

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Wolfgang Engel

Schwerpunktprofessur Molekulare Entwicklungsgenetik | Special Professorship Molecular Developmental Genetics

Prof. Dr. med. Heidi Hahn

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

			Telefon
Engel, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wengel@gwdg.de	39-7590
Hahn, Heidi	Prof. Dr. med.	hhahn@gwdg.de	39-14010
Reiß, Jochen	Prof. Dr. rer. nat.	jreiss@gwdg.de	39-12926
Zoll, Barbara	Prof. Dr. med.	bzoll1@gwdg.de	39-9011
Adham, Ibrahim	PD Dr. agr.	iadham@gwdg.de	39-7522
Bartels, Iris	PD Dr. rer. nat.	ibartel@gwdg.de pburfei@gwdg.de	39-7596
Burfeind, Peter	PD Dr. rer. nat.	flacon@gwdg.de	39-7595
Laccone, Franco	PD Dr. med.	knayern@gwdg.de	39-9019
Nayernia, Karim	PD Dr. rer. nat.	jneesen@gwdg.de	39-16996
Neesen, Jürgen (bis 04/2005)	PD Dr. rer. nat.	wengel@gwdg.de	39-7599

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Böhm, Detlef (bis 12/2005)	Dr. rer. nat.	dboehm@gwdg.de	39-19669
Mannan, Ashraf-ul	Dr. rer. nat.	amannan@gwdg.de	90-7598
Pauli, Silke (seit 02/2005)	Dr. med.	spauli@gwdg.de usancke@gwdg.de	39-9016
Sancken, Ulrich (bis 02/2005)	Dr. rer. nat.	ssauter@gwdg.de	39-9028
Sauter, Simone (bis 12/2005)	Dr. med.	gschlue@gwdg.de	39-9016
Schlüter, Gregor (bis 09/2004)	Dr. med.	dboehm@gwdg.de	39-7588

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Charakterisierung struktureller Chromosomen-aberrationen mittels molekularer und molekular-zytogenetischer Methoden
- ▶ Molekulare und funktionelle Analysen genetisch bedingter Erkrankungen
- ▶ Identifizierung und Charakterisierung von differentiell exprimierten Genen im fortgeschrittenen Prostata-carcinom des Menschen
- ▶ Genetik und Therapie der Molybdän-Cofaktor-Defizienz
- ▶ Molekulargenetische Analyse der männlichen Keimzell-differenzierung und Keimbahnstammzellen

Schwerpunktprofessur Molekulare Entwicklungsgenetik

- ▶ Molekulare Genetik von Tumorerkrankungen

Research Foci

- ▶ Characterization of Chromosomal Aberrations by Molecular and Molecular Cytogenetic Techniques
- ▶ Molecular and Functional Analyses of Genetic Diseases
- ▶ Identification and Characterization of Candidate Genes Involved in Advanced Human Prostate Carcinoma
- ▶ Genetics and Therapy of Molybdenum Cofactor Deficiencies
- ▶ Molecular Analysis of Male Germ Cell Differentiation and Germ Line Stem Cells

Special Professorship Molecular Developmental Genetics

- ▶ Molecular Tumour Genetics

Einleitung

Die Aufgaben der Abteilung liegen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Im Mittelpunkt der Forschung steht die molekulare Analyse der normalen Variabilität des Menschen und genetisch bedingter Störungen von Entwicklung und Differenzierung. Die dabei isolierten Gene werden mit Hilfe von Tiermodellen (transgene und knock-out Mäuse) auch auf ihre genauen Funktionen hin untersucht. Bei geeigneten genetisch bedingten Erkrankungen werden therapeutische Strategien (Substitution; Gentherapie) entwickelt und zunächst im Mausmodell evaluiert. Als neuer Forschungsschwerpunkt wurde in der Abteilung die Stammzellforschung etabliert. Es ist gelungen aus dem Testis der adulten Maus pluripotente Stammzellen zu isolieren und daraus verschiedenste Zelltypen zu differenzieren. Mit diesem Ansatz kann in Zukunft ein relevanter Beitrag zur regenerativen Medizin geleistet werden.

Preface

The department is engaged in research, education of students and patient care. Our research is focused on the molecular analysis of normal human variability and genetic disturbances of development and differentiation. Isolated genes are analysed in detail with respect to their functional properties using animal models (transgenic and knock-out mice). For suitable genetic diseases, therapeutic strategies (substitution; gene therapy) are being developed and initial evaluation of such strategies are carried out in the mouse. As a new focus of research, stem cell biology was established in the institute. We were successful in the isolation and proliferation of pluripotent stem cells from adult mouse testis. These cells could be differentiated into cell types like cardiomyocytes, β -cells, neurons, liver cells and many others. Our work has a clear and promising perspective for regenerative medicine.

1. Charakterisierung struktureller Chromosomenaberrationen mittels molekularer und molekularzytogenetischer Methoden

Die Zytogenetik ist ein konventionelles diagnostisches Verfahren bei Kindern mit nicht-syndromalen angeborenen Entwicklungsstörungen. Zur gezielten Charakterisierung struktureller Chromosomenaberrationen und für den Nachweis kryptischer Aneusomien (<3-5Mb) sind spezifische Verfahren erforderlich. Wir haben zu diesem Zweck ein Testsystem auf der Basis von real-time PCR entwickelt. Aufbauend auf den Ergebnissen zytogenetischer Untersuchungen wird diese Methode sowohl für die exakte Kartierung von Chromosomenbruchpunkten als auch für den Nachweis subtelomerer Deletionen und Duplikationen eingesetzt. Zusammen mit molekularzytogenetischen Techniken ist es bei einer Zahl von Patienten gelungen, anhand klinischer Daten eine Genotyp- Phänotyp-Korrelation

herzustellen und wichtige Informationen für die Genetische Beratung in den betroffenen Familien zu erhalten.

1. Characterisation of Chromosomal Aberrations by Molecular and Molecular Cytogenetic Techniques

Conventional cytogenetics is a common tool for the diagnosis of children with non-syndromal congenital developmental delay. More specific techniques for the characterisation of structural chromosomal abnormalities and the detection of cryptic aneusomy are useful. We developed an assay system on the basis of real-time PCR. In addition to conventional cytogenetics we are using this approach for the identification of subtelomeric deletions and duplications as well as for breakpoint mapping. By this and additional molecular cytogenetic techniques we could establish genotype-phenotype relations in a number of patients and obtain informations relevant for genetic counselling of the families.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Iris Bartels
Dr. rer. nat. Detlef Böhm
Prof. Dr. med. Barbara Zoll

Kooperationen | Cooperations

J. Gärtner, Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
T. Liehr, H. Starke, F. von Eggeling, Institut für Anthropologie und Humangenetik, Universität Jena
T. Paul, Abteilung Pädiatrie III mit Schwerpunkt Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
B. Wilken, Abteilung Neuropädiatrie der Städtischen Kliniken Kassel

Drittmittelförderung | Funding

Fritz Thyssen Stiftung, 2003-2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Von Beust G, Sauter SM, Liehr T, Burfeind P, Bartels I, Starke H, von Eggeling F, Zoll B (2005) Molecular cytogenetic characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 7 resulting in partial trisomy, tetrasomy, and hexasomy in a child with dysmorphic signs, congenital heart defect, and developmental delay. *AM J MED GENET A*, 137: 59-64.
Boehm D, Herold S, Kuechler A, Liehr T, Laccione F (2004) Rapid detection of subtelomeric deletion/duplication by novel real-time quantitative PCR using SYBR-green dye. *HUM MUTAT*, 23: 368-78.
Gläser B, Shirneshan K, Bink K, Wirth J, Kehrer-Sawatzki H, Bartz U, Zoll B, Bohlender SK (2004) Molecular cytogenetic analysis of a de novo balanced X;autosome translocation: Evidence for predominant inactivation of the derivative X chromosome in a girl with multiple malformations. *AM J MED GENET A*, 126: 229-36.
Meins M, Böhm D, Grossmann A, Herting E, Fleckenstein B, Fauth C, Speicher MR, Schindler R, Zoll B, Bartels I, Burfeind P (2004) First non-mosaic case of isopseudocentric chromosome 18 (psu idic(18)(pter -->q22.1::q22.1 --> pter) is associated with multiple congenital anomalies reminiscent of trisomy 18 and 18q- syndrome. *AM J MED GENET A*, 127: 58-64.
Bartels I, Schlüter G, Liehr T, von Eggeling F, Starke H, Glaubitz R, Burfeind P (2003) Supernumerary small marker chromosome (SMC) and uniparental disomy 22 in a child with confined placental mosaicism of trisomy 22: trisomy rescue due to marker chromosome formation. *CYTOGENET GENOME RES*, 101(2): 103-5.
Meins M, Burfeind P, Motsch S, Trappe R, Bartmus D, Langer S, Speicher MR, Mühlendyck H, Bartels I, Zoll B. (2003) Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome. *J MED GENET*, 40: E 62.
Sauter S, von Beust G, Burfeind P, Weise A, Starke H, Liehr T, Zoll B (2003) Autistic disorder and chromosomal mosaicism 46,XY[123]/46,XY,del(20)(pter --> p12.2)[10]. *AM J MED GENET A*, 120: 533-6.

