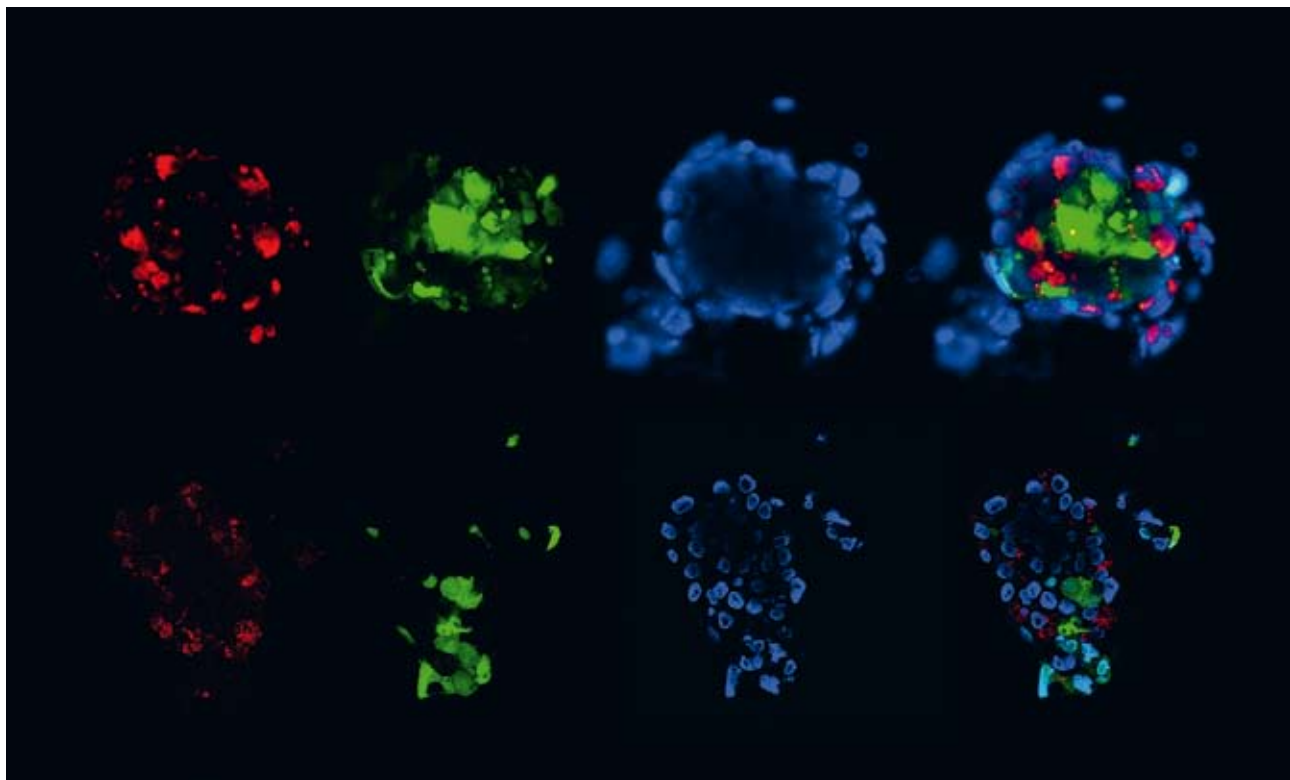


Zentrum Hygiene und Humangenetik  
Abteilung Humangenetik  
Centre for Hygiene and Human Genetics  
Department of Human Genetics



**Forschungsschwerpunkte Research Foci**

- 
- ▷ Detektion genomischer Imbalancen und Rearrangements und funktionelle Analyse genetisch bedingter Erkrankungen
  - ▷ Molekulare Charakterisierung von Zielproteinen zur Entwicklung von Therapieansätzen bei Karzinomen
  - ▷ Genetik und Therapie der Molybdän-Cofaktor-Defizienzen
  - ▷ Molekulargenetische Analyse der männlichen Keimzeldifferenzierung
  - ▷ Stammzellen
  - ▷ Detection and Characterization of Genomic Imbalances and Rearrangements and Functional Analyses of Genetic Diseases
  - ▷ Molecular Characterization of Target Proteins for the Development of Therapeutic Approaches in Carcinomas
  - ▷ Genetics and Therapy of Molybdenum Cofactor Deficiencies
  - ▷ Molecular Analysis of Male Germ Cell Differentiation
  - ▷ Stem Cells
- 

**Schwerpunktprofessur Molekulare Entwicklungsgenetik Special Professorship Molecular Developmental Genetics**

- 
- ▷ Hedgehog/Patched Signalweg und Tumorentstehung
  - ▷ Hedgehog/Patched Signalling and Tumourigenesis
-



**Abteilungsdirektor** Head of Department

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Engel

**Kontaktdaten** Contact

Abteilung Humangenetik

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Heinrich-Düker-Weg 12, D-37073 Göttingen

Telefon +49-551 / 39-7590, Fax +49-551 / 39-9303

wengel@gwdg.de

www.humangenetik.gwdg.de

**Hochschullehrer/innen** Professors and Lecturers

+49-551 /

Engel, Wolfgang	Prof. Dr. med. Dr. h. c.	wengel@gwdg.de	39-7590
Hahn Heidi	Prof. Dr. med.	hhahn@gwdg.de	39-14010
Zoll, Barbara	Apl. Prof. Dr. med.	bzell1@gwdg.de	39-9011
Bartels, Iris	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	ibartel@gwdg.de	39-7596
Reiß, Jochen	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	jreiss@gwdg.de	39-12926
Adham, Ibrahim	Apl. Prof. Dr. agr.	iadham@gwdg.de	39-7522
Burfeind, Peter	Apl. Prof. Dr. rer. nat.	pburfei@gwdg.de	39-7595

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** Group Leaders

Auber, Bernd (bis 31.3.2009)	Dr. med.	bauber@wdg.de	39-7593
Argyriou, Loukas (bis 31.3.2007)	Dr. med.		39-7593
Grzmil, Pawel	Dr. rer. nat.	Pawel.Grzmil@medizin.uni-goettingen.de	39-19669
Kaulfuß, Silke	Dr. rer. nat.	Svoigt1@gwdg.de	39-9019
Mannan, Ashraf-ul	Dr. rer. nat.	amannan@gwdg.de	39-7522
Nolte, Jessica	Dr. rer. nat.	jnole1@gwdg.de	39-19669
Pauli, Silke	Dr. med.	spauli@gwdg.de	39-9016
Schubert, Cornelia (bis 15.2.2009)	Dr. med.	cschube@gwdg.de	39-5376

## 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) auf ihre genauen Funktionen hin untersucht. Bei geeigneten genetisch bedingten Erkrankungen werden therapeutische Strategien (Substitution; Gentherapie) entwickelt und zunächst im Mausmodell evaluiert. Ein weiterer Schwerpunkt betrifft die genetische Analyse der Tumorentstehung und die Erarbeitung von Therapieansätzen. Traditionell ist ein Schwerpunkt „Männliche Keimzellendifferenzierung“ etabliert, der sich auch mit der Analyse der männlichen Infertilität beschäftigt. Dabei hat sich auch das Forschungsthema Stammzellen herausgebildet, welches in den letzten Jahren sehr erfolgreich bearbeitet wurde.

## 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 is carried out in the mouse. An additional research focus is the genetic analysis of tumour formation and strategies for therapeutic options. Male germ cell differentiation and male infertility are studied since many years in the institute. This research resulted in the isolation and characterization of spermatogonial stem cells of adult testis and in trials to use these stem cells for regenerative medicine.

### 1. Detektion genomischer Imbalancen und Rearrangements und funktionelle Analyse genetisch bedingter Erkrankungen

Genomische Imbalancen, d. h. Duplikationen und Deletionen, die wenige bis einige hundert Gene betreffen, spielen eine Rolle in der Ätiologie von mentaler Retardierung und globalen Entwicklungsstörungen. Für den Nachweis submikroskopischer Imbalancen bei diesen Patienten wurde in der Arbeitsgruppe ein Screening-Protokoll entwickelt, mit dem mittels quantitativer real-time PCR simultan alle Subtelomerregionen der Chromosomen untersucht werden. Diese Methode ist auch zur weiteren molekularen Bruchpunktcharakterisierung geeignet. Die Spezifizierung balancierter Rearrangements erfolgt mittels molekularzytogenetischer Methoden. Im Berichtszeitraum wurde außerdem die hochauflösende Microarraytechnologie (CGH-Array, 244K) zum genomweiten Nachweis kryptischer Imba-

lancen bei Patienten mit unklaren Entwicklungsstörungen etabliert. Die CGH-Array Analyse von Kopienzahlveränderungen chromosomaler Abschnitte dient nicht nur dem Nachweis submikroskopischer Chromosomenanomalien, sie wird auch zum Mapping und zur Aufklärung bislang unbekannter Genfunktionen durch Genotyp/Phänotyp-Korrelationen genutzt.

