis formation, and patient survival. CLIN CANCER RES, 11(2 Pt 1): 646-55.

Gunawan B, Schulten HJ, von Heydebreck A, Schmidt B, Enders C, Höer J, Langer C, Schüler P, Schindler CG, Kuhlitz J, Füzesi L (2004) Site-independent prognostic value of chromosome 9q loss in primary gastrointestinal stromal tumours. J PATHOL, 202(4): 421-9.

Schulten HJ, Gunawan B, Enders C, Donhuijsen K, Emons G, Füzesi L (2004) Overrepresentation of 8q in carcinosarcomas and endometrial adenocarcinomas. AM J CLIN PATHOL, 122(4): 546-51.

von Heydebreck A, Gunawan B, Füzesi L (2004) Maximum likelihood estimation of oncogenetic tree models. BIOSTATISTICS, 5(4): 545-56.

Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, Huber W, Ringert RH, Jakse G, Füzesi L (2003) Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. CANCER RES, 63(19): 6200-5.

## Anhang | Appendix

### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

#### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Ebschner J, Dr. med., Molekularzytogenetische Veränderungen beim metastasierenden Nierenzellkarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Lorbach S, Dr. med. dent., Das klarzellige Nierenzellkarzinom - Vergleich von Computertomographie und Pathomorphologie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Cifci Y, Dr. med., Molekularbiologische Analyse an paraffineingebetteten Gewebeschnitten gastrointestinaler Stromatumoren. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Franzel T, Dr. med., Vergleichende Studie der CT- und Pathomorphologie primärer Nebennierentumore im Erwachsenenalter. Dissertation Universität Göttingen 2004.

große Beilage A, Dr. med., Vergleichende morphologische und immunhistochemische Untersuchungen verschiedener Dissektionstechniken an der Schweineleber. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Haller F, Dr. med., Expressionsanalyse von FGF1, MEF2C, MSH2, NOS3 und NR2F1 in klarzelligem Nierenzellkarzinomen mittels quantitativer RT-PCR. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Rönn N, Dr. med., Zytogenetische Beobachtungen bei Metastasen und Rezidiven klarzelliger und papillärer Nierenzellkarzinome. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Sarman A, Dr. med. dent., Expression zelltypcharakteristischer Antigene und des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors in malignen fibrösen Histiozytomen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schmidt B, Dr. med., Etablierung der komparativen genomischen Hybridisierung (CGH) am Beispiel der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Stöber S, Dr. med., Immunhistochemische Analyse von Proliferationsmarkern und Zellzyklusregulatoren in malignen fibrösen Histiozytomen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

#### International Scientific Cooperations

Dr. med. Daniel Baumhoer, Institut für Pathologie, Universitätshospital Basel, Schweiz

PD Dr. med. Holger Nagel, Institut für Pathologie, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Dr. Tahsin Yakut, MD, Uludag University, Faculty of Medicine, Medical Genetics Department, Bursa, Turkey

### Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Die vier besten Forschungsbeiträge 2003 „Mathematische Baum-Modelle für die zeitliche zytogenetische Entwicklung solider Tumoren“ von Heydebreck A, Gunawan B, Huber W, Vingron M, Füzesi L. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2003

### Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Dr. Tahsin Yakut, M. D., Uludag University, Faculty of Medicine, Medical Genetics Department, Bursa, Turkey, 2003

### Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

#### Specialised Research Equipment

Molekularzytogenetische Arbeitsstationen, Vysis, Downers Grove, Ill. USA.

iCycler, BioRad, Hercules, USA.