2. Molekulare und funktionelle Analysen genetisch bedingter Erkrankungen

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei neurologischen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei angeborenen Fehlbildungssyndromen. An neurologischen Erkrankungen sind zu nennen die Hereditäre Spastische Paraplegie (HSP), eine sowohl klinisch als auch genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen mit den charakteristischen Symptomen Hyperreflexie, Spastik und Schwäche der unteren Extremitäten. Die mit 70-80% häufigste Form der Erkrankung ist die autosomal dominante HSP, wobei in unserer Arbeitsgruppe die Gene SPG3 und SPG4 hinsichtlich der Genotyp-Phänotyp-Korrelation untersucht werden. Weitere Studien untersuchen Protein-Protein-Interaktionen der Produkte der genannten Gene, um deren Funktionen genauer zu verstehen. Eine weitere schwerpunktmäßig untersuchte Erkrankung ist das Rett-Syndrom, verursacht durch Mutationen des MECP2-Gens. Hier besteht unser wissenschaftliches Interesse in der Analyse von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen, in der Entwicklung neuer Methoden zur Mutationsanalyse und insbesondere in der Erarbeitung einer Proteintherapie. Diese wurde bei der Knock-out Maus für das MECP2-Gen erfolgreich durchgeführt. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen Forschungsschwerpunkte zur Genese der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) durch Mutationen in Genen sarcolemmaler Proteine (v. a. β -Myosin-heavy-chain und kardiales Troponin T). Bei der HCM kommt es zu einer primären Hypertrophie des Myokards. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod. Hinsichtlich der Genese der Myokardinsuffizienz werden Assoziationsstudien bei Patienten nach Myokardinfarkt und nach Chemotherapie durchgeführt. Weitere Projekte untersuchen die Entwicklung einer Doxorubicin induzierten Kardiomyopathie bei Mäusen. Wir beschäftigen uns weiterhin mit autosomal-dominant vererbten angeborenen Fehlbildungssyndromen. Hier sind folgende zu nennen: Das Noonan-Syndrom, der Morbus Osler und das CHARGE-Syndrom. Beim Noonan-Syndrom bestehen neben Herzfehlern (Pulmonalstenose und Myokardhypertrophie) typische faciale Dysmorphien, Kleinwuchs und verschiedene weitere fakultative Symptome. Neben den Studien zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation werden in unserer Arbeitsgruppe Tiermodelle für die genannten Erkrankungen erzeugt und untersucht, wobei sowohl transgene als auch Knock-out-Mäuse hergestellt werden. Ein weiteres untersuchtes Fehlbildungssyndrom ist der Morbus Osler. Morbus Osler (auch unter den Bezeichnungen Osler-Weber-Rendu-Syndrom und Hereditäre Hämorrhagische Teleangiectasie (HHT) bekannt) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung der Blutgefäße und des umliegenden Gewebes. Zu den Symptomen gehören Epistaxis (wiederholtes spontanes Nasenbluten), Teleangiectasien (als rote Punkte sichtbare Gefäßerweiterungen in der Haut, vor allem im Gesicht und an den Fingern), viszerale Beteiligung (arteriovenöse Malformationen der Lunge, des Gehirns oder des Magen-Darm-Traktes). Bislang wurden beim Morbus Osler Mutationen in zwei verschiedenen Genen

gefunden. Zum einen handelt es sich um das Gen für Endoglin, das auf Chromosom 9 lokalisiert ist, zum anderen handelt es sich um das Gen für die Aktivin Rezeptor-ähnliche Kinase (ALK-1), das auf Chromosom 12 liegt.

2. Molecular and Functional Analyses of Genetic Diseases

Several research groups are working on the genotype-phenotype correlations in neurological and cardiovascular diseases, as well as in congenital inherited malformation syndromes. Among the neurological diseases investigated are the Hereditary Spastic Paraplegia (HSP), a clinical and genetical heterogeneous group of neurodegenerative diseases characterised by hyperreflexia, spasticity and weakness of the lower extremities. The most common form (70-80%) is inherited in an autosomal dominant fashion, and here our group focuses on the implicated genes SPG3 and SPG4, with respect to genotype-phenotype correlation. Further studies investigate protein-protein-interactions of the gene products involved, in order to improve our understanding of their functions. Another focus is Rett syndrome, caused by mutations in the MECP2 gene. Here, our scientific interest is concentrated not only on the genotype-phenotype correlations, but also on the development of novel techniques for mutation analysis. Furthermore, we have established a protein therapy which works at least in the knock-out mouse. With respect to cardiovascular diseases, the main areas of research are investigations on the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), caused by mutations in genes for sarcolemmal proteins (β -myosin-heavy-chain and cardiac Troponin T). HCM leads to a primary hypertrophy of the myocard. There is an associated increased risk for arrhythmias and sudden cardiac death. With respect to the pathogenesis of myocardial insufficiency, association studies are performed with patients who previously had suffered myocardial infarction or had been treated with chemotherapy. Further projects investigate the development of Doxorubicin induced cardiomyopathy in mice. Another main focus of our group are congenital autosomal dominant inherited malformation syndromes: Noonan-Syndrome. Morbus Osler and CHARGE-Syndrome. Noonan-Syndrome (NS1) is characterized by congenital heart defects (pulmonal stenosis and myocard hypertrophy), typical facial dysmorphic features, small stature and other anomalies. In addition to studies on genotype-phenotype correlation our group creates animal models (transgenic and knock-out mice) to study the pathogenesis of the above named diseases. Morbus Osler (Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia; HHT) is a genetic disorder of the blood vessels which affects about one in 5,000 people. It affects males and females from all racial and ethnic groups. The disorder is also sometimes referred to as Osler-Weber-Rendu (OWR) after several doctors who studied HHT 50-100 years ago. A person with HHT has a tendency to form blood vessels that lack the capillaries between an artery and vein. This means that arterial blood under high pressure flows directly into a vein without first having to pass through the very small capillaries. This

place where an artery is connected directly to a vein tends to be a fragile site that can rupture and result in bleeding (telangiectasis). HHT primarily affects 4 organ systems; the lungs, brain, nose and gastrointestinal (stomach, intestines or bowel) system. The affected arteries either have an abnormal structure causing increased thinness or an abnormal direct connection with veins (arteriovenous malformation). The two major types of disease, HHT1 and HHT2, are caused by mutations in the ENG (endoglin) and ACVRL1 genes, respectively. The corresponding endoglin and ALK-1 proteins are specific endothelial receptors of the transforming growth factor β superfamily essential for maintaining vascular integrity. Many mutations have been identified in ENG and ACVRL1 genes and support the haploinsufficiency model for HHT.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Franco Laccone
 Dr. rer. nat. Ashraf-ul Mannan
 PD Dr. agr. Karim Nayernia
 PD Dr. rer. nat. Jürgen Neesen
 Dr. med. Silke Pauli
 Dr. med. Simone Sauter
 Dr. rer. nat. Gregor Schlüter

Kooperationen | Cooperations

J. Brockmüller, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 K. Chowdhury, MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen
 T. Deufel, Abteilung Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, FSU Jena
 G. Flüge, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
 G. Hasenfuß, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 B. Ivandic, Abteilung Kardiologie, Universität Heidelberg
 M. Köhler, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg
 D. Ravine, Institute of Human Genetics, University Hospital of Wales, Cardiff, UK
 O. Riess, Institut für Medizinische Genetik, Universität Tübingen
 M. Rickmann, Abteilung Neuroanatomie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 H. Schwegler, Anatomisches Institut, Universität Magdeburg
 W. Strätling, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Abteilung für Zelluläre Signaltransduktion, Universität Hamburg

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, NGFN-Initiative, Gebiet Herzkreislaufkrankungen, Standort Göttingen, 2001-2004
 DFG, GK 242, 2002-2005
 DFG, Zentrum für Molekularphysiologie des Gehirns, 2002-2004
 Elternhilfe für das Rett-Syndrom, 2003-2005
 Wilhelm-Sander-Stiftung, 1999-2004, 2002-2004

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Forschungsförderungsprogramm, 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Argyriou L, Pfitzmann R, Wehner L-E, Twelkemeyer S, Neuhaus P, Nayernia K, Engel W (2005) ALK-1 mutations in liver transplanted patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. LIVER TRANSPL, 11(9): 1132-5.
 Huppke P, Ohlenbusch A, Brendel C, Laccone F, Gärtner J (2005) Mutation analysis of the HDAC 1, 2, 8 and CCKL5 genes in Rett syndrome patients without mutations in MECP2. AM J MED GENET, 137A: 136-8.
 Renneè T, Pozgajova M, Grüner S, Schuh K, Pauer H-U, Burfeind P, Gailani D, Nieswandt B(2005) Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. J EXP MED, 202(2): 271-81.

Schlüter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, Burfeind P, Pauer H-U (2005) Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. PRENAT DIAGN, 25(7): 574-6.

Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickeböller H, Toliat MR, Eun-Kung S, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H, Loeffler M, Nürnberg P, Friendschuh M, Trümper L, Brockmüller J, Hasenfuss G (2005) NAD(P)Hoxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with Doxorubicin-induced cardiotoxicity. CIRCULATION, 112(24): 3754-62.

Laccone F, Jünemann I, Whatley S, Morgan R, Butler R, Huppke P, Ravine D (2004) Large deletions of the MECP2 gene detected by gene dosage analysis in patients with Rett syndrome. HUM MUTAT, 23: 234-44.

Mannan AU, Roussa E, Kraus C, Rickmann M, Maenner J, Nayernia K, Kriegstein K, Reis A, Engel W (2004) Mutation in the gene encoding lysosomal acid phosphatase (Acp2) causes cerebellum and skin malformation in mouse. NEUROGENETICS, 5: 229-38.

Sauter S, Engel W, Neumann LM, Kunze J, Neesen J (2004) Novel mutations in the Atlantin gene (SPG3A) in families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia and evidence for late onset forms of HSP linked to the SPG3A locus. HUM MUTAT, 676: online

Huppke P, Held M, Laccone F, Hanefeld F (2003) The spectrum of phenotypes in females with Rett syndrome. BRAIN & DEV, 25: 346-51.

Miltenberger-Miltenyi G, Laccone F (2003) Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. HUM MUTAT, 22: 107-15.

3. Identifizierung und Charakterisierung von differentiell exprimierten Genen im fortgeschrittenen Prostatakarzinom des Menschen

Weltweit ist eine Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms zu verzeichnen. Die Aussichten für eine erfolgreiche Therapie des Prostatakarzinoms verschlechtern sich rapide, sobald die malignen Zellen invadieren und sich jenseits des unmittelbaren periprostatatischen Gewebes ausgebreitet haben. Einer der Forschungsschwerpunkte im Bereich des Prostatakarzinoms ist daher die Entwicklung von effizienten molekularen Markern, welche die Progression und Malignität von Prostatatumoren detektieren bzw. differenzieren können. Die Identifizierung solcher Markergene konnte durch die Entwicklung neuer molekularbiologischer Techniken, wie z. B. die cDNA-Array und Mikro-Array-Techniken, erreicht werden. Diese Techniken erlauben eine vergleichende Expressionsanalyse von tausenden von Genen in einem einzigen Experiment. Weiterhin konnte durch die Einführung der lasergestützten Mikrodissektion ein Verfahren zur Isolierung und zur Expressionsanalyse von reinen Tumorzellverbänden des Prostatakarzinoms entwickelt werden.

Es wurde in Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen ein Projekt zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Marker für das invasive Prostatakarzinom mittels lasergestützter Mikrodissektion und Expressionsanalysen begonnen. Zunächst konnten wir eine neue Methode der Isolierung und Quantifizierung von intakter RNA aus Mikrodissektaten von normalen Prostata- und Prostatakarzinomproben (zentrale und kapselinvasive Tumorproben) etablieren. Weiterhin konnten diese RNA-Proben, die aus verschiedenen Teilbereichen der Prostata isoliert wurden, erfolgreich amplifiziert und für Array-Analysen eingesetzt werden. Die erhaltenen Daten bzgl. der differentiell exprimierten Gene in kapselinvasiven Prostatakarzinomen wurden mit Hilfe der quantitativen RT-PCR verifiziert.

Quantitative RT-PCR-Studien an RNA aus Mikrodissektaten sowie immunhistochemische Analysen an Prostataektomiepräparaten des Menschen zeigten ebenfalls eine verstärkte Expression von ausgewählten Kandidatengenen in den Tumorzellen und in kapselnahen Bereichen. Zusätzlich wurden von verschiedenen Kandidatengenen funktionelle Studien in Prostatakarzinomzellen (in vitro) durchgeführt, die auf einen Einfluss dieser Gene im Bereich der Proliferation, der Apoptose, der Invasivität und Motilität hinweisen. Momentan werden funktionelle Studien ausgewählter Kandidatengene in vivo mit Hilfe von transgenen Mausmodellen durchgeführt. Weiterführende Untersuchungen zur Expression und Funktion dieser von uns identifizierten Kandidatengene im humanen Prostatakarzinom sind notwendig, um sie als neue molekulare Zielstrukturen für die Entwicklung von therapeutischen Strategien gegen fortgeschrittene Prostatatumoren zu nutzen.

3. Identification and Characterization of Candidate Genes Involved in Advanced Human Prostate Carcinomas

Prostate cancer is the most frequently diagnosed solid tumour in men, and the second leading cause of cancer death in males from western countries. The prospects of a successful therapy of prostate tumours are rapidly decreasing after malignant cells have invaded through the prostate capsule and grow in periprostatic tissues. One of the key issues in prostate cancer research is to develop molecular markers that can effectively detect and distinguish the progression and malignancy of prostate tumours as well as provide insights into prostate tumour development or behaviour. Progress in identifying such markers has been markedly accelerated by recent advances in molecular biology technologies, such as cDNA array and microarray techniques, which enabled analyzing the expression of thousands of genes in a single experiment. Also, the recent development of laser capture microdissection (LCM), a technique that allows for the reliable and accurate procurement of cells from specific microscopic regions of tissue sections under direct visualization, now affords the opportunity to perform molecular genetic analysis of pure populations of prostate cancer cells in their native tissue environment.

We have started a cooperative project to identify new markers for capsule invasive prostate carcinoma by using laser capture-microdissected (LCM) tumour samples and differential gene expression studies. We have developed a new method to isolate and quantify intact RNA from LCM-derived matched normal and prostate tumour samples (tumour central and capsule-invasive). Moreover, intact RNA samples from the three different prostate areas were successfully subjected to both RNA amplification and subsequently for array analyses. The data regarding the differentially expressed genes in capsule-invasive prostate carcinoma were verified by using quantitative RT-PCR. Quantitative RT-PCR studies on RNAs from microdissected tumour samples as well as immunohistochemical analyses on tissue samples revealed that selected candidate genes are indeed overexpressed in prostate cancer

cells and in tumour cells of capsular invasive areas. In addition, functional studies of selected target genes in vitro demonstrated that these genes are involved in defined processes of tumour cells, e.g. proliferation, apoptosis, invasiveness and motility. Currently, we are investigating the role of selected target genes in prostate tumour progression by using transgenic mouse models. In addition, further investigations regarding the expression and function of these candidate genes are necessary for using them as new molecular targets in the development of therapeutic strategies against advanced prostate cancers.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Peter Burfeind

Kooperationen | Cooperations

A. O. Brinkmann, Department of Reproduction and Development, Erasmus MC, University Center Rotterdam, L. Bubendorf, Abteilung für Pathologie, Universität Basel, Schweiz

P. Chambon, IGBMC, ILLKIRCH CEDEX, Frankreich

R. M. Evans, Howard Hughes Medical Institute, The Salk Institute for Biological Studies, San Diego, USA

A. Günthert, H.-U. Pauer, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

H. Jary, Abteilung für Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

H. Klocker, Abteilung für Urologie, Universität Innsbruck, Österreich

K.-H. Radzun, B. Hemmerlein, S. Schweyer, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

T. Renne, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Universität Würzburg

R.-H. Ringert P., Thelen Abteilung für Urologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

V. Vasioukhin, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA

R.W.G. Watson und J.M. Fitzpatrick, Department of Urology, University College, Dublin, Irland

Rotterdam, Niederlande

Drittmittelförderung | Funding

Horst-Müggenburg-Stiftung, 2005-2007

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Forschungsförderungsprogramm 2003-2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Renne T, Pozgajova M, Grüner S, Schuh K, Pauer H-U, Burfeind P, Gailani D, Nieswandt B (2005) Defective thrombosis in mice lacking coagulation factor XII. *J EXP MED*, 202: 271-81.

Thelen P, Scharf J-G, Burfeind P, Hemmerlein B, Wuttke W, Ringert R-H, Seidlová-Wuttke D (2005) Tectorigenin and other phytochemicals extracted from leopard lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer. *CARCINOGENESIS*, 26: 1360-7.

Grzmlil M, Hemmerlein B, Thelen P, Schweyer S, Burfeind P (2004) Blockade of the type I IGF receptor expression in human prostate cancer cells inhibits proliferation and invasion, up-regulates IGF binding protein-3 and suppresses MMP-2 expression. *J PATHOL*, 202: 50-9.

Grzmlil M, Thelen P, Hemmerlein B, Schweyer S, Voigt S, Mury D, Burfeind P (2003) Bax Inhibitor-1 is overexpressed in prostate cancer and its siRNA-mediated inhibition by RNA interference leads to cell death in human prostate carcinoma cells. *AM J PATHOL*, 163: 543-52.

Grzmlil M, Voigt S, Thelen P, Hemmerlein B, Helmke K, Burfeind P (2004) Up-regulated expression of the MAT-8 gene in prostate cancer and its siRNA-mediated inhibition of expression induces a decrease in proliferation of human prostate carcinoma cells. *INT J ONCOL*, 24: 97-105.

Pauer H-U, Renné T, Hemmerlein B, Legler T, Fritzlär S, Adham I, Müller-Esterl W, Emons G, Sancken U, Engel W, Burfeind P (2004) Targeted deletion of murine coagulation factor XII gene—a model for contact activation in vivo. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS*, 92: 503-8.

Thelen P, Burfeind P, Grzmil M, Voigt S, Ringert R-H, Hemmerlein B (2004) cDNA microarray analysis with amplified RNA after isolation of intact cellular RNA from neoplastic and non-neoplastic prostate tissue separated by laser microdissections. *INT J ONCOL*, 24: 1085-92.

4. Genetik und Therapie der Molybdän-Cofaktor-Defizienzen

Die Molybdän-Cofaktor-Defizienzen sind seltene autosomal-rezessive Erbkrankheiten (OMIM 252 150, 603707, 603708, 603 930), die meist zum Tod im frühen Kindesalter führen. Erste Anzeichen sind Gedeihstörungen und therapieresistente Krämpfe, später entwickeln sich oft ektope Augenlinsen und zerebrale Atrophien. In einem seit 1993 von der DFG geförderten Forschungsprojekt wurden die an der Biosynthese des Molybdän-Cofaktors beteiligten menschlichen Gene identifiziert und charakterisiert. Krankheitsverursachende Mutationen wurden in den Genen MOCS1, MOCS2 und Gephyrin gefunden. Seit Anfang 2002 steht uns ein murines knockout-Tiermodell (MOCS1-) für die Molybdän-Cofaktor-Defizienz zur Verfügung. An diesem Tiermodell wurden sowohl die Pathogenese als auch mögliche Therapiekonzepte für diese bis jetzt nicht heilbare Krankheit erforscht. Bei der Therapie erarbeiten wir gleichzeitig eine Behandlungsmöglichkeit mit biochemischen Vorstufen des Molybdän-Cofaktors, welche im Tiermodell bereits sehr erfolgreich ist, als auch gentherapeutische Konzepte. Hier wurden rekombinante Adeno-Assoziierte Viren (rAAVs) verwendet, die in einer Kooperation mit der Abteilung Neurologie hergestellt wurden.

4. Genetics and Therapy of Molybdenum Cofactor Deficiencies

The molybdenum cofactor deficiencies are rare autosomal recessive inherited diseases (OMIM 252 150, 603707, 603708, 603 930), which in most cases lead to early childhood death. The first symptoms are a failure to thrive and seizures which are unresponsive to therapy. At later stages, ectopic lenses and cerebral atrophies often develop. Since 1993, we have in a DFG-sponsored project identified and characterised the human genes participating in the biosynthesis of molybdenum cofactor. Disease-causing mutations have been identified in the genes MOCS1, MOCS2 and Gephyrin. Since 2002, we avail of a murine knockout animal model (MOCS1-) for molybdenum cofactor deficiencies. Using this model, we currently investigate the pathogenesis, as well as possibilities of therapeutic concepts for this hitherto incurable disease. In this project, we investigate both the delivery of biochemical precursors of molybdenum cofactor as well as gene therapy concepts.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof Dr. rer. nat. Jochen Reiss

Kooperationen | Cooperations

S. Kügler, Abteilung Neurologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 J. Sass, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
 G. Schwarz, Institut für Pflanzenbiologie, Technische Universität Braunschweig

Drittmittelförderung | Funding

DFG, 768/13-1, 2005-2007
 DFG, RE 768/10-1, 2003-2005
 DFG RE 768/12-1, 2005-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Leimkühler S, Charcosset M, Philippe Latour P, Dorche C, Kleppe S, Scaglia F, Szymczak I, Schupp P, Hahnwald R, Reiss J (2005) Ten novel mutations in the Molybdenum Cofactor Genes MOCS1 and MOCS2 and in vitro characterization of a MOCS2 mutation that abolishes the binding ability of molybdopterin synthase. *HUM GENET*, 117:565-70.
 Reiss J, Bonin M, Schwegler H, Sass JO, Garrattini E, Wagner S, Lee HJ, Engel W, Riess O, Schwarz G (2005) The pathogenesis of molybdenum cofactor deficiency, its delay by maternal clearance and its expression pattern in microarray analysis. *MOL GENET METAB*, 85: 12-20.
 Schwarz G, Araujo JAS, Haenzelmann P, Mendel RR, Lee HJ, Adham IM, Engel W, Riess J (2004) Rescue of the lethal molybdenum cofactor deficiency by a biosynthetic precursor from *Escherichia coli*. *HUM MOL GENET*, 13: 1249-55.
 Reiss J, Johnson J (2003) Mutations in the molybdenum cofactor biosynthesis genes MOCS1, MOCS2 and GEPH. *HUM MUTAT*, 21: 569-76.
 Sass JO, Kishikawa M, Puttinger R, Reiss J, Erwa W, Shimizu A, Sperl W (2003) Hypohomocysteinemia and highly increased proportion of S-sulfonated plasma transthyretin in molybdenum cofactor deficiency. *J INHERIT METAB DIS*, 26: 80-2.

5. Molekulargenetische Analyse der männlichen Keimzellendifferenzierung und Keimzellen

Weltweit sind 15 % aller Paare ungewollt kinderlos und dabei ist in 40 % der Fälle die Infertilität auf den männlichen Partner zurückzuführen. Die Ursachen männlicher Infertilität können auf verschiedenen Ebenen realisiert sein: Entwicklung der männlichen Reproduktionsorgane und Keimzellen sowie der Interaktion von Spermien und Eizelle. Auf der Ebene der testikulären Entwicklung können z. B. infertile Patienten mit Kryptorchismus (Verbleib der Testes im Abdomen oder im Leistenkanal) herangezogen werden. Bei der Maus konnten wir zeigen, dass der Funktionsverlust des *Insl3*-Gens (gehört zur Familie der Insulin-ähnlichen Gene) zum abdominalen Kryptorchismus führt. Das Gen ist für den Descensus testis während der Embryonalentwicklung wichtig. Da es weitere Gene in der Familie der Insulin-ähnlichen Gene gibt, wird derzeit deren Funktion mit Hilfe von Knock-out Mäusen untersucht.

Auf der Ebene der Entwicklung und Funktion der männlichen Keimzellen können Störungen ebenfalls männliche Infertilität bedingen. Das reife, befruchtungsfähige Spermium steht am Ende eines komplexen Differenzierungsprozesses, der als Spermatogenese bezeichnet wird, und an dem etwa 2000-3000 Gene beteiligt sind. Viele dieser Gene werden stadienspezifisch exprimiert. Mutationen in diesen Genen können die Ursache für Störungen der Anzahl, Morphologie und Beweglichkeit der Spermien sein. Die meisten dieser Gene sind bislang unbekannt bzw. ihre Funktionen sind nicht geklärt. Solche Gene werden von uns isoliert, charakterisiert und ihre Funktionen werden mit Hilfe von Knock-out und transgenen Mäusen analysiert. Die Kenntnis dieser Gene und ihre Funktion wird einerseits dazu beitragen, die Differenzierung der männlichen Keimzellen besser verstehen zu lernen und andererseits helfen, die Ursachen männlicher Infertilität abzuklären.

Stammzellen heißen die neuen Hoffnungsträger der Medizin. Wissenschaftler wollen mit ihrer Hilfe bislang unheilbare Krankheiten therapieren. Stammzellen haben zwei besondere Fähigkeiten: Sie sind in der Lage, sich zu allen Organ- und Gewebezellen des Menschen zu spezialisieren. Und sie können identische Nachkommen hervorbringen, also neue Stammzellen mit genau denselben Eigenschaften. Stammzellen sind also Basiszellen unseres Körpers, aus denen sich alle Zelltypen des Organismus entwickeln – Haut, Muskeln, Knochen, Blut, Nervenzellen und sämtliche Organe. Später übernehmen Stammzellen wichtige Reparaturfunktionen bei Verletzungen oder Krankheiten. Die männlichen Samenzellen werden während des so genannten Prozesses „Spermatogenese“ ständig in großen Mengen produziert. Die normale Spermatogenese ist eine Grundbedingung für die männliche Fertilität. Während der Spermatogenese werden ständig große Mengen von Spermien produziert. Die Stammzellen für die Spermatogenese werden aus einer eigenständigen Zelllinie von Stamm- und Vorläuferzellen generiert. Die Spermatogonienstammzellen (SSC) sind die Garanten für die Kontinuität in der Spermienbildung. Das Projekt konzentriert sich auf drei Fragestellungen: 1) Die Aufklärung der komplexen Regelmechanismen, welche die Proliferation und Differenzierung von SSCs kontrollieren. 2) Die Untersuchung des Entwicklungspotentials von SSCs. 3) Die Transdifferenzierung der gewebespezifischen und embryonalen Stammzellen zu SSCs. Es wurde eine Methode bei der Maus entwickelt, mit deren Hilfe es möglich ist, aus testikulären Tumorzellen die Stammzellen für die Spermatogenese zu isolieren. Die etablierten Zellen sind in der Lage, sich nach der Transplantation in den Hoden zu reifen Samenzellen zu differenzieren. Die Samenzellen können die Eizellen nach ICSI (Intracytoplasmatische Spermien-Injektion) befruchten und eine Embryonalentwicklung sicherstellen. Außerdem konnten wir spermatogoniale Stammzellen aus Hodengewebe von adulten Mäusen isolieren. Wir konnten zeigen, dass die Zellen in vitro kultiviert und in einen Zustand gebracht werden können, der den Eigenschaften von embryonalen Stammzellen entspricht. Die Zellen bilden einen Zellverband (Embryoid body), der spontan in wahrscheinlich alle Zellen des Organismus ausdifferenzieren kann. So entstehen nach mehreren Tagen Herzmuskelzellen, die sich wie Kardiomyocyten verhalten. Durch biochemische und physiologische Untersuchungen konnten die Zellen eindeutig als Herzzellen identifiziert werden. Sie lassen sich klar von den ebenfalls entstehenden Skelettmuskelzellen unterscheiden. Weiterhin konnten aus den Zellen spezialisierte Nervenzellen entwickelt werden, die das bei der Parkinsonschen Krankheit fehlende Dopamin produzieren. Auch andere Zellarten wie Gefäßzellen, Hautzellen, Leberzellen, Bauchspeicheldrüsenzellen und Blutzellen konnten bisher aus diesen Stammzellen gewonnen werden. Die Erfindung und deren Anwendung ist international zum Patent angemeldet und wird von der MBM ScienceBridge GmbH, der Technologie-Transferorganisation der Georg-August-Universität Göttingen, verwertet. Auf Basis dieser Zellen können neue Stammzelltherapieverfahren für verschiedene Erkrankungen entwickelt werden. Hierzu müssten die spermatogoniale Stammzellen bei dem zu behandelnden männlichen Patienten

gewonnen und nach Kultivierung im Reagenzglas wieder in denselben Patienten transplantiert werden.

5. Molecular Analysis of Male Germ Cell Differentiation and Germ Line Stem Cells

15% of couples worldwide are infertile and in approximately 40% of the cases, the cause of infertility lies with the male partner. The causes of male infertility can be studied on different levels: the development of male reproductive organs and germ cells, as well as the sperm-egg interaction. At the level of reproductive tract, infertility can be due to cryptorchid testes. In the mouse, we have found that the inactivation of the *InsI3*-gene (member of the insulin-like family) results in abdominal cryptorchidism. Other members of this gene family are currently studied in our laboratories using transgenic and knock-out mice to elucidate the function of these genes.

Male infertility can also be caused by dysfunction at the level of male germ cell differentiation. Spermatogenesis is a highly complex differentiation process, producing sperm which are able to reach and to penetrate the oocyte. Approximately 2000-3000 genes are involved in this process. Many of these genes are expressed in a stage specific manner and mutations in these genes can alter number, morphology and motility of sperm. However, the function of many of these genes has remained unclear to date. We have isolated some of these genes and analysed the function of these, using transgenic and knock-out mice. The knowledge of the function of these genes may contribute to our understanding of the molecular basis of male germ cell differentiation and help to clarify the genetic causes of male infertility.

Male reproductive success ultimately depends on the ability of the testis to produce prodigious numbers of sperm at a consistent rate during the spermatogenesis process. Spermatogonial stem cells (SSC) initiate and maintain spermatogenesis in the seminiferous tubuli of the testis. To perform this role, the SSC must self replicate as well as produce daughter cells that can expand and differentiate to form spermatozoa. In its most general sense, our research program seeks to elucidate molecular mechanisms underlying development and differentiation of male germ cells. Within this framework, we are exploring four general issues: 1) Potential of embryonic and adult stem cells to differentiate to male germ cells 2) Potential of spermatogonial stem cells to differentiate to somatic stem cells 3) Functional analysis of genes involved in germline stem cell proliferation and differentiation. 4) Elucidation the role of *Piwil2* in proliferation and differentiation of stem cells. We established a germ cell line from the pluripotent teratocarcinoma cells by a novel promoter-based sequential selection strategy. The established cell line expresses the known molecular markers of spermatogonial stem cells and spermatogonia. This cell line undergoes meiosis and can develop into sperm when transplanted into germ cell-depleted testicular tubules. Sperm were viable and functional, as shown by fertilization after intra-cytoplasmic injection into mouse oocytes. This approach provides the accessibility that is essential for studying

the development and differentiation of male germline stem cell, as well as for developing new approaches to reproductive engineering and infertility treatment. In second approach, we developed a strategy for the establishment of spermatogonial stem cell lines from embryonic stem cells (ES). These cells are able to undergo meiosis, generate haploid male gametes in vitro during 72 h and are functional, as shown by fertilization after intra-cytoplasmic injection into mouse oocytes. Resulting two cell embryos were transferred into oviduct and live mice were born. However, animals died 3-4 months after birth. This is a clear indication that male gametes derived from embryonic stem cells by this strategy are able to induce normal fertilization and development. Our approach provides an accessible in vitro model system for studies of mammalian gametogenesis. Molecular and cellular mechanisms underlying differentiation of ES to functional gametes should be elucidated in future research. Recently, we have isolated spermatogonial stem cells from adult male mice. These cells are physiologically responsible for the continuous production of sperm cells. We showed that these cells, when cultured in vitro, can be brought into a condition that mimics that of embryonic stem cells. The cells form a cell mass (embryoid body), which can differentiate into various if not all cell types of the organism. Further more, cardiac muscle cells developed after several days of cultivation. These cells contracted rhythmically in a way cardiac cells do. The invention and its application have been filed for an international patent and will be realized by the MBM Science Bridge GmbH, a technology transfer organization of the Georg August University - Göttingen. At present, we are trying to identify equivalent stem cells from humans. The analyses are performed on testicular biopsies taken during urological examinations. Should our results holds true in humans, immunological as well as ethical problems with the use of human embryonic stem cells would be solved. On the basis of these cells, new stem cell techniques could be developed in order to treat a variety of diseases. To do so, the spermatogonial stem cells would be harvested from a male patient, cultivated in a test tube (in vitro), and re-transplanted into the same patient. A danger of rejection of the new tissue does not exist in this so called autologous transplantation. Possible fields of application are the treatment of heart failure, of Parkinson's Disease, and of Diabetes mellitus.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. agr. Ibrahim Adham
Prof. Dr. med. Wolfgang Engel
PD Dr. agr. Karim Nayernia
PD Dr. rer. nat. Jürgen Neesen

Kooperationen | Cooperations

A. Agoulnik, Department of Molecular and Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, USA
H.H. Arnold, Institut für Zell- und Molekularbiologie, Technische Universität Braunschweig
B. Baccetti, Department of Pediatrics, Obstetrics, and Reproductive Medicine, University of Siena, Siena, Italien
A. Brinkmann, Department of Endocrinology and Reproduction, Erasmus University, Rotterdam, Niederlande

H.J. Glander, Abteilung Dermatologie, Universität Leipzig
G. Haidl, Abteilung Dermatologie, Universität Bonn
S. Hoyer-Fender, Abteilung Entwicklungsbiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
K. Kleene, Department of Biology, University of Massachusetts, Boston, MD, USA
M. Korabiowska, Abteilung Zytopathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
K. Krieglstein, Abteilung Neuroanatomie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
H. Kühn, Institut für Biochemie, Humboldt Universität Berlin
A. Meinhardt, Abteilung Anatomie und Zellbiologie, Universität Giessen
T. Nuesslein, Kinderklinik der Ruhr-Universität Bochum
M. Ochs, Abteilung Elektronenmikroskopie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
H. Omran, Abteilung Kinder- und Jugendmedizin, Universität Freiburg
J. Schmidtke, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover
U. Schreiber, Abteilung Dermatologie, Universität Jena
C. Schwabe, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South Carolina, Charleston, USA
K. Spanel-Borowski, Anatomisches Institut, Universität Leipzig
G. Steding, Abteilung Anatomie und Embryologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
D. Theegarten, Abteilung Pathologie, Ruhr- Universität Bochum
D. Wolley, Department of Physiology, School of Medical Sciences, University of Bristol, UK
G. Wulf, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
X. Xu, McLaughlin Research Institute, Boston, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, AD 129/2-1, 2003-2005
DFG, Ne 756/1-3, 2003-2005
DFG, NA 325/2-2, 2005-2008
DFG, GK 242, 1996-2006
DFG, Zentrum für Molekularphysiologie des Gehirns, 2002-2006

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Forschungsförderungsprogramm, 2002-2003, 2003-2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Adham IM, Eck TJ, Mierau K, Müller N, Sallam MA, Pprotta I, Schubert S, Hoyer-Fender S, Engel W (2005) Reduction of spermatogenesis but not fertility in creb314-deficient mice. *MOL BIOL*, 25(17): 7657-64.
Horvath J, Fliegau M, Olbrich H, Kispert A, King SM, Mitchison H, Zariwala MA, Knowles MR, Sudbrak R, Fekete G, Neesen J, Reinhardt R, Omran H (2005) Identification and analysis oaxonemal dynein light chain 1 in primary ciliary dyskinesia patients. *AM J RESPIR CELL MOL BIOL*, 33(1): 41-7.
Nayernia K, Drabent B, Meinhardt A, Adham IM, Schwandt I, Müller Ch, Sancken U, Kleene KC, Engel W (2005) Triple knockouts reveal gene interactions affecting fertility of male mice. *MOL REPROD DEV*, 70(4): 406-16.
Vernon GG, neesen J, Woolley DM (2005) Further studies on knockout mice lacking a functional dynein heavy chain (MDHC7). 1. Evidence for a structural deficit in the aconeme. *CELL MOTIL CYTOSKELET*, 61: 65-73.
Nayernia K, Diaconu M, Aumüller G, Hennemuth G, Schwandt I, Kleene K, Kuehn H, Engel W (2004) Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase: expression pattern during testicular development in mouse and evolutionary conservation in spermatozoa. *MOL REPROD DEV*, 67: 458-64.
Nayernia K, Li M, Jaroszynski L, Khusainov R, Wulf G, Schwandt I, Korabiowska M, Michelmann HW, Meinhardt A, Enel W (2004) Stem cell based therapeutical approach of male infertility by teratocarcinoma derived germ cells. *HUM MOL GENET*, 13: 1451-60.
Adham IM, Sallam MA, Steding G, Korabiowska M, Brinck U, Hoyer-Fender S, Oh C, Engel W (2003) Disruption of the Pelota gene causes early embryonic lethality and defects in cell cycle progression. *MOL CELL BIOL*, 23: 1470-76
Bogatcheva NV, Truong A, Feng S, Engel W, Adham IM, Agoulnik AI (2003) GREAT/LGR8 is the only receptor for insulin-like 3 peptide. *MOL ENDOCRINOL*, 17: 2539-46.

Mannan AU, Nayernia K, Mueller C, Burfeind P, Adham IM, Engel W (2003) Male mice lacking the The (testicular haploid expressed gene) protein undergo normal spermatogenesis and are fertile. *BIOL REPROD*, 69: 788–96.

Nayernia K, Vauti F, Meinhardt A, Cadenas C, Schweyer S, Meyer BI, Schwandt I, Chowdhury K, Engel W, Arnold HH. (2003) Inactivation of a testis-specific *Lis1* transcript in mice prevents spermatid differentiation and causes male infertility. *J BIOL CHEM*, 278: 48377–85.

SCHWERPUNKTPROFESSUR MOLEKULARE ENTWICKLUNGSGENETIK

SPECIAL PROFESSORSHIP MOLECULAR DEVELOPMENTAL GENETICS

1. Molekulare Genetik von Tumorerkrankungen

Krebs definiert eine Vielzahl von Erkrankungen, welchen eine unangemessene Vermehrung von Zellen infolge Hyperproliferation zugrunde liegt. In der letzten Zeit wird immer deutlicher, dass Krebsentstehung mit Genen oder Signalwegen in Verbindung gebracht werden kann, die während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Dies lässt die Vermutung zu, dass der Verlust der positionellen Information einer Zelle ein wichtiger Schritt bei der Entstehung von Tumoren ist. Gegenwärtig untersuchen wir die Rolle des Sonic Hedgehof-Signalweges (SHH) bei der Entstehung und Progression von soliden Tumoren. Der Signalweg ist für die Regulation von Musterbildung, Proliferation, Überleben und von Wachstum des sich entwickelnden Embryos wichtig. Dasselbe gilt für den ausgewachsenen Organismus. Weiterhin konnten wir für den Signalweg eine Bedeutung für die Tumorentwicklung nachweisen.

Unser erstes Forschungsziel ist die Aufklärung der molekularen und zellulären Basis der Initiationsereignisse während der Tumorentstehung, die dann in einen Zusammenhang mit der Embryonalentwicklung gebracht werden soll. Da man Tumore auch als Organe ansehen kann, die sich normalerweise nicht entwickeln, obwohl das Potenzial hierzu immer vorhanden ist, möchten wir zeigen, dass dieses Potenzial in adulten Stammzellen zu finden ist, welche in höchstwahrscheinlich allen adulten Geweben anzutreffen sind. Das zweite Ziel ist die Aufklärung der Funktion des genannten Signalweges während der Tumorentstehung. Mittels moderner molekularbiologischer Methoden (wie z.B. Quantitative RT-PCR, cDNA Array Analyse nach Laser-assistierter Mikrodisektion oder siRNA Technologie) wollen wir die Zielgene des Signalweges und ihre Interaktion mit anderen Signalwegen identifizieren. Untersucht werden solide Tumoren wie Medulloblastome und Rhabdomyosarkome, welche mit Mutationen im SHH-Signalweg assoziiert werden.

Jedes Individuum hat einen einzigartigen genetischen Hintergrund, welcher zusammen mit anderen Faktoren die Wahrscheinlichkeit an einer bösartigen Krankheit zu erkranken, beeinflusst. Unser drittes Ziel ist daher, diejenigen Gene zu identifizieren, welche ein Individuum gegenüber solchen Tumoren, die durch Fehlfunktion der SHH-Signalkaskade entstehen, empfänglich macht. Um diese Gene zu identifizieren, benutzen wir Mausmodelle.

1. Molecular Tumour Genetics

The term cancer defines a multitude of diseases which share an inappropriate increase in number of cells, often due to hyperproliferation. There is growing body of evidence that links cancer with genes and pathways which are required for normal embryonic patterning. This gives rise to the supposition that the loss of positional information of a cell represents an important step in tumour formation. We currently are investigating the role of the Sonic hedgehog signalling pathway in the formation and progression of several solid tumours. The pathway is important in regulating patterning, proliferation, survival and growth in the embryo and the adult and recently, we were able to demonstrate the relevance of this pathway for tumourgenesis.

Our first research goal is to elucidate the molecular and cellular bases of the initiation events of cancer and place them in a developmental context. Because tumours can be seen as organs which normally do not develop, although the potential of their development continuously exists, we suggest that this potential could reside in stem cells, which are present in many, if not all adult tissues. Our second research goal is to characterize the role of the mentioned pathway in tumour development by identification of cellular targets and by dissection of other interacting signalling molecules. The identified targets could serve as molecular diagnostics, as well as targets for therapeutic intervention. Various different approaches are used, employing a number of modern gene discovery and gene validation techniques (e.g. TaqMan QRT-PCR, cDNA array analysis after laser-assisted microdissection of small groups of cells and siRNA technology) to examine solid tumours, including medulloblastoma, rhabdomyosarcoma which are associated with mutations of the SHH signalling pathway.

Each individual has a unique genetic background that determines, among other things, the probability of developing malignant disease. Our third focus is to identify genes that influence individual susceptibility to tumours with abnormal SHH signalling. Both germ line mutations and common allelic variants can play a role in determining this disposition and we use the mouse as a model system to map and identify genes which contribute to the individual disposition.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Heidi Hahn

Kooperationen | Cooperations

M. J. Brownstein, Laboratory of Genetics, NIMH/NHGRI, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

J. Chang-Claude, Unit of Genetic Epidemiology, Division of Clinical Epidemiology, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

AM. Dunning, CRC Department of Oncology, Strangeways Research Laboratory, Worts Causeway, Cambridge, UK

S. Emmert, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

B. Hemmerlein, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

S. Izraeli, Department of Pediatric Hematology Oncology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

H. Jarry, Abteilung Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

S. Levanat, Division of Molecular Medicine, Ruder Boskovic Institute, Zagreb, Kroatien

A. Meinhardt, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Giessen

G. Miller, Veterinary Resources Program, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

S. Pazzaglia, ENEA Casaccia, Biotec., Rom, Italien

L. Quintanilla-Fend, GSF Institut für Pathologie, Neuherberg

1M. Rosemann, GSF Institut für Pathologie, Neuherberg

W. Saeger, Institut für Pathologie, Marienkrankenhaus, Hamburg

W. Schulz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

M. Wirth, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Molekulare Biotechnologie, Braunschweig

L. Wojnowski, Abteilung Klinische Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

W. Wurst, MPI für Psychiatrie, Abteilung Molekulare Neurogenetik, München

A. Zimmer, AG Molekulare Neurobiologie, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Einrichtungen der Universitäts-Klinik Bonn, Bonn

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, BioFuture 0311868, 1999-2004

DFG, GK 242, 2002-2005

DFG, GK 1034, 2005-2009

DFG, HA2197/3-1, 2005-2007

Wilhelm-Sander-Stiftung, 2003.112.1, 2004-2008

Wilhelm-Sander-Stiftung, 2004.003.1, 2004-2006

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Forschungsförderungsprogramm 2004-2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Chang-Claude J, Dunning A, Schnitzbauer U, Galmbacher P, Tee L, Wjst M, Chalmers J, Zemzoum I, Harbeck N, Pharoah PDP, Hahn H (2003) The patched polymorphism pro 1315Leu (C3944T) may modulate the association between use of oral contraceptives and breast cancer risk. *INT J CANCER*, 103(6): 779-83

Kappler R, Calzada-Wack J, Schnitzbauer U, Piontek G, Graedler F, Adamski J, Heinzmann U, Schlegel J, Hemmerlein B, Quintanilla-Martinez K, Hahn H (2003) Molecular characterisation of patched-associated rhabdomyosarcoma. *J OF PATHOLOGY*, 200(3): 348-56

Pazzaglia S, Mancuso M, Tanori M, Atkinson MJ, Merola P, Rebessi S, Di Majò V, Covelli V, Hahn H, Saran A (2004) Modulation of Patched-associated susceptibility to radiation induced tumorigenesis by genetic background. *Cancer Research* 64(11): 3798-809

Kappler R, Heß I, Schlegel J, Hahn H (2004) Transcriptional up-regulation of Gadd45a in Patched-associated medulloblastoma. *INT J ONCOLOGY*, 25(1):113-21

Hahn H, Nitzki F, Schorban T, Hemmerlein B, Threadgill D, Rosemann M (2004) Genetic mapping of a major susceptibility locus to murine rhabdomyosarcoma. *GENOMICS*, 84(5): 853-58

Kappler R, Bauer R, Calzada-Wack J, Rosemann M, Hemmerlein B, Hahn H (2004) Profiling the molecular difference between Patched- and p53-dependent rhabdomyosarcoma. *ONCOGENE*, 23(54): 8785-95

Knauth P, Schlüter T, Czubyko M, Kirsch G, Florian V, Schreckenberger S, Hahn H, Bohnsack R (2005) Functions of sorting Nexin17 domains and recognition motif for P-selectin trafficking. *J MOL BIOL*, 347(4): 813-25

Koleva M, Kappler R, Vogler M, Herwig, A, Fulda S, Hahn H (2005) Pleiotropic effects of sonic hedgehog on muscle satellite cells. *CELL MOL LIFE SCI*, 62(16): 1863-70

Uhmann A, Ferch U, Bauer R, Tauber S, Arziman Z, Chen C, Hemmerlein B, Wojnowski L, Hahn H (2005) A model for PTCH1/Ptch-associated tumors comprising mutational inactivation and gene silencing. *INT J ONCOLOGY*, 27(6): 1567-75

Wojnowski L, Kulle B, Chirmer A, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickböller H, Toliat MR, Suk EK, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H (2005) NAD(P)H oxidase and MRP genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *CIRCULATION*, 112(24): 3754-62

Anhang | Appendix

Erteilte Rufe (angenommen/abgelehnt)

Awarded Appointments (accepted/rejected)

PD Dr. med. Jürgen Kohlhasse übernimmt zum 01.10.2003 die kommissarische Leitung des Instituts für Humangenetik an der Universität Freiburg

Habilitationen

Burfeind P, Isolierung und funktionelle Analysen differentiell exprimierter Gene im humanen Prostatakarzinom. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Kappler R, Zur Rolle der Hedgehog-Signalkaskade bei der Tumorentstehung. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Laccone FA, Zur Molekulargenetik des Rett-Syndroms. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Nayernia K, Zur Funktion Keimzell-spezifischer Gene. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Neesen JH, Zur Molekulargenetik der Zilien und Flagellen. Habilitation Universität Göttingen 2003.

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

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

Blanck C, Dr. med., Analysen des Gens SALL1 im Hinblick auf seine Bedeutung für die Pathogenese des Townes-Brocks-Syndroms. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Müllenbach E, Dr. med., Untersuchung der alternativen Transkription am Ddr1-Gen in der Ratte. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Argyriou L, Dr. med., Molekulargenetische Diagnostik beim Morbus Osler. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Hinzke M, Dr. med., Funktionelle Studien über das Gen SALL1 und über die Pathogenese des Townes-Brocks-Syndroms. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Rey V, Dr. med., Identification of mRNAs in active ribonucleoprotein complexes during stress response by functional genomics. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schlieker W, Dr. med., Etablierung einer molekulargenetischen Diagnostik bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Brandhorst G, Dr. med., Molekulare Charakterisierung des testikulär exprimierten Gens Tep22. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Buddenberg P, Dr. med., Molekulare Analysen des Zink-Finger-Gens 131 bei Maus und Mensch. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Eck T, Dr. med., Zu Expression und Funktion des ATF7-Gens bei Maus und Mensch. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Engels S, Dr. med., Zur Bedeutung des Gens SALL1 für die Pathogenese des Townes-Brocks-Syndroms und ähnlicher Fehlbildungssyndrome. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Hartwich T, Dr. med., Identifizierung und Charakterisierung des Gens TSEP22 der Maus. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Mury D, Dr. med., Isolierung und Charakterisierung differentiell exprimierter Gene im humanen Prostatakarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2004.

von zur Mühlen M, Dr. med., Zur Bedeutung intronischer Sequenzvariationen des Gens SALL1 beim Townes-Brocks-Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Weismann C, Dr. med., Molecular analysis of novel TFAP2B mutations causing Char syndrome. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Fröhlich N, Dr. med., Testen einer neuen Strategie zur Genterapie bei Chronischer Myeloischer Leukämie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Lücke K, Dr. med., Regulation des Maus-THEG-Gens und zelluläre Lokalisation des Maus-THEG-Proteins, sowie Isolierung und Charakterisierung des humanen THEG-Gens. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mierau K, Dr. med., Isolierung und Charakterisierung eines neuen Mitglied der ATF/CREB-Genfamilie bei Maus und Mensch. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Pietrzyk M, Dr. med., Imprinting-Untersuchungen an den Mausgenen Cerebellin 2, Galanin Rezeptor 1 und MSal im Hinblick auf das 18q-Syndrom beim Menschen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Uedelhoven J, Dr. med., Untersuchung der Potenz zur malignen Transformation von Spermatozyten im Vergleich zu Spermatozyten in vitro und Charakterisierung beteiligter Gene. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Voigt-Tschirschwitz T, Dr. med., Kommen Mutationen in den Genen für Faktor II, Faktor V und für die Methylentetrahydrofolatreduktase als Abortursachen in Frage? Dissertation Universität Göttingen 2003.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

- Jaroszynski L, Dr. rer. nat., Expression and functional analysis of Tex18 and Stra8 genes in male germ cells. Dissertation Universität Göttingen 2005.
- Malinowskaya L, Dr. rer. nat., Functional analysis of murine Sall4. Dissertation Universität Göttingen 2005.
- Rashid S, Dr. rer. nat., Functional analysis of the dynein light chain genes, Dnali1 and Tcte3. Dissertation Universität Göttingen 2005.
- Shirneshan K, Dr. rer. nat., Untersuchungen zur Expression, Funktion und Regulation ausgewählter Gene der Insulinfamilie. Dissertation Universität Göttingen 2005.
- Ufartes Mas R, Dr. rer. nat., Funktionelle Untersuchungen zum PTPN11-Genprodukt SHP2 und zu PTPN11 Mutanten, die dem Noonan-Syndrom zugrunde liegen. Dissertation Universität Göttingen 2005.
- Batjargal G, Dr. rer. nat., Molecular and functional analysis of two gene trap mouse lines. Dissertation Universität Göttingen 2004.
- Rzyski T, Dr. rer. nat., The PHD-finger protein 5 is a part of the spliceosome and acts as a DNA-binding protein. Dissertation Universität Göttingen 2004.
- Bolcun-Filas E, Dr. rer. nat., Expression and functional analysis of the germ cell specific genes ADAM 27 and Testase 2. Dissertation Universität Göttingen 2003.
- Lee H J, Dr. rer. nat., Functional analysis of the murine genes, MOCS1 and Sox15. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

- Binder S, Dipl.-Biol., Zur ektopischen Expression von Insulin im Testis. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Chronowska A, Dipl.-Biol., Expression and functional analysis of ZFYVE27 gene and functional characterization of ZFYVE27 protein and its interaction with spastin. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Drusenheimer N, Dipl.-Biol., Zur Differenzierung von Stammzellen des Knochenmarks und von Monozyten zu männlichen Keimzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Ebermann L, Dipl.-Biol., Identifizierung und Charakterisierung von putativen Interaktionspartnern von Pelota. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Grebe C, Dipl.-Biol., Analyse von Mutationen im MYBPC3-Gen bei Patienten mit Kardiomyopathie. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Hahnwald R, Dipl.-Biol., Somatische Gentherapie am Modell der Molybdän-Cofaktor-Defizienz. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Herr AM, Dipl.-Biol., Analysen zur Expression und Funktion des Leupaxin Gens in humanen Karzinomzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Nolte J, Dipl.-Biol., Versuche zur Differenzierung von embryonalen Stammzellen und Tumorzellen zu männlichen Keimzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Odgerel O, Dipl.-Biol., Structural and expression analysis of murine SX and SA7 genes. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Rauber A, Dipl.-Biol., Charakterisierung der Interaktionspartner des Spastinproteins. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Tauber S, Dipl.-Biol., Charakterisierung von Patched und Igf2 hinsichtlich einer Therapie von Shh/Ptch-assoziierten Tumoren. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.
- Geisler S, Dipl.-Biol., Molekulare und phänotypische Analyse bei Tep22-defizienten Mäusen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Rehbein M, Dipl.-Biol., Funktionelle Charakterisierung des Transkriptionsfaktors Foxf1. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Schütte D, Dipl.-Biol., Expressionsanalyse der humanen Piwi Gen Familie (Piwil 1, 2 and 3) in normalen und in Krebsgeweben. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Seifert S, Dipl.-Biol., Bestimmung von Unterschieden in der Toxizität von Doxorubicin bei zwei Mausstämmen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Zawacka A, Dipl.-Biol., Analysis of ADAM 27 protein function during fertilization. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Zuther K, Dipl.-Biol., Molekulargenetische Analysen bei Patienten mit Deletions-syndrom 2q-. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.
- Bigge A, Dipl.-Biol., Analysen zur Funktion des Mdhc7-Gens in der Maus. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.
- Böhm J, Dipl.-Biol., Identifizierung und Charakterisierung von putativen Interaktionspartnern des Spastins. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.
- Brandes T, Dipl.-Biol., Untersuchungen zur Expression von Spastin-Fusionsproteinen in Säugerzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.
- Ferch U, Dipl.-Biol., Genexpressions-Analysen in Patched-assoziierten Tumoren. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.
- Held T, Dipl.-Biol., Zur strukturellen und funktionellen Analyse des murinen Apg-1 Gens. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Hupe M, Dipl.-Biol., Identifizierung von Interaktionspartnern der leichten Dyneinkette MP28. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Odgerel O, Dipl.-Biol., Some studies of BIG2 gene of house mouse. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Schubert L, Dipl.-Biol., Zur Funktion des Gens SALL4 und seiner Bedeutung für die Entstehung von Fehlbildungssyndromen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Tanzhaus K, Dipl.-Biol., Untersuchungen der MeCP2-Targetsequenzen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Voigt S, Dipl.-Biol., Isolierung und Charakterisierung von differentiell exprimierten Genen im humanen Prostatakarzinom. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. med. Detlef Drenckhahn

Promotionspreis des Vereins der Freunde und Förderer der Medizinischen Fakultät der Georgia Augusta zu Göttingen e.V. 2003

Prof. Dr. rer. nat. Jochen Reiss

Innovationspreis der Stiftung Familie Klee 2005

Novartis-Preis für therapierelevante pharmakologische Forschung 2005

Dr. rer. nat. Ashraf U. Mannan

Tom Wahlig Förderpreis, Tom Wahlig Stiftung Jena und Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2005

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. med. Wolfgang Engel

Mitglied des Niedersächsischen Landesprüfungsamtes für Lehrämter

Mitglied im Ausschuss „Reproduktionsmedizin“ der Bundesärztekammer

Mitglied im Graduiertenkolleg „Molekulare Genetik der Entwicklung“

Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Huntington-Hilfe e.V.

Mitglied in der Selbsthilfegruppe Morbus Osler

Sprecher des Konsortiums zur molekulargenetischen Diagnostik bei der Huntington'schen Krankheit

Prof. Dr. med. Barbara Zoll

Mitglied der Kommission für die Zuerkennung der Berufsbezeichnung „Fachhumangenetiker/in“ der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (2003/2004)

Mitglied der Ständigen Kommission gemäß Ziffer II der Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Ärztekammer Niedersachsen

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

A. Agoulnik, Department of Molecular and Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, M.J. Brownstein Laboratory of Genetics, NIMH/NHGRI, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

B. Baccetti Department of Pediatrics, Obstetrics and Reproductive Medicine, University of Siena, Siena, Italien

J. Blouin, Division of Medical Genetics, University of Geneva, Genf, Schweiz

A. Brinkmann, Endocrinology and Reproduction, Erasmus University, Rotterdam, Niederlande

L. Cole, University of New Mexico, Department of Obstetrics and Gynecology, Albuquerque, USA

K. Devriendt, Institute of Human Genetics, Leuven, Belgien

C. Dorche, Hospital Debrousse, Lyon, Frankreich

AM. Dunning, CRC Department of Oncology, Strangeways Research Laboratory, Cambridge UK

A. Igout, Université de Liège, Biochimie Générale et Biochimie Humaine et Pathologique, Laboratoire d'Endocrinologie Expérimentale, Liège, Frankreich

S. Izraeli, Department of Pediatric Hematology Oncology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

J. Johnson, Duke University, Durham, NC, USA

R. Jones, The Babraham Institute, Cambridge, UK

K. Kleene, Department of Biology, University of Massachusetts, Boston, Massachusetts, USA

S. Levanat, Division of Molecular Medicine, Ruder Boskovic Institute, Zagreb, Kroatien

R. Michaelis, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC, USA
 G. Miller, Veterinary Resources Program, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA
 S. Pazzaglia, ENEA Casaccia, Biotec., S. Maria di Galeria, Rom, Italien
 D. Ravine, Institute of Human Genetics, Cardiff, UK
 RM. Rauchman, Renal Division, Washington University, St. Louis, MO, USA
 W. Reardon, National Centre for Medical Genetics, Dublin, Irland
 C. Schwabe, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South Carolina, Charleston, USA
 R. Winter, Institute of Children Health, Great Ormond Street Hospital, London, UK
 D. Woolley, Department of Physiology, University of Bristol, Bristol, UK
 X. Xu, McLaughlin Research Institute, Boston University, Boston, USA

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Functional analyses of Bax inhibitor-1 (BI-1) in human prostate and breast cancer cells“ (Grzmil)
 Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Identifizierung von Modifizier-Genen der hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM)“ (Dörr)
 Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Characterization of the Interacting Partners of Spastin“ (Mannan)
 Frauenförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Identifizierung von HSP-Genen“ (Sauter)
 Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Das Pelota-Gen, ein Checkpoint im Zellzyklus“ (Adham)

Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Regine Bauer, Graduiertenkolleg 242, 11/2002-10/2005
 Byambajav Bujandelger, DFG / GK 242, 10/2003-11/2006
 Desiree Villahermosa Caballero, Erasmus, 10/2003-12/2003
 Ines Ecke, GK 1034, 02/2005-01/2007
 Sedigheh Esmailzadeh-Bahabadi, DAAD, 10/2005
 Wolfgang Göring, Graduiertenkolleg 242, 09/2003-03/2006
 Betül Hekimoglu, DAAD, 06/2003-09/2003
 Weirong Hu, DAAD, 06/2004-09/2004
 Lukacz Jaroszynski, GK 242, 10/2002-09/2005
 Mohammed Kashif, GK 242, 04/2002-06/2003
 Janchiv Khulan, DFG / GK 242, 2/2003-10/2005
 Sophie Kronsteiner, DAAD, 07/2004-09/2004
 Lina Malinouskaya, GK 242, 10/2002-09/2005
 Laura Mc Call, DAAD, 06/2003-08/2003
 Elham Paknia, DAAD, 06/2004-08/2004
 Sofia Alejandra RAMOS Davila, DAAD, 11/2004-07/2005
 Dr. Mahmoud Sallam, DAAD, 08/2004-10/2004
 Dr. Moneef Shoukier, Ministerium für Gesundheitswesen Damaskus, Syrien, 09/2005-09/2009
 Ersal Sokullo, DAAD, 06/2005-09/2005
 Pei Xu, DAAD, 07/2005-10/2005

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Prof. Dr. Youngmin Kim, Hannam University Seoul, Korea, 01/2005-02/2005
 Haewon Lee, Hannam University Seoul, Korea, 01/2005-02/2005
 Natallia Rumiantseva, Institute for the Hereditary Disease, Minsk, Belarus, 06/2004

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Beckman Coulter, Krefeld
 Demeditec, Kiel
 Nichols Institute Diagnostics, Bad Vilbel
 Perkin Elmer/Wallac, Turku, Finnland
 Quest Diagnostics, San Juan Capistrano, CA USA
 Roche Diagnostics, Penzberg
 SeqLab, Göttingen

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialised Research Equipment

GMS 417 Arrayer (MWG)
 Mega BACE 1000 (Amersham)
 Wave Fragment Analysis System (Transgenomics)