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei neurologischen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei angeborenen Fehlbildungssyndromen. Ein Forschungsschwerpunkt behandelt die Untersuchung der Pathomechanismen von neurologischen Erkrankungen. Die hereditäre spastische Paraplegie (HSP) umfaßt eine genetisch heterogene Gruppe (>42 Loci) neurodegenerativer Erkrankungen, welche durch eine Spastik und Schwäche der unteren Extremitäten gekennzeichnet ist. In den Genen *SPG4*, *SPG3A* und *SPG31* werden in über 60% aller HSP-Fälle Mutationen detektiert und daher beschäftigt sich unsere HSP-Forschung hauptsächlich mit diesen drei Genen. Durch diese Studien sollen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der HSP aufgeklärt werden, diese Ergebnisse sollen anschließend in das Design und die Entwicklung von therapeutischen Strategien zur Behandlung von HSP-Patienten einfließen. Hierfür werden verschiedene Forschungsansätze bearbeitet, wie z.B. auf biochemischer Ebene sowie mit Hilfe von Zellkultur- und Mausmodellen. Eine weitere neurologische Erkrankung, das Rett-Syndrom, ist ebenfalls Gegenstand unserer Forschungsarbeiten. Das Rett-Syndrom wird (hauptsächlich) durch Mutationen im *MECP2* Gen hervorgerufen. Wir haben verschiedene Mausmodelle (z.B. transgene Mäuse) generiert, bei denen MeCP2-GFP-Fusionsproteine (MeCP2-Wildtyp und MeCP2-Mutanten) spezifisch im Gehirn exprimiert werden. Es wurden neuartige Präparationsmethoden entwickelt, um Rett-Syndrom assoziierte synaptische Dysfunktionen zu analysieren. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen Forschungsschwerpunkte zur Genese der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) durch Mutationen in Genen sarkolemmaler Proteine (v. a.  $\beta$ -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 durchgeführt. Wir beschäftigen uns weiterhin mit dem Studium von autosomal-dominant vererbten angeborenen Fehlbildungssyndromen. Hier sind folgende zu nennen: Das CHARGE-Syndrom, der Morbus Osler und das Noonan-Syndrom. Beim CHARGE-Syndrom finden sich in variabler Ausprägung Colobome, Herzfehler, eine Atresie der Choanen, eine Retardierung des Wachstums und der psychomotorischen Entwicklung, eine Genitalhypoplasie sowie Anomalien des Ohres (Ear) und Taubheit. Neben Protein-Protein-Interaktionsstudien zur Aufklärung der Pathogenese des CHARGE Syndroms und Identifizierung von Kandidatengenen werden in der Arbeitsgruppe auch klinische Studien, wie z.B. die Identifizierung von Gonadenmosaiken bei betroffenen Familien durchgeführt. Beim Morbus Osler (auch unter den Bezeichnungen Osler-Weber-Rendu-Syndrom und Hereditäre Hämorrhagische Teleangiectasie (HHT) bekannt) liegt eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung der Blut-

gefäße und des umliegenden Gewebes vor. 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 mindestens 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. Mutationen im *SMAD4* Gen sind ursächlich für das kombinierte Syndrombild (Juvenile Polyposis, JP + HHT). Kürzlich haben Gallione et al. (2006) Mutationen im *SMAD4* Gen bei HT Patienten ohne JP gefunden. Es ist davon auszugehen, dass das *SMAD4* Gen das dritte Gen für den Morbus Osler darstellt. Daher müssen Morbus Osler-Patienten mit Mutationen im *SMAD4* Gen auf das Vorliegen von Magendarmtraktpolypen untersucht werden.

## 1. Detection and Characterization of Genomic Imbalances and Rearrangements and Functional Analyses of Genetic Diseases

Genomic imbalances, i. e. duplications and deletions ranging from a few to hundreds of genes, play an important role in the etiology of mental retardation and developmental delay. A quantitative real-time PCR protocol for copy number analysis of the subtelomeric regions was engineered, which is feasible for the simultaneous detection of submicroscopic imbalances of all chromosomes in these patients. The method can easily be extended to further detailed molecular characterization of breakpoints. Balanced rearrangements are analysed by molecular cytogenetic methods. In the reporting period, microarray technology (CGH Array, 244K) was also established for the examination of patients with developmental delays of unknown etiology. Array technology allows the genome wide detection of copy number variations at very high resolution. It is furthermore suitable for gene mapping and investigating gene function by analysis of phenotype-genotype correlation.

Several research groups are working on the genotype-phenotype correlations in neurological diseases, as well as in congenital inherited malformation syndromes. Our central research theme is to elucidate the pathomechanisms of genetic disorders. In this context neurological disorders are one primary focus of our investigations. Hereditary spastic paraplegia (HSP) denotes a genetically heterogeneous group (>42 loci) of neurodegenerative disorders, which are characterized by the presence of lower limb spasticity and weakness. From the clinical perspective, three genes, namely *SPG4*, *SPG3A* and *SPG31* are important as mutations in these genes accounting for >60% of HSP cases. Our research focuses on these three genes, with the intention to understand the underlying molecular mechanisms of the disease, which can be translated into design/development of therapeutic strategies for treatment of the patients. We are utilizing various approaches, such as biochemical

approaches, cell-culture and mouse models for realizing our objectives. Another neurological disorder, which is under investigation is the Rett syndrome, caused (mainly) by mutations in the *MECP2* gene. We have generated various mouse models such as transgenic mice expressing MeCP2 fusion proteins (wild type and mutant form fused with GFP) and devised novel preparations to study synaptic dysfunction associated with Rett syndrome. 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 ( $\beta$ -myosin-heavy-chain and cardiac troponin T). HCM leads to a primary hypertrophy of the myocardium. 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. Another main focus of our group is the analysis of the following congenital autosomal dominant inherited malformation syndromes: CHARGE syndrome, Morbus Osler and Noonan syndrome. CHARGE syndrome is characterized by variable occurrence of coloboma, heart defects, atresia of the choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies and deafness. In addition to protein-protein interaction studies to improve our understanding of the underlying pathogenesis of CHARGE syndrome and to identify candidate genes, the group performs clinical trials, e.g. the identification of germline mosaicisms in families with affected children.

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), so called 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 (telangiectasias). HHT primarily affects 4 organ systems; the lung, 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 the 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  $\beta$  superfamily, essential for maintaining vascular integrity. Many mutations have been identified in *ENG* and *ACVRL1* genes and support the haploinsufficiency model for HHT. In addition, mutations in the *SMAD4* gene can cause a syndrome consisting of both HHT and juvenile polyposis. However, *SMAD4* mutations have been found also in HHT patients without any apparent history of juvenile polyposis.

**Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders**

Dr. med. Loukas Argyriou  
 Dr. med. Bernd Auber  
 Prof. Dr. rer. nat. Iris Bartels  
 Prof. Dr. rer. nat. Peter Burfeind  
 Dr. rer. nat. Ashraf-ul Mannan  
 Dr. med. Silke Pauli  
 Dr. med. Cornelia Schubert  
 Dr. med. Moneef Shoukier  
 Dr. med. Lars-Erik Wehner  
 Prof. Dr. med. Barbara Zoll

**Kooperationen Cooperations**

C. Beetz und T. Deufel, Abt. Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, FSU Jena  
 K. Brockmann, Sozialpädiatrisches Zentrum Göttingen  
 K. Chowdhury, MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen  
 H. Ehrenreich, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen  
 G. Flügge, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen  
 J. Gärtner, Abt. Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universitätsmedizin Göttingen  
 G. Hasenfuß, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen. B. Ivandic, Abteilung Kardiologie, Universität Heidelberg  
 M. Köhler, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg  
 F. Laccone, Department of Medical Genetics, Medical University of Vienna, Austria  
 Th. Liehr, Institut für Anthropologie und Humangenetik, Universität Jena  
 T. Mancke und D. Richter, Abt. Neuro- und Sinnesphysiologie, Universitätsmedizin Göttingen  
 S. Mironov, Abt. Neuro- und Sinnesphysiologie, Universitätsmedizin Göttingen  
 D. Ravine, Institute of Human Genetics, University Hospital of Wales, Cardiff, UK  
 C. Reil und R. Jahn, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen  
 M. Rickmann, Abteilung Neuroanatomie, Universitätsmedizin Göttingen  
 O. Riess, Institut für Medizinische Genetik, Universität Tübingen  
 G. Salinas-Riester, Transkriptomlabor, Abt. Biochemie und Molekulare Zellbiologie, Universitätsmedizin Göttingen  
 W. Schulz-Schaeffer und C. Stadelmann-Nessler, Abt. Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen  
 H. Schwegler, Anatomisches Institut, Universität Magdeburg  
 W. Strätling, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Abteilung Zelluläre Signaltransduktion, Universität Hamburg  
 B. Wilken, Abteilung Neuropädiatrie der Städtischen Kliniken Kassel  
 M. Zenker, C. Kraus und A. Reis, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Erlangen

**Drittmittelförderung Funding**

Fritz Thyssen Stiftung, Az.10.03-11.09, 2003-2006  
 DFG, MA3344/2-1, 2006-2008  
 Tom-Wahlig-Stiftung, 2006-2007  
 DFG, Zentrum für Molekularphysiologie des Gehirns (B2-Projekt), 2006-2010

**Ausgewählte Publikationen Selected Publications**

Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP (2006) Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *NAT GENET*, 38(3): 331-6.  
 Sauter SM, Böhm D, Bartels I, Burfeind P, Laccone FA, Neesen J, Wilken B, Liehr T, Zoll B (2007) Partial trisomy of distal 19q detected by quantitative real-time PCR and FISH in a girl with mild facial dysmorphism, hypotonia and developmental delay. *AM J MED GENET A*, 143A(10): 1091-9.  
 Bartels I, Starke H, Argyriou L, Sauter SM, Zoll B, Liehr T (2007) An exceptional complex chromosomal rearrangement (CCR) with eight breakpoints involving four chromosomes (1;3;9;14) in an azoospermic male with normal phenotype. *EUR J MED GENET*, 50(2): 133-8.  
 Mannan AU, Krawen P, Sauter SM, Boehm J, Chronowska A, Paulus W, Neesen J, Engel W (2006) ZFYVE27 (SPG33), a novel spastin-binding protein, is mutated in hereditary spastic paraplegia. *AM J HUM GENET*, 79(2): 351-7.  
 Kleinschmitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, René C, Gailani D, Nieswandt

B, René T (2006) Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J EXP MED*, 203(3): 513-8.

Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, Korinthenberg R, Kreiss-Nachtsheim M, Meinecke P, Morlot S, Mundlos S, Quante AS, Raskin S, Schnabel D, Wehner LE, Kratz CP, Horn D, Kutsche K (2007) Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J MED GENET*, 44(2): 131-5.

Pantakani DV, Zechner U, Argyriou L, Pauli S, Sauter SM, Mannan AU (2008) Compound heterozygosity in the SPG4 gene causes hereditary spastic paraplegia. *CLIN GENET*, 73(3): 268-72.

Pantakani DV, Swapna LS, Srinivasan N, Mannan AU (2008) Spastin oligomerizes into a hexamer and the mutant spastin (E442Q) redistribute the wild-type spastin into filamentous microtubule. *J NEUROCHEM*, 106(2): 613-24.

Unger S, Böhm D, Kaiser FJ, Kaulfuss S, Borozdin W, Buiting K, Burfeind P, Böhm J, Barrionuevo F, Craig A, Borowski K, Keppler-Noreuil K, Schmitt-Mechelke T, Steiner B, Bartholdi D, Lemke J, Mortier G, Sandford R, Zabel B, Superti-Furga A, Kohlhaase J (2008) Mutations in the cyclin family member FAM58A cause an X-linked dominant disorder characterized by syndactyly, telecanthus and anogenital and renal malformations. *Nat Genet*, 40(3): 287-9.

Shoukier M, Teske U, Weise A, Engel W, Argyriou L (2008) Characterization of five novel large deletions causing hereditary haemorrhagic telangiectasia. *CLIN GENET*, 73(4): 320-30.

## 2. Molekulare Charakterisierung von Zielproteinen zur Entwicklung von Therapieansätzen bei Karzinomen

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 440 000 Menschen an Krebs, etwa 210 000 Menschen sterben an den Folgen dieser Krankheit. Zu den häufigsten Krebserkrankungen gehören Lungenkrebs, Darmkrebs und Prostatakrebs beim Mann bzw. Brustkrebs bei der Frau.

Die Entstehung einer Krebskrankheit beruht in der Regel nicht auf einer einzigen Ursache, sondern auf einer Kombination verschiedenster Faktoren. Epidemiologische Studien belegen, dass eine asiatisch geprägte Ernährung das Risiko von hormonabhängigen Karzinomen senkt. Angeregt durch diese Beobachtungen haben wir Wirkstoffe pflanzlichen Ursprungs hinsichtlich ihres Potenzials zur protektiven oder therapeutischen Anwendung beim Prostatakarzinom untersucht. Hier ist in erster Linie das Isoflavon Tectorigenin aus der asiatischen Heilpflanze *Belamcanda chinensis* zu nennen. Wir konnten zeigen, dass Tectorigenin auf den im Prostatakarzinom pathologisch überaktiven Androgen-Rezeptor und dessen Koaktivatoren Einfluss nimmt und die Ausprägung eines weniger malignen Phänotyps der Tumorzellen *in vitro* bewirkt. Derzeit werden in dem Maus-Prostata-tumormodell TRAMP die präventive und therapeutische Wirkung von Tectorigenin sowie die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen untersucht.

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. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt im Bereich des Prostatakarzinoms ist daher die Entwicklung von effizienten molekularen Markern, welche die Progression und Malignität von Prostata-tumoren detektieren bzw. differenzieren können. In Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen konnten wir im Laufe der letzten Jahre mittels lasergestützter Mikrodisektion, Array-Expressionsanalysen und *in vitro*-Studien Kandidatengene identifizieren und charakterisieren, die Einfluss auf die Proliferation, Apoptose, Invasivität und Motilität von Prostatakrebszellen

besitzen. Momentan werden funktionelle Studien ausgewählter Kandidatengene *in vivo* mit Hilfe von transgenen Mausmodellen durchgeführt.

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung. Mehr als 40% dieser Karzinome sind im Rektum lokalisiert. Im Rahmen einer Studie konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine prä-operative 5-Fluorouracil-basierte Radiochemotherapie das Rezidiv bei lokal fortgeschrittenen rektalen Adenokarzinomen reduzieren kann. Leider hat sich gezeigt, dass das Ansprechen individueller Tumore auf diese Therapie nicht einheitlich ist, angefangen von kompletter Regression bis hin zu Resistenz. Es ist bekannt, dass Komponenten des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-Signalwegs während der Entwicklung und Progression von kolorektalen Karzinomen eine entscheidende Rolle spielen. Daher ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt die Analyse der Rolle des IGF-Signalwegs bei der Pathogenese von rektalen Adenokarzinomen und beim Ansprechen dieser Karzinome auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Auf diese Weise sollen weitere molekulare Ziele identifiziert und für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien angewandt werden.

## 2. Molecular Characterization of Target Proteins for the Development of Therapeutic Approaches in Carcinomas

In Germany every year more than 400 000 patients are diagnosed with cancer, approximately 200 000 die from this disease. The most frequent cancers are lung, colon, as well as prostate and breast cancer.

The development of cancer is mostly caused by a combination of different factors. However, epidemiological studies could show that an asian-style nutrition decreases the risk of hormone dependent carcinomas. Due to these observations we analyse plant components regarding their potentials in protective or therapeutic treatment of prostate cancer. Namely tectorigenin, an isoflavone extracted from the asian medical plant *Belamcanda chinensis*, was shown to influence the pathologically overactive androgen receptor and its coactivators to induce a less malignant phenotype in tumour cells. To date, the protective and therapeutic properties of tectorigenin as well as the underlying mechanisms are studied by using the mouse prostate cancer model TRAMP.

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 further key issue 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. In cooperation with different groups and by using techniques such as laser capture microdissection, array expression analyses and *in vitro* studies we could isolate and characterise candidate genes, which influence proliferation, apoptosis, invasiveness and motility of prostate

cancer cells. Currently, we are investigating the role of selected target genes in prostate tumour progression by using transgenic mouse models.

