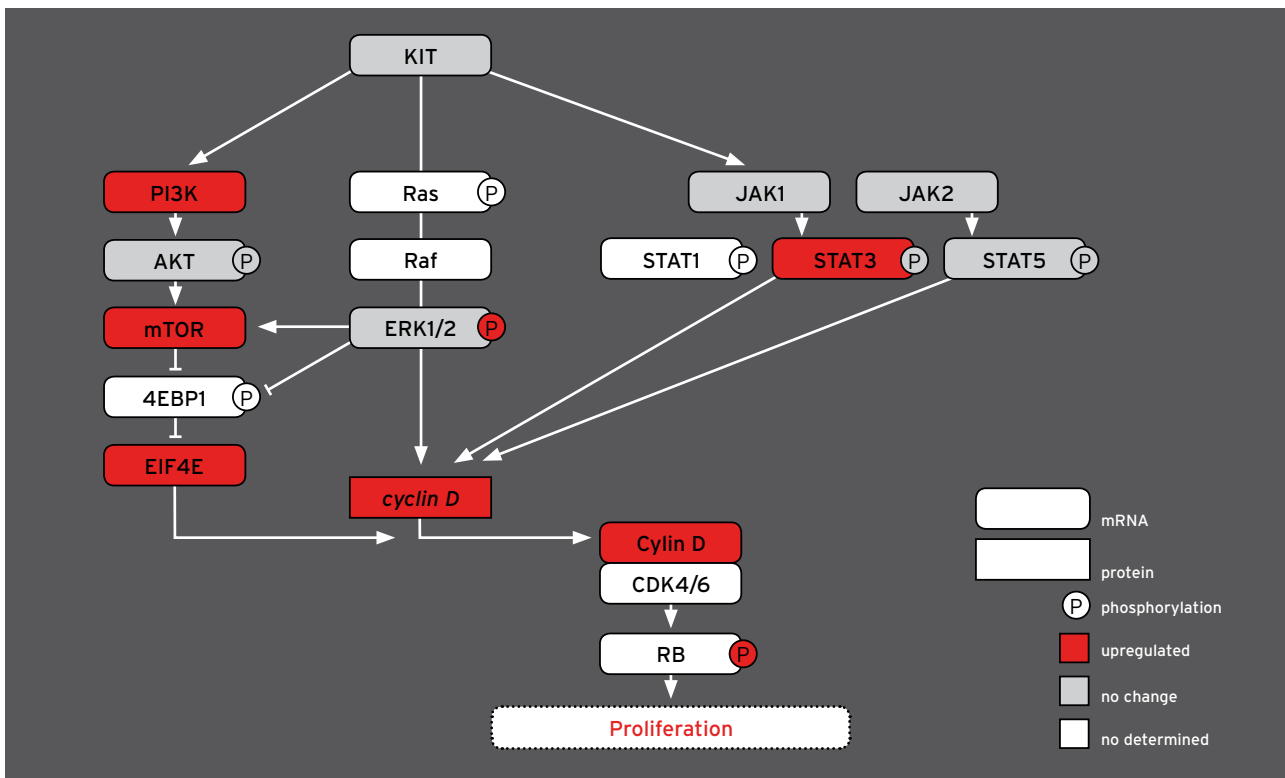


Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin
 Abteilung Gastroenteropathologie
 Centre for Pathology and Legal Medicine
 Department of of Gastroenteropathology



Immunfluoreszenzfärbung eines Lymphfollikels des humanen Kolon mit anti-Thy-1 (grün, anti-mouse Alexa 488), anti-Lyve-1 (rot, anti-rabbit Alexa 555), DAPI (Kernfärbung, blau). Originalvergrößerung 200x. Immunfluorescence-coloured lymph follicle in human colon with anti-Thy-1 (green, anti-mouse Alexa 488), anti-Lyve-1 (red, anti-rabbit Alexa 555), DAPI (nucleus staining, blue).

Forschungsschwerpunkte Research Foci

▷ Genetik von soliden Tumoren

▷ Genetics of Solid Tumours



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. László Fűzesi

Kontaktdaten Contact

Abteilung Gastroenteropathologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6858, Fax +49-551 / 39-8687
 fuezesi@med.uni-goettingen.de
 www.mi.med.uni-goettingen.de/PathologieLehre/

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

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

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Gunawan, Bastian	PD Dr. med.	bastian.gunawan@med.uni-goettingen.de	39-8687
Haller, Florian	PD Dr. med.	florian.haller@med.uni-goettingen.de	39-3998
Rothe, Hilka	Dr. med.		39-6850

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 sowie mit der 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) und kolorektalen Karzinomen. Weitere untersuchte Tumorentitäten umfassen 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 as well as with 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 Centre, we are also using the cDNA microarray approach for the generation of gene expression profiles in defined tumour types. Particular interest is focused on the analysis of gastrointestinal stromal tumours (GISTs) and colorectal carcinomas. Further investigated tumour types comprise 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.

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, 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 Bio- und Chemoinformatik, Merck KGaA, Darmstadt) zur Entwicklung probabilistischer Baum-Modelle für die sequentielle zytogenetische Tumorprogression.

