

Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften (GZMB)

**ABTEILUNG MOLEKULARE ONKOLOGIE** (seit 6/2005)

Göttingen Centre of Molecular Lifesciences

**DEPARTMENT OF MOLECULAR ONCOLOGY** (since 6/2005)

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. Matthias Dobbelstein** (seit 01.06.2005)

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

**Dobbelstein, Matthias** (seit 6/2005)

Prof. Dr.

[mdobbel@uni-goettingen.de](mailto:mdobbel@uni-goettingen.de)

*Telefon*

Tel. 39-13840

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Regulation von Transkription und Proliferation der trunkeierten Isoformen von p63 und p73
- ▶ Regulation von p53 auf Grund einer adenoviralen Infektion

#### Research Foci

- ▶ [Transcription and Proliferation Regulated by Truncated Isoforms of p63 and p73](#)
- ▶ [Regulation of p53 during Aadenovirus Infection](#)

## Einleitung

Der Forschungsschwerpunkt fokussiert auf den Tumorsuppressor p53, der Klärung seiner Wirkungsmechanismen, seiner Regulation sowie seiner Eignung als Target in der Krebstherapie. P53 ist ein Transkriptionsfaktor, der die unkontrollierte Zellproliferation verhindert. Dies wird durch ein ausgeklügeltes Regulationsnetzwerk als Antwort auf DNA-Schäden erreicht. Trotz unserer molekularbiologischen Kenntnisse über p53 stecken unsere Kenntnisse eines ganzheitlichen Regulationskonzeptes sowie der Nutzung in der klinische Diagnostik und Therapie noch in den Anfängen. In durchschnittlich 50% aller malignen Tumore kommt es beim Tumorsuppressorgen TP53 zu Mutationen oder Deletionen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass p53 in den verbleibenden Fällen aktiv bleibt. Es scheint, dass in der Mehrzahl der verbleibenden 50% der Tumore p53 durch Fehlfunktionen seiner Modulatoren, wie Mdm2, p14ARF, deltaNp73 z. B., inaktiviert wird. Unser Bestreben geht deshalb dahin, die Gelegenheit zu nutzen, um über diese Modulatoren p53 zu reaktivieren.

## Preface

We are focussing our research on the tumour suppressor p53, attempting to elucidate its mechanisms of action, its regulation and its suitability as a target for cancer therapy. p53 operates as a transcription factor and prevents uncontrolled cell proliferation. This activity is regulated through a sophisticated regulatory network that responds to DNA damage. Despite our knowledge concerning the molecular biology of p53, an integrated concept of its regulation, and its translation into rational diagnostics and therapy, are still in their infancy. The tumour suppressor gene TP53 is mutated or deleted in approximately 50% of malignant tumours. However, this does not mean that p53 is active in the remaining cases. It appears that in the vast majority of the remaining 50% of tumours, p53 is inactivated through malfunction of its modulators, such as Mdm2, p14ARF, deltaNp73, and others. We are therefore pursuing the unique opportunity to re-establish p53's "dormant" tumour-suppressive activity by targeting its modulators as a potential avenue to therapy.

## 1. Regulation von Transkription und Proliferation der trunktierten Isoformen von p63 und p73

Die als delta Np63 und delta Np73 benannten aminoterminalen Isoformen von p53 können Antagonisten zu p53 sein. Außerdem können sie auch die Transkription und Zellproliferation über p53-unabhängigen Mechanismen beeinflussen. Insbesondere wird die beta-catenin-abhängige Transkription erhöht.

Zu einem früheren Zeitpunkt konnten wir neuartige Targetgene der p53-Familie nachweisen. Weiterhin haben wir festgestellt, dass krankheitsbedingte Mutationen von p63 die

beta-catenin-Aktivität beeinträchtigen. Momentan arbeiten wir an der Identifikation von Transkriptionsmechanismen im Hinblick auf aminoterminal verkürzte Isoformen von p63 und p73 sowie auf p53-unabhängige Gene. Ein besonderer Untersuchungsschwerpunkt liegt dabei auf der Feststellung, wie Np63 die kanonischen WNT Signalwege verstärkt.

## 1. Transcription and Proliferation Regulated by Truncated Isoforms of p63 and p73

Aminoterminally truncated isoforms of p53, termed deltaNp63 and deltaNp73, can function as antagonists of p53. However, they can also affect transcription and cell proliferation by p53-independent mechanisms. In particular, deltaNp63 increases beta-catenin-mediated transcription. In the past, we have identified novel target genes of p53 family members. Further, we found that disease-associated p63 mutations abolish the activation of beta-catenin. We are currently aiming to identify the mechanisms in view of how aminoterminal truncated isoforms of p63 and p73 affect the transcription of p53-independent genes. In particular, we are testing how deltaNp63 enhances the canonical WNT signalling pathway.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Matthias Döbelstein

### Kooperationen | Cooperations

Ole Norregard Jensen, University of Southern Denmark, Medical Biotechnology Center, Odense, Dänemark

Ygal Haupt, Hebrew University, Jerusalem, Israel

### Drittmittelförderung | Funding

EU, IP Active p53, 6<sup>th</sup> FP, Manipulation tumor suppression – a key to improve cancer, 2004–2006

DFG, Ras-dependent pathways in human cancer, 2004

Deutsche Krebshilfe, Regulation der p53-vermittelten Apoptose durch p53-Homologe der deltaN-Gruppe, 2002–2005

DFG, PML oncogenic domains – intranukleare Strukturen in der Kontrolle von Transkription und Tumorentstehen, 2002–2004

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Döbelstein M, Strano S, Roth J, Blandino G (2005): p73-induced apoptosis: a question of compartments and cooperation. *Biochem Biophys Res Commun*, 331, 688-693

Blandino G, Döbelstein M (2004): p73 and p63: why do we still need them? *Cell Cycle*, 3, 886–894

Roth J, Lenz-Bauer C, Contente A, Lohr K, Koch P, Bernhard D, Döbelstein M (2003): Reactivation of mutant p53 by a one-hybrid adaptor protein. *Cancer Res.*, 15; 63(14): 3904-8

Contente A, Zuschler A, Einspanier A, Döbelstein M (2003): A promoter that acquired p53 responsiveness during primate evolution. *Cancer Res.*, 15; 63(8): 1756–8

## 2. Regulation von p53 auf Grund einer adenoviralen Infektion

Durch den Einsatz eines adenoviralen Vektors, der modifiziertes p53 exprimiert, wurde gezeigt, dass die adenovirale Replikation trotz der Anwesenheit eines hohen p53-Niveaus erfolgen kann. Darüber hinaus wiesen wir nach, dass adenovirale Mutationen ohne E1B-55kDa-Bindungs-fähigkeit für p53 eine Akkumulation von p53 induzieren. Dennoch werden die p53-ge-

steuerten Gene, auch in Anwesenheit von p53-aktivierenden Agentien wie z. B. Camptothecin, nicht induziert. Folglich kann p53 durch ein Adenovirus in einer E1B-unabhängigen Weise inaktiviert werden. Unsere neuesten Untersuchungen weisen daraufhin, dass die adenovirale Infektion einen massiven Anstieg in der Ras-Raf-MEK-ERK-Signalgebung verursacht.

## 2. Regulation of p53 during Adenovirus Infection

We used an adenovirus vector expressing modified p53 to show that adenovirus replication can occur despite the presence of high p53 levels. Moreover, adenovirus mutants lacking the capability of binding p53 through E1B-55 kDa induce the accumulation of p53 to high levels. However, p53 target gene products are not induced, even in the presence of p53-activating agents such as camptothecin. Hence, p53 can be inactivated by adenovirus in an E1B-independent manner. The underlying mechanism is under current investigation. One possibility is suggested by our recent observation that adenovirus infection causes a massive increase in Ras-Raf-MEK-ERK signalling.

### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Matthias Döbelstein

### Kooperationen | Cooperations

Antony Braithwaite, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Neuseeland  
Francoise Thierry, Institut Pasteur, Paris, Frankreich

### Drittmittelförderung | Funding

Deutsche Krebshilfe, Die Rolle adenoviraler Onkoproteine bei der tumorspezifischen Virusreplikation, 2004 – 2007

Deutsche Krebshilfe, Regulation der p53-vermittelten Apoptose durch p53-Homologe der deltaN-Gruppe, 2002 - 2005

DFG, PML oncogenic domains – intranukleäre Strukturen in der Kontrolle von Transkription und Tumorentstehen, 2002 - 2004

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

D. Kranz and M. Döbelstein (2006): Non-genotoxic p53 activation protects cells against S phase specific chemotherapy. *CANCER RESEARCH*, in press.

M. Schümann and M. Döbelstein (2006): Activating Ras mutations fail to ensure efficient replication of adenovirus mutants lacking VA-RNA. *CELL CYCLE*, 5, 315-21

M. Schümann and M. Döbelstein (2006): Adenovirus-induced ERK phosphorylation during the late phase of infection enhances viral protein levels and virus progeny. *CANCER RESEARCH* 66, 1282-8

G. Horn and M. Döbelstein (2005): Enhanced cytotoxicity without internuclear spread of adenovirus upon cell fusion by measles virus glycoprotein glycoprotein's. *JOURNAL OF VIROLOGY*, 79, 1911-1917, IF 5,2

Hobom U, Döbelstein M (2004): E1B-55-kilodalton protein is not required to block p53-induced transcription during adenovirus infection. *J VIROL.* 78(14):7685-97.

## Anhang | Appendix

### Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant

#### Reviewer (Journals)

Cancer Cell  
EMBO Journal  
The Journal of Cell Biology  
PNAS  
Cancer Research  
Trends in Genetics  
EMBO Reports  
Oncogene  
Journal of Virology  
Virology  
RNA

#### Reviewer (Grants)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB, Normalverfahren, Forschungstipendien)  
Deutsche Krebshilfe, Dr. Mildred Scheel-Stiftung (Normal und Priority Program)  
Wilhelm Sander-Stiftung  
Studienstiftung des Deutschen Volkes  
German-Israeli Foundation (D-IRL)  
Deutsch-Israeli Program DIP (D-IRL)  
Minerva Foundation (D-IRL)  
Cancer Research Campaign (GB)  
Cancer Research UK (GB)  
Association for International Cancer Research (GB)  
The Binational Research Foundation (USA-IRL)  
The Gordon Research Conferences (USA)  
Nationale Stiftung zur Krebsforschung (NL)  
Telethon (I)  
Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (I)

### Internationale wissenschaftliche Kooperationen

#### International Scientific Cooperations

Ole Norregard Jensen, University of Southern Denmark, Medical Biotechnology Centre, Odense, Dänemark  
Ygal Haupt, Hebrew University, Jerusalem, Israel  
Antony Braithwaite, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Neuseeland  
Françoise Thierry, Institut Pasteur, Frankreich

### Drittmittelförderung | Funding

EU, IP Active p53, 6<sup>th</sup> FP, Manipulation tumour suppression – a key to improve cancer, 2004-2006

DFG, Die Rolle des Promyelozytenleukämie-Proteins in Transkription und Onkogenese, 2002-2004

DFG, Ras-dependent pathways in human cancer, 2004-2008

Mildred-Scheel-Stiftung, Regulation des Tumorsuppressors p53 durch sein Homolog p73, 2002-2005

Mildred-Scheel-Stiftung, Die Rolle adenoviraler Onkoproteine bei der tumorspezifischen Virusreplikation, 2004-2007

Deutsche Krebshilfe, Regulation der p53-vermittelten Apoptose durch p53-Homologe der deltaN-Gruppe, 2002-2005

DFG, PML oncogenic domains – intranukleäre Strukturen in der Kontrolle von Transkription und Tumorentstehen, 2002 – 2004

### EU-Projekte | European Research Projects

Active p53, LSHC-CT-2004-5035762004 - 2007