Colorectal cancer is the second most common cause of cancer-related deaths. More than 40% of these carcinomas are located in the rectum. A recently published study demonstrated a significant reduction of local recurrence after treatment of locally advanced rectal carcinomas with a preoperative 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy. Unfortunately, the response of individual tumours to this therapy is not uniform, ranging from complete regression to resistance. It is known that components of the IGF (insulin-like growth factor) axis play a pivotal role in the development and progression of colorectal cancer. This project aims to elucidate the role of the IGF axis in the pathogenesis of rectal adenocarcinomas and the cause of resistance or response of rectal adenocarcinomas to a neoadjuvant radiochemotherapy. In this way new molecular targets are being identified and used for the development of new therapeutic strategies.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Silke Kaulfuß

Prof. Dr. rer. nat. Peter Burfeind

Dr. med. Bernd Auber

### Kooperationen Cooperations

H. Becker, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

A. O. Brinkmann, Department of Reproduction and Development, Erasmus MC, University Center Rotterdam

L. Bubendorf, Abteilung 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

J. Gaedcke, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

M. Ghadimi, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

M. Grade, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

H. Jary, Abteilung Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen

J. Kohlhasse, Praxis für Humangenetik, Freiburg

H. Klocker, Abteilung Urologie, Universität Innsbruck, Österreich

T. Liersch, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

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

M. Rave-Fränk, Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin, Göttingen

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

R.-H. Ringert, P. Thelen, Abteilung Urologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen

J. Rüschoff, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

J.-G. Scharf, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsmedizin 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, 2005-2009

Gerhard-Müggenburg-Stiftung 2008-2009

Forschungsförderungsprogramm (BA), 2006-2007

Forschungsförderungsprogramm (SK), 2007-2009

DFG, KA 2946/1-1, 2008-2010

DFG, SCHA 700/3-1, 2008-2011

Deutsche Krebshilfe, Bearbeitungs-Nr.: 108065, 2008-2011

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Müller A, Schackert HK, Lange B, Rüschoff J, Füzesi L, Willert J, Burfeind P, Shah P, Becker H, Epplen JT, Stemmler S (2006) A novel MSH2 germline mutation in homozygous state in two brothers with colorectal cancers diagnosed at the age of 11 and 12 years. *AM J MED GENET A*, 140(3): 195-9.

Grzmil M, Kaufuss S, Thelen P, Hemmerlein B, Schweyer S, Obenauer S, Kang TW, Burfeind P (2006) Expression and functional analysis of Bax inhibitor-1 in human breast cancer cells. *J PATHOL*, 208(3): 340-9.

Stettner M, Kaufuss S, Burfeind P, Schweyer S, Strauss A, Ringert RH, Thelen P (2007) The relevance of estrogen receptor-beta expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *MOL CANCER THER*, 6(10): 2626-33.

Kaufuss S, Grzmil M, Hemmerlein B, Thelen P, Schweyer S, Neesen J, Bubendorf L, Glass AG, Jarry H, Auber B, Burfeind P (2008) Leupaxin, a novel coactivator of the androgen receptor, is expressed in prostate cancer and plays a role in adhesion and invasion of prostate carcinoma cells. *MOL ENDOCRINOL*, 22: 1606-21.

Possner M, Heuser M, Kaufuss S, Scharf JG, Schulz W, Hermann-Ringert R, Thelen P (2008) Functional analysis of NKK3.1 in LNCaP prostate cancer cells by RNA interference. *INT J ONCOL*, 32(4): 877-84.

### 3. 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. Seit 1993 hat die DFG verschiedene Forschungsprojekte zu diesem Thema gefördert. Zunächst wurden die an der Biosynthese des Molybdän-Cofaktors beteiligten menschlichen Gene *MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3* und Gephyrin charakterisiert. Anschliessend wurde ein murines knockout-Tiermodell für die häufigste Form der Molybdän-Cofaktor-Defizienzen, Typ A, hergestellt. An diesem Tiermodell wurden sowohl die Pathogenese als auch mögliche Therapiekonzepte für diese bisher nicht heilbare Krankheit erforscht. Bei der Therapie wurde eine Substitutionstherapie mit der biochemischen Vorstufe cPMP des Molybdän-Cofaktors etabliert, welche inzwischen auch bei zwei Patienten angewendet wird. In einem gentherapeutischen Ansatz wurde eine Expressionskassette zunächst in transgenen Mäusen getestet und anschliessend in rekombinanten Adeno-Assoziierten Viren (rAAVs) verwendet, die in Kooperation mit der Abteilung Neurologie hergestellt wurden. Hierbei wurden Fragen zur Dosierung, Applikationsart und möglichen Reapplikation unter Berücksichtigung immunologischer Aspekte bearbeitet.

### 3. 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 the DFG supported several projects concerning this topic. After identification of the involved human genes *MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3* and Gephyrin, a murine knockout animal model for the most frequent type A of molybdenum cofactor deficiency was created and used to study the pathogenesis as well as therapeutic possibilities for this hitherto incurable disease. A biochemical substitution therapy using the cofactor precursor cPMP was established and is currently administered to two patients. In a gene therapy study an expression cassette was first tested in transgenic mice and then packaged in recombinant Adeno-Associated Viruses (rAAV) in cooperation with the Department of Neurology. Here, dosage, application routes and possible reapplications were studied taking into account their immunological consequences

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. Jochen Reiss

#### Kooperationen Cooperations

S. Kügler, Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

J. Sass, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

G. Schwarz, Institut für Biochemie, Universität Köln

#### Drittmittelförderung Funding

DFG Normalverfahren RE 768/12-1/2, 2005-2010

DFG Normalverfahren RE 768/13-1/2, 2005-2009

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hahnwald R, Leimkühler S, Vilaseca A, Acquaviva-Bourdain C, Lenz U, Reiss J (2006) A novel *MOCS2* mutation reveals coordinated expression of the small and large subunit of molybdopterin synthase. *MOL GENET METAB*, 89(3): 210-3.

Kügler S, Hahnwald R, Garrido M, Reiss J (2007) Long-term rescue of a lethal inherited disease by adeno-associated virus-mediated gene transfer in a mouse model of molybdenum-cofactor deficiency. *AM J HUM GENET*, 80(2): 291-7.

Serrano M, Lizarraga I, Reiss J, Dias AP, Pérez-Dueñas B, Vilaseca MA, Artuch R, Campistol J, García-Cazorla A (2007) Cranial ultrasound and chronological changes in molybdenum cofactor deficiency. *PEDIATR RADIOL*, 37(10): 1043-6.

### 4. Molekulargenetische Analyse der männlichen Keimzeldifferenzierung

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 bestehen: Im Rahmen der Entwicklung der männlichen Reproduktionsorgane und Keimzellen sowie im Rahmen der Interaktion von Spermien und Eizelle. Das reife, befruchtungsfähige Spermium steht am Ende eines komplexen Differenzierungsprozesses

ses, 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 ihrer Funktionen werden einerseits dazu beitragen, die Differenzierung der männlichen Keimzellen besser verstehen zu lernen und andererseits helfen, die Ursachen männlicher Infertilität weiter aufzuklären. In unserer Gruppe haben wir die Funktion von Mitgliedern der Familie für Insulin-ähnliche Faktoren (INSL3, INSL5 und INSL6) und „heat shock protein 110“ (HSPA4 und HSPA4L) wie auch die Rolle des Protamin 3- und des Pelota-Gens in der männlichen Keimzellentwicklung analysiert. Weiterhin konnten wir das Peroxisomal testis specific Gen 1 (*Pxt1*) identifizieren, das nur in männlichen Keimzellen exprimiert wird. Mithilfe von Mausmodellen wollen wir die *Pxt1* Funktion bzw. die Funktion der Peroxisomen im Rahmen der Spermatogenese eingehender erforschen. In früheren Knockout Experimenten hat sich gezeigt, dass Mutationen einzelner Gene bei Mäusen nicht immer zu einer Störung der Spermatogenese führen müssen. Es ist dabei klar geworden, dass wichtige physiologische Prozesse wie die Spermatogenese durch alternative Signalwege gesichert sind. Daher soll in weiterführenden Analysen der Einfluss mehrerer ausgeschalteter Gene auf die Spermatogenese untersucht werden. Dafür haben wir multiple Knock-out Mäuse generiert, bei denen bis zu sechs Testis-spezifische Gene inaktiviert sind. Nachfolgend sollen bei diesen Mutanten die wichtigsten Parameter der Spermienbildung näher untersucht werden.

#### 4. Molecular Analysis of Male Germ Cell Differentiation

15 % of couples worldwide are infertile and in approximately 40 % of the cases, the cause of infertility lies in 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. Spermatogenesis is a highly complex differentiation process, producing sperms 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 the sperms. However, the function of many of these genes has still remained unclear. We have isolated some of these genes and analysed the function of these, using transgenic and knock-out mice. 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. Our group has analysed the function of proteins belonging to the Insulin-like family (INSL3, INSL5 und INSL6) and „heat shock protein 110“ family (HSPA4 und HSPA4L) as well as the

role of Protamin 3 and Pelota genes for the male germ-cell development. Moreover, we have identified the germ-cell specific gene *Pxt1* which is exclusively expressed in male germ cells. By generating transgenic and knockout mouse models we will be able to analyse the particular function of *PXT1* and peroxisomes in the process of spermatogenesis. During our analysis we have however found, that turning off a single gene not always leads to significant spermatogenesis disruption. It is clear that important physiological processes like generation of sperm cells are secured by multiple alternative pathways. Therefore, when the function of one gene is disrupted, another gene can compensate the function or some other alternative pathway can be activated. To analyze these mechanisms and to determine the function of genes involved in spermatogenesis control, we developed the multiple knock-out strategy. Using this analysis we were able to turn off even six testis-specific genes in a single animal and analyze the phenotype.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. agr. Ibrahim Adham

Dr. rer. nat. Pawel Grzmil

Prof. Dr. med. Wolfgang Engel

#### Kooperationen Cooperations

A. Agoulnik, Department of Molecular and Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

S. Hoyer-Fender, Abteilung Entwicklungsbiologie, Universitätsmedizin Göttingen

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

A. Meinhardt, Abteilung Anatomie und Zellbiologie, Universität Giessen

M. Ochs, Institut für Anatomie, Universität Bern

J. Schmidtke, Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

B. Hemmerlein, Abteilung Pathologie Universitätsmedizin Göttingen

L. Binder, Abteilung klinische Chemie, Universitätsmedizin Göttingen

S. Schubert, , Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover

D. J. Garry, Abteilung innere Medizin, Universität Texas Southwestern, Dalas, USA

B. Schmidt, Abteilung Biochemie II, Universitätsmedizin Göttingen

M. Schmid, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

J. Männer, Abteilung Anatomie und Embryologie, Universitätsmedizin Göttingen

J. Styrna, Department of Genetics and Evolution, Jagiellonian University, Krakow, Poland

J. Neesen, Department of Medical Genetics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

K. Nayernia, Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, England

#### Drittmittelförderung Funding

DFG, AD 129/2-1, 2, 2003-2006

DFG, NA 325/2-2, 2005-2008

DFG, GK 242, 1996-2006

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Held T, Paprotta I, Khulan J, Hemmerlein B, Binder L, Wolf S, Schubert S, Meinhardt A, Engel W, Adham IM (2006). Hspa4l-deficient mice display increased incidence of male infertility and hydronephrosis development. *MOL CELL BIOL*, 26(21):8099-108.

Jaroszynski L, Dev A, Li M, Meinhardt A, de Rooij DG, Mueller C, Böhm D, Wolf S, Adham IM, Wulf G, Engel W, Nayernia K. (2007) Asthenoteratozoospermia in mice lacking testis expressed gene 18 (Tex18). *MOL HUM REPRO*, 13(3):155-63.

Tseden K, Topaloglu O, Meinhardt A, Dev A, Adham I, Müller C, Wolf S, Böhm D, Schlüter G, Engel W, Nayernia K (2007) Premature translation of transition protein 2 mRNA causes sperm abnormalities and male infertility. *MOL REPROD DEV*, 74(3):273-9.

Dev A, Nayernia K, Meins M, Adham I, Lacone F, Engel W. (2007) Mice deficient for RNA-binding protein brunol1 show reduction of spermatogenesis but are fertile. *MOL REPROD DEV*, 74(11):1456-64.

Grzmil P, Burfeind C, Preuss T, Dixkens C, Wolf S, Engel W, Burfeind P (2007) The putative peroxisomal gene Pxt1 is exclusively expressed in the testis. CYTOGENET GENOME RES, 119(1-2):74-82

Grzmil P, Boinska D, Kleene KC, Adham I, Schlüter G, Kämper M, Buyandelger B, Meinhardt A, Wolf S, Engel W (2008) Prm3, the fourth gene in the mouse protamine gene cluster, encodes a conserved acidic protein that affects sperm motility. BIOL REPROD, 78(6):958-67.

Adham IM, Khulan J, Held T, Schmidt B, Meyer BI, Meinhardt A, Engel W (2008) Fas-associated factor (FAF1) is required for the early cleavage-stages of mouse embryo. MOL HUM REPROD, 14(4):207-13.

Schubert S, Kamino K, Böhm D, Adham I, Engel W, von Wasielewski R, Moharreggh-Khiabani D, Mauceri G, Vaske B, Meinhardt A, Schöner A, Gonzalez-Fassrainer D, Schmidtke J (2008) TSPY expression is variably altered in transgenic mice with testicular feminization. BIOL REPROD, 79(1):125-33.

Shirneshan K, Binder S, Böhm D, Wolf S, Sancken U, Meinhardt A, Schmid M, Engel W, Adham IM (2008) Directed overexpression of insulin in Leydig cells causes a progressive loss of germ cells. MOL CELL ENDOCRINOL, 295(1-2):79-86.

Rzyski T, Grzmil P, Meinhardt A, Wolf S, Burfeind P (2008) PHF5A represents a bridge protein between splicing proteins and ATP-dependent helicases and is differentially expressed during mouse spermatogenesis. CYTOGENET GENOME RES, 121(3-4):232-244.

## 5. Stammzellen

Als Stammzellen werden alle noch nicht ausdifferenzierten Zellen eines Organismus bezeichnet, die Teilungs- und Entwicklungspotential besitzen. Die damit verbundene Fähigkeit zur Differenzierung nimmt auf dem Weg der Spezialisierung der Zellen immer weiter ab. Der Begriff „Stammzellen“ umfasst eine Vielzahl von Zellen unterschiedlichster Herkunft. Allen diesen Zellen gemeinsam sind jedoch zwei grundsätzliche Eigenschaften: Stammzellen befinden sich im Gegensatz zu den hoch spezialisierten Zellen im erwachsenen Organismus in einem undifferenzierten (unspezialisierten) Zustand und können sich unter bestimmten Bedingungen im Körper (*in vivo*) und teilweise in der Zellkultur (*in vitro*) unbegrenzt teilen und vermehren (Selbsterneuerung, self renewal), ohne diese Eigenschaft zu verlieren. Zudem besitzen sie das Potenzial, zu Zellen unterschiedlichster Funktionen zu differenzieren.

Spermatogoniale Stammzellen (Spermatogonial Stem Cells, SSCs) sind einzelne Zellen, die in den Hodenkanälchen an der Basalmembran lokalisiert sind und durch ihre Fähigkeit, sich sowohl selbst zu erneuern (self renewal) als auch zu differenzieren, dafür sorgen, dass es zu einer lebenslangen Samenzellbildung (Spermatogenese) beim männlichen Organismus kommt. Wir konnten diese SSCs aus adulten Mäusen isolieren und zeigen, dass diese Zellen in Kultur die gleichen Fähigkeiten wie Embryonale Stammzellen (ES-Zellen oder ESCs) erlangen, nämlich pluripotent werden. Diese Zelllinien exprimieren alle relevanten Pluripotenzmarker, wie z.B. Oct4, Nanog und Sox2. Auch weitere Kriterien, die zur Beurteilung von Pluripotenz bei ES-Zellen gelten, werden von diesen SSC Zelllinien erfüllt. So exprimieren sie SSEA-1 (stage-specific embryonic antigen-1), besitzen eine hohe Alkalische Phosphatase (AP)-Aktivität und ein hohes Kern-Plasma-Verhältnis.

Die von uns generierten SSC-Zelllinien (auch maGSCs – multipotent adult Germline Stem Cells – genannt) konnten *in vitro* zu verschiedensten Zellen differenziert werden, darunter Muskelzellen, neuronale Zellen und Kardiomyozyten. Nach subkutaner Injektion der Zellen in immundefiziente Mäuse entwickelten sich Teratome,

die Derivate aller drei Keimblätter enthielten. Nach Blastozysteninjektion der Zellen konnten mehrere hochprozentige Chimären erhalten werden, die auch Keimbahntransmission zeigten. Um zu beweisen, dass die generierten Zelllinien von den SSCs *in vivo* ausgehen, wurde mit Ausgangszellen ein funktionaler Test durchgeführt. Dieser sog. Transplantations-Assay wurde 1994 erstmals eingeführt und gilt auch heute noch als Nachweis, dass eine Zellsuspension testikuläre Stammzellen enthält. Nach Transplantation der Zellen in Testis von Empfänger-Mäusen, bei denen im Vorfeld die endogene Spermatogenese durch Behandlung mit einem Cytostatikum zerstört wurde, konnte nach fünf bis sechs Monaten erneut Spermatogenese detektiert werden. Damit war der Beweis erbracht, dass die Ausgangs-Zellpopulation auch die SSCs umfasste. - Die pluripotenten maGSCs wurden auf verschiedenen Ebenen von der Arbeitsgruppe teilweise in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen weiter charakterisiert, um die Übereinstimmung des Potentials mit Embryonalen Stammzellen weiter zu bestätigen (z.B. genomweite Methylierung, miRNAom, Histonmodifikationen, Apoptose).

Ein weiterer Aspekt unserer Untersuchungen ist die Suche nach neuen Pluripotenzgenen. Dazu wurden sowohl Transkriptom- als auch Proteomuntersuchungen durchgeführt, wobei jeweils ESCs und maGSCs miteinander sowie mit daraus differenzierten Zellen verglichen wurden. Die Kandidatengene, die sich nach diesen Vergleichen herauskristallisiert haben, werden momentan auf ihre Funktion als mögliche Pluripotenzgene untersucht.

Ein weiterer Aspekt, der in unserer Arbeitsgruppe untersucht wird, ist die *in vitro* Spermatogenese ausgehend von pluripotenten Stammzellen. Da die Mechanismen der Spermatogenese bis dato noch nicht ausreichend untersucht sind – nicht zuletzt, weil das *in vivo* nicht so einfach zu bewerkstelligen ist – haben wir bei der Maus ein Verfahren entwickelt, mit Hilfe dessen man *in vitro* ES-Zellen sowie maGSCs zu Spermien differenzieren kann. Die Funktionalität dieser Gameten konnte durch die Befruchtung von Eizellen durch ICSI (Intracytoplasmatische Spermien Injektion) nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass nicht nur eine normale Embryonalentwicklung stattfindet, sondern auch lebende Nachkommen erzeugt werden können. Da dieses Verfahren noch sehr ineffizient ist, bedarf es hier weiterer Untersuchungen, um ein geeignetes System für die Untersuchung der Mechanismen der Spermatogenese zu etablieren.

Induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sind momentan im Fokus der weltweiten Stammzellforschung. Diese Zellen können durch verschiedene Verfahren aus ausdifferenzierten Zellen (z.B. Hautzellen) jedes Organismus' generiert werden. Ein Nachteil dieser Zellen besteht momentan noch darin, dass sie sich am effizientesten durch die virale Expression von Pluripotenzgenen herstellen lassen, was wiederum den Nutzen für die regenerative Medizin dezimiert. Durch die virale Expression kommt es bei Einsatz dieser Zellen für Therapien im Mausmodell verstärkt zu unerwünschten Tumorbildungen. Um dieses Problem zu umgehen und um die Generierung solcher iPS-Zellen effizienter zu gestalten, versuchen wir, durch die Zugabe von Proteinen und verschiedener Chemikalien, iPS-Zellen zu generieren, um diese später für Therapieansätze zu nutzen.

## 5. Stem cells

Stem cells are undifferentiated cells of an organism that keep the capacity to divide and develop. Their ability to differentiate decreases during specialisation of the cells. The term “stem cells” contains a variety of cells from different origins. But all of these cells have something in common: stem cells are in contrast to highly specialized cells of an adult organism undifferentiated (unspecialized) and are able to divide and self renew under certain conditions *in vivo* as well as *in vitro* without losing these properties. In addition they have the potential to differentiate into cells with different functions.

Spermatogonial Stem Cells (SSCs) are single cells that are located at the basal membrane of the tubuli seminiferi. Due to their ability to self-renew as well as to differentiate they can give rise to germ cells (spermatogenesis) during the whole life of a male organism. We were able to isolate SSCs from adult mouse testis and could show that these cells acquire the potential of embryonic stem cells (ESCs) in culture. These cell lines express all relevant pluripotency markers like Oct4, Nanog and Sox2. Further criteria, which are used to evaluate pluripotency of ESCs, are also met in these cell lines. They express SSEA-1 (stage-specific embryonic antigen-1), have a high alkaline phosphatase (AP-) activity and a high nuclear- cytoplasm- ratio. The SSC-cell lines (maGSCs – multipotent adult Germ line Stem Cells), which we created, can be differentiated *in vitro* to various cell types like muscle cells, neuronal cells and cardiomyocytes. After subcutaneous injection of the cells into immunodeficient mice, teratomas developed, which contained derivatives of all three germ layers. After blastocyst injection many high percentage chimaeras could be obtained which even showed germline transmission.

To prove that the generated cell lines are derived from SSCs *in vivo* we performed a functional test. The so called transplantation assay was first introduced in 1994 and is still standard for the verification of testicular stem cells in a given suspension. After transplantation of the cells into germ cell depleted testes of recipient mice, we could detect spermatogenesis five to six months after transplantation. This result clearly demonstrated that the starting material contains SSCs.

To support that maGSCs are as pluripotent as ESCs, maGSCs were investigated and characterized on different other levels in cooperation with other groups (e.g. genome wide methylation, miRNAom, histone modifications, apoptosis). Another aspect of our work is the search for new pluripotency related genes. For this purpose we performed transcriptomics as well as proteomics where we compared undifferentiated maGSCs and ESCs with their differentiated counterparts. The candidate genes which we have found are checked for their function as pluripotency genes at the moment.

A different approach, which is followed in our group, is the *in vitro* spermatogenesis of pluripotent stem cells. Worldwide about 15 % of couples are undesirable childless and in 40 % of cases this infertility is due to the male. As the mechanisms of spermatogenesis are not very well understood at the moment – also due

to the difficulty with *in vivo* models – we developed an approach for the differentiation of mouse ESCs and maGSCs into sperm *in vitro*. The functionality of the gametes could be shown by fertilisation of oocytes using ICSI (intracytoplasmic sperm injection). We could show that there is not only normal embryonic development but also viable offspring could be obtained. As this procedure is rather inefficient at the moment, more investigations must be done to create a useful system for the analysis of the mechanisms of spermatogenesis.

Induced pluripotent stem cells (iPS cells) are in the visual focus of present stem cell research world wide. These cells can be obtained by different methods from differentiated cells (e.g. fibroblasts) of any organism. One disadvantage of these cells is that to date the most efficient protocol to generate these iPS cells is the expression of pluripotency genes by either retro- or lentiviruses. In the mouse this results in the development of tumours and is therefore not yet a useful protocol for regenerative medicine. To solve this problem and to achieve a more efficient generation of iPS cells we are trying to reprogram fibroblasts by delivering the proteins of the pluripotency genes in combination with different chemicals.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Jessica Nolte

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Engel

### Kooperationen Cooperations

K. Guan, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen

M. Engelke, Abteilung Zelluläre und Molekulare Immunologie, Universitätsmedizin Göttingen

H. Dihazi, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen

R. Dressel, Abteilung Zelluläre und Molekulare Immunologie, Universitätsmedizin Göttingen

D. Katschinski, Abteilung Herz- und Kreislaufphysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

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

G. Salinas-Riester, Transkriptomlabor, Universitätsmedizin Göttingen

H.W. Michelmann, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen

W. Schulze, Abteilung Andrologie, Universität Hamburg

U. Zechner, Institut für Humangenetik, Universität Mainz

O. Brüstle, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universität Bonn

G. Hasenfuß, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen

K. Nayernia, North East Stem Cell Institute and Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne

### Drittmittelförderung Funding

DFG, FOR1041, 2008-2011

DFG, SPP1356, 2008-2011

DFG, Zentrum für Molekularphysiologie des Gehirns (B1-Projekt), 2006-2010

DFG, KFO 155, 2006-2009

BMBF, 01.GH 0601, 2006-2007

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Guan K, Nayernia K, Maier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W, Hasenfuß G (2006) Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. NATURE, 440(7088): 1199-203.

Nayernia K, Lee JH, Drusenheimer N, Nolte J, Wulf G, Dressel R, Gromoll J, Engel W (2006) Derivation of male germ cells from bone marrow stem cells. LAB INVEST, 86(7): 654-63.

Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW, Lee JH, Rathsack K, Drusenheimer N, Dev A, Wulf G, Ehrmann IE, Elliott DJ, Okpanyi V, Zechner U, Haaf T, Meinhardt A, Engel W (2006) In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. DEV CELL, 11(1): 125-32.

Drusenheimer N, Wulf G, Nolte J, Lee JH, Dev A, Dressel R, Gromoll J, Schmidtko J, Engel W,

Nayernia K (2007) Putative human male germ cells from bone marrow stem cells. *Soc Reprod Fertil Suppl*, 63: 69-76.

Guan K, Wagner S, Unsöld B, Maier LS, Kaiser D, Hemmerlein B, Nayernia K, Engel W, Hasenfuss G (2007) Generation of functional cardiomyocytes from adult mouse spermatogonial stem cells. *CIRC RES*, 100(11): 1615-25.

Nayernia K, Lee JH, Engel W, Nolte J, Drusenheimer N, Rathsack K, Dev A, Wulf G, Ehrmann IE, Elliott D, Zechner U, Haaf T, Meinhardt A, Michelmann HW, Hasenfuss G, Guan K (2007) From stem cells to germ cells and from germ cells to stem cells. *IRAN J OF REPROD MED*, 5(2):41-4.

Nolte J, Rathsack K, Drusenheimer N, Dev A, Zechner U, Haaf T, Meinhardt A, Michelmann HW, Nayernia Glaser T, Opitz T, Kischlat T, Konang R, Sasse P, Fleischmann BK, Engel W, Nayernia K, Brüstle O (2008) Adult germ line stem cells as a source of functional neurons and glia. *STEM CELLS*, 26(9):2434-43.

Mardanpour P, Guan K, Nolte J, Lee JH, Hasenfuss G, Engel W, Nayernia K (2008) Potency of germ cells and its relevance for regenerative medicine. *J Anat*, 213(1): 26-9.

Zovivolis A, Nolte J, Drusenheimer N, Zechner U, Hada H, Guan K, Hasenfuss G, Nayernia K, Engel W (2008) Multipotent adult germline stem cells and embryonic stem cells have similar microRNA profiles. *Mol Hum Reprod*, 14(9): 521-9.

## SCHWERPUNKTPROFESSUR MOLEKULARE ENTWICKLUNGSGENETIK

### SPECIAL PROFESSORSHIP MOLECULAR DEVELOPMENTAL GENETICS

#### *Hedgehog/Patched Signalweg und Tumorentstehung*

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, die während der Musterung des Embryos eine wichtige Rolle spielen, in Verbindung gebracht werden kann. Wir untersuchen die Rolle der Hedgehog/Patched (Hh/Ptch) Signalkaskade bei der Entstehung von soliden Tumoren. Der Fokus liegt hierbei auf Tumoren wie Medulloblastomen, Rhabdomyosarkomen und Basalzellkarzinomen, die auf Grund von Mutationen in Ptch entstehen.

Unser erstes Forschungsziel ist die Aufklärung der molekularen und zellulären Basis der Initiationsereignisse während der Ptch-assoziierten Tumorentstehung. Das zweite Ziel ist die Aufklärung der Funktion des Hh/Ptch-Signalwegs während der Tumorprogression. Ein Fokus hierbei liegt auf der Interaktion mit dem Wnt-Signalweg während der Entstehung und Progression des Basalzellkarzinoms.

Unser drittes Ziel ist die Evaluation neuer Therapiestrategien gegen Tumoren, die durch Mutationen in Ptch hervorgerufen werden. Momentan untersuchen wir, ob sich durch DNA-Demethylierung und Histonhyperacetylierung eine pharmakologische Reaktivierung von Ptch und damit eine anti-tumorale Wirkung erzeugen lässt. Ebenso untersuchen wir die anti-tumorale Wirkung von Vitamin D3 Derivaten, sowie diejenige des Zytostatikums Doxorubizin. Zur Überprüfung der therapeutischen Wirkung der Medikamente werden Ptch+/- Mäuse verwendet, die diese Tumoren entwickeln.

#### *Hedgehog/Patched signalling and tumorigenesis*

Cancer is a disease that results from inappropriate cell division induced by hyperproliferation. In many cases, the development of cancer is associated with genes or signaling pathways important

for patterning during embryogenesis. We investigate the role of the Hedgehog/Patched (Hh/Ptch) signalling cascade in the development of solid tumours. The focus is on tumours caused by mutations in Ptch, such as medulloblastoma, rhabdomyosarcoma and basal cell carcinoma .

The first aim is the discovery of molecular and cellular events that trigger the initiation of Ptch associated tumours. The second aim is to elucidate the function of Hh/Ptch signalling during tumour progression. The current focus is on the interaction between Hh/Ptch and Wnt signalling during formation and progression of basal cell carcinomas.

The third goal is the identification of drugs that target solid tumours caused by mutations in Ptch. Currently we are analyzing the anti-tumoral effects of epigenetic active compounds of the cytostatic drug doxorubicin and of Vitamin D3 derivatives. To test the anti-tumour activity of the drugs we use tumour-bearing heterozygous Ptch mice.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Heidi Hahn, Dr. rer. nat. Anja Uhmann, Dr. rer. nat. Frauke Nitzki, Dr. rer. nat. Arne Zibat, Dr. rer. nat. Frauke Petry

#### Kooperationen Cooperations

S. Emmert, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 W. Schultz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 A. Rosenberger, Abteilung Genetische Epidemiologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 J. Wienands, R. Dressel, Abteilung Zelluläre und Molekulare Immunologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 T. Pukrop, C. Binder, F. Brembeck, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 J. Reifenberger, Abteilung Dermatologie, Universität Düsseldorf  
 O. Witt, Abteilung Pädiatrische Onkologie Kinderklinik Universität Heidelberg und DKFZ  
 L. Quintanilla-Fend, Abteilung Pathologie, Universität Tübingen  
 L. Wojnowski, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin, Universität Göttingen  
 M. Wijgerde, Dep. Reproduction and Development, Erasmus University, Rotterdam, NL  
 G. van den Brink, Dep. Hepatology and Gastroenterology, Medical Center, University Leiden, NL

#### Drittmittelförderung Funding

Wilhelm Sander Stiftung:  
 2003.112.1, 2004-2006  
 2003.112.2, 2006-2008  
 2004.003.1, 2004-2006  
 DFG, GRK 1034/2, 2005 - 2013  
 DFG, HA 2197/3-1, 2005 - 2007  
 Deutsche Krebshilfe, 2007 - 2009  
 DFG, FOR 942, HA 2197/5-1, 2008 - 2011  
 DFG, UH 228/2-1, 2008 - 2010

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Pazzaglia S, Tanori M, Mancuso M, Rebessi S, Leonardi S, Di Majo V, Covelli V, Atkinson MJ, Hahn H, Saran A (2006) Linking DNA damage to medulloblastoma tumorigenesis in patched heterozygous knockout mice. *ONCOGENE*, 25(8): 1165-73.

Hahn H (2006) Mode of *PTCH1/Ptch*-associated tumor formation: insights from mutant *Ptch1* mice Hedgehog-Gli signaling in Human disease. Editor: Ariel Ruiz I Altaba. *Landes Bioscience/Eurekah*

Nitzki F, Kruger A, Reifenberger K, Wojnowski L, Hahn H (2007) Identification of a genetic contamination in a commercial mouse strain using two panels of polymorphic markers. *LAB ANIM-UK*, 41(2): 218-28.

Uhmann A, Dittmann K, Nitzki F, Dressel R, Koleva M, Frommhold A, Zibat A, Binder C, Adham I,

Nitsche M, Heller T, Armstrong V, Schulz-Schaeffer W, Wienands J, Hahn H (2007) The Hedgehog receptor Patched controls lymphoid lineage commitment. *BLOOD*, 110(6):1814-23.

Eichenmüller M, Bauer R, Von Schweinitz D, Hahn H, Kappler R (2007) Hedgehog-independent overexpression of transforming growth factor-beta1 in rhabdomyosarcoma of Patched1 mutant mice. *INT J ONCOL*, 31(2): 405-12.

Ecke I, Rosenberger A, Obenauer S, Dullin C, Aberger F, Kimmina S, Schweyer S, Hahn H (2008) Cyclopamine treatment of full-blown Hh/Ptch-associated RMS partially inhibits Hh/Ptch signaling, but not tumor growth. *MOL CARCINOGENESIS*, 47(5): 361-72.

## Anhang Appendix

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

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

Bartsch, geb. Malam A Nwos, A, Dr. med., Molekulargenetische Charakterisierung der Deletion bei Patienten mit 3p-Syndrom und des Kandidatengens NLRR1 für mentale Retardierung, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Becker, A, Dr. med., Chromosomale Auffälligkeiten bei Paaren mit ungeklärten Spontanaborten, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Fritzlar, S, Dr. med., Phänotypenanalyse der Faktor-XII-Defizienz, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Jünemann, I, Dr. med., Gendosisanalysen bei Patienten mit Rett-Syndrom, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Kotthaus, L, Dr. med., Autoradiographie und Immunzytochemie des NMDA-Rezeptors im Hippokampus einer Mausmutante (TC-Maus) mit Verhaltensauffälligkeiten sowie Studie zur Expression von c-fos, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Stojmenovic, G, Untersuchung zur Bedeutung der humanen SALL-Gene bei Fehlbildungserkrankungen, Dissertation Universität Göttingen, 2006.

Fuchs, A, D., Dr. med., Die molekulare Charakterisierung des Hook1-Proteins von Maus und Mensch, Dissertation Universität Göttingen, 2007.

Wellge, B. E., Dr. med., Molekulare Charakterisierung des Hook1-Proteins in der Maus und im Menschen, Dissertation Universität Göttingen, 2007.

Kronz, V, Dr. med., Gendosisanalyse des MECP2-Gens mittels quantitativer Real-Time PCR bei weiblichen und männlichen Patienten mit RETT-Syndrom, Dissertation Universität Göttingen, 2008.

Zovolis, A, Dr. med., MicroRNA expression profiling of multipotent adult germline stem cells, Dissertation Universität Göttingen, 2008.

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.

Twelkemeyer S, Dr. med., Mutationsanalysen in den Genen für Endoglin und die Aktivin-Rezeptor-ähnliche Kinase I bei Patienten mit dem Verdacht auf Morbus Osler. Dissertation Universität Göttingen 2006.

### Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

#### Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Held T, Dr. rer. nat., Zur strukturellen und funktionellen Analyse der murinen Gene. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Nitzki F, Dr. rer. nat., Patched-assoziierte Tumoren: Modifikatorgene und Pathogenese. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Nolte J, Dr. rer. nat., Zur Pluripotenz spermatogonialer Stammzellen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Arunachalam YP, Dr. rer. nat., Creation and establishment of transgenic mouse models for Mecp2 gene, causing Rett syndrome. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Kang TW, Dr. rer. nat., In vivo- und in vitro-Funktionsanalysen von Bax Inhibitor-1 bei humanen Karzinomzellen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Bauer RL, Dr. rer. nat., Untersuchung des transkriptionellen Mechanismus der Igf2-Überexpression in Patched-assoziierten Tumoren. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Buyandelger B, Dr. rer. nat., Expression and functional analysis of murine Pelota (Pelo) gene. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Dev A, Dr. rer. nat., Expression and functional analysis of murine Bruno11 and Bruno14, members of Elav/Bruno family. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Göring W, Dr. rer. nat., Funktionelle Analyse des murinen Foxq1 Gens und die Charakterisierung magenspezifischer Gene. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kaulfuß S, Dr. rer. nat., Zur Funktion von Leupaxin bei Karzinom der Prostata. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kempaiah P, Dr. rer. nat., Development of protein substitution therapy for Rett syndrome. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Khulan J, Dr. rer. nat., Expression und functional analysis of the Fas-associated Factor 1 (faf1) Gene. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Lee J, Dr. rer. nat., Analysis of the role of Piwil2 gene in tumorigenesis and germline stem cell metabolisms. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Uhmann A, Dr. rer. nat., Der Hedgehog Rezeptor Patched bei der Tumorentstehung und in der Hämatopoese. Dissertation Universität Göttingen 2006.

### Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Rauert H, Dipl.-Biol., Studien zur Funktion von Bax Inhibitor-1 und seinen putativen Interaktionspartnern in Karzinomzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Wolter J, Dipl.-Biol., Studying the molecular function of spastin and its interacting partner: COP5. Diplomarbeit Universität Göttingen 2008.

Beckemeyer S, Dipl.-Biol., Analysen zur Rolle von Leupaxin und seiner Interaktionspartner auf das Progressionsverhalten von Prostatakarzinomzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Bode B, Dipl.-Biol., Zelluläre Aspekte der konditionellen Patched Knock-out Maus. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Chyzewska A, Dipl.-Biol., Untersuchungen über Reticulon1 und Reticulon3 als Interaktionspartner von Spastin. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Hertwig B, Dipl.-Biol., Versuche zur Differenzierung von weiblichen embryonalen Stammzellen der Maus zu männlichen Keimzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Khromov T, Dipl.-Biol., Functional characterisation of Reticulon1 using mouse as a model system and interaktion studies of Reticulon3 with Spastin. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Kirchenmayer N, Dipl.-Biol., Untersuchungen zur Interaktion zwischen Pelota und putativen Interaktionspartnern. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Meyer S, Dipl.-Biol., Versuche zur Differenzierung von Teratocarcinomazellen und Fibroblasten zu männlichen Keimzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Tserendulam B, Dipl.-Biol., Expression and functional analysis of Chd9 gene. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Ulrich A, Dipl.-Biol., Funktionelle Analysen von Bax Inhibitor-1 und Charakterisierung seiner Interaktionspartner in humanen Karzinomzellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Wegner W, Dipl.-Biol., Molekulare Charakterisierung der Molybdän-Cofaktor-Defizienz vom Typ B. Diplomarbeit Universität Göttingen 2007.

Büchner A, Dipl.-Biol., Studien zur Interaktion, Expression und Funktion von Leupaxin in Mammarkarzinomzellen des Menschen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2006.

Rathsack K, Dipl.-Biol., Charakterisierung der aus embryonalen Stammzellen gewonnenen männlichen Gameten der Maus. Diplomarbeit Universität Göttingen 2006.

Stiebritz C, Dipl.-Biol., Molekulare und funktionelle Analysen zum Noonan-System. Diplomarbeit Universität Göttingen 2006.

Sugahara T, Dipl.-Biol., Charakterization of spastin interacting proteins: Cops5 and Rtn1. Diplomarbeit Universität Göttingen 2006.

Zanabazar, E, B.Sc. Biology, Expression of murine Bruno14 and Bruno16 genes. Bachelor-Arbeit, Universität Ulaanbaatar/Göttingen, 2006.

Pergande M (2008) Spermatogoniale Stammzellen. Universität Göttingen, MA.

Khaliun T (2006) The role of premature translation and overexpression of Tnp2 gene in male germ cell development. Universität Göttingen, MSc.

### Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

#### Prof. Dr. rer. nat. Jochen Reiß

Maximilian May-Preis Maximilian-May-Stiftung für herausragende Arbeit in der medizinischen Forschung mit dem Titel "Longterm rescue of a lethal inherited disease by adeno-associated virus - mediated gene transfer in a mouse model of molybdenum-cofactor deficiency". *J HUM GENET* 80, 291-297, 2007.

#### Dr. rer. nat. Jae Ho Lee

GZMB (Göttingen Center for Molecular Biosciences) Award 2007 for outstanding scientific achievements in context of a doctoral thesis

#### Prof. Dr. med. Wolfgang Engel

Verleihung des Titels Doctor Honoris Causa durch die Nationale Universität der Mongolei, Ulaanbaator 2008

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

**Iris Bartels, Wolfgang Engel**

Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V.

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

Mitglied in British Society for Developmental Biology

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Deutsche Gesellschaft für Andrologie

European Society of Human Reproduction

Gesellschaft für Entwicklungsbiologie

Gesellschaft für Genetik

**Barbara Zoll**

Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V.

Deutsche Gesellschaft für Anthropologie

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Gesellschaft für Genetik in der Pädiatrie

**Universitäre Gremien** *University Boards*

**Iris Bartels,**

Stellvertretendes Mitglied in der Ethikkommission