Molekulare Tumorbilogie

Eine weitere Arbeitsgruppe 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. 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 phenotypes. Furthermore, our longstanding cytogenetic experience of all major types of RCC provides us with detailed insights into cytogenetic pathways and their prognostic significance. Similar efforts are undertaken for endometrial tumours and male breast cancer. Complementarily, M-FISH is utilized in the analysis of complex karyotypes.

Our genetic data are also 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 controlling genes are involved in the development and progression of GISTs and other tumour types. 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. med. Hilka Rothe

Kooperationen Cooperations

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

PD Dr. med. Michael Ghadimi, Abteilung Allgemeinchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. rer. nat. Nicole Happel, Abteilung Molekularbiologie, Universitätsmedizin Göttingen

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

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

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

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

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Cameron S, Haller F, Dudas J, Moriconi F, Gunawan B, Armbrust T, Langer C, Füzesi L, Ramadori G (2008) Immune cells in primary gastrointestinal stromal tumors. *EUR J GASTROEN HEPAT*, 20(4): 327-34.

Christiansen H, Hermann RM, Rothe H, Liersch T (2008) Welche Rolle spielt der zirkumferentielle Resektionsrand nach präoperativer multimodaler Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom? Kommentar zu: Nagtegaal ID, Quirke P: What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? In: *J Clin Oncol*. 2008;26:303-12. *STRAHLENTHER ONKOL*, 184: 693-694.

Dudas J, Mansuroglu T, Moriconi F, Haller F, Wilting J, Lorf T, Füzesi L, Ramadori G (2008) Altered regulation of Prox1-gene-expression in liver tumors. *BMC CANCER*, 8: 92.

Ehemann V, Kern MA, Breinig M, Schnabel PA, Gunawan B, Schulten HJ, Schlaeger C, Radlwimmer B, Steger CM, Dienemann H, Lichter P, Schirmacher P, Rieker RJ (2008) Establishment, characterization and drug sensitivity testing in primary cultures of human thymoma and thymic carcinoma. *INT J CANCER*, 122(12): 2719-25.

Fricke M, Langer C, Brunner E, Sakai LY, Füzesi L, Reinhardt DP, Quondamatteo F (2008) Fibrillin-1 in incisional hernias: an immunohistochemical study in scar and non-scar regions of human skin and muscle fasciae. *J ANAT*, 212(5): 674-85.

Gunawan B (2008) Knock-in murine models of familial gastrointestinal stromal tumours. *J PATHOL*, 214(4): 407-9.

Haller F, Löbke C, Ruschhaupt M, Cameron S, Schulten HJ, Schwager S, von Heydebreck A, Gunawan B, Langer C, Ramadori G, Sültmann H, Poustka A, Korf U, Füzesi L (2008) Loss of 9p leads to p16(INK4A) down-regulation and enables RB/E2F1-dependent cell cycle promotion in gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *J PATHOL*, -: -.

Haller F, Löbke C, Ruschhaupt M, Schulten HJ, Schwager S, Gunawan B, Armbrust T, Langer C, Ramadori G, Sültmann H, Poustka A, Korf U, Füzesi L (2008) Increased KIT signalling with up-regulation of cyclin D correlates to accelerated proliferation and shorter disease-free survival in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with KIT exon 11 deletions. *J PATHOL*, 216(2): 225-35.

Koenig S, Krause P, Schmidt TK, Rave-Fraenk M, Rothe H, Hermann RM, Becker H, Hess CF, Christiansen H (2008) Irradiation as preparative regimen for hepatocyte transplantation causes prolonged cell cycle block. *INT J RADIAT BIOL*, 84(4): 285-98.

Milsmann C, Füzesi L, Heinmöller E, Krause P, Werner C, Becker H, Horstmann O (2008) Morphological and immunohistochemical characterization of isolated tumor cells by p53 status in gastrointestinal tumors. *LANGENBECK ARCH SURG*, 393(1): 49-58.

Barwing R, Dr. med., Mammakarzinome beim Mann: Molekularzytogenetische und immunhistochemische Untersuchung. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Ebschner J, Dr. med., Molekularzytogenetische Veränderungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Bode M, Dr. med. dent., Molekularzytogenetische Veränderungen beim Granulosazelltumor des Ovars in Korrelation mit klinischen Parametern. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. med. Daniel Baumhoer, Institut für Pathologie, Universitätsspital 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

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Charakterisierung der intrazellulären Signaltransduktion in KIT-mutierten, PDGFRA-mutierten und Wildtyp gastrointestinalen Stromatumoren vor und nach Imatinib-Behandlung zur Identifizierung Prognose- und Therapie-relevanter Marker“ (Florian Haller)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

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

iCycler, BioRad, Hercules, USA.

Anhang Appendix

Habilitationen

Gunawan B, Zytogenetik Epithelialer Nierentumoren. Habilitation Universität Göttingen 2007.

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

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

Kempe O, Dr. med., Zytogenetische Beobachtungen an gastrointestinalen Stromatumoren im Hinblick auf Lokalisation und Prognose. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Nguyen Manh C, Dr. med., Zytogenetische Beobachtungen bei Nierenonkozytomen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Alexander A, Dr. med., Expression von MMPs, TIMPs, TGF- β , VEGF und HSP-70 während der Einheilung alloplastischer Kunststoffnetze zur Verstärkung der Bauchwand - Einfluss der Netzstruktur. Dissertation Universität Göttingen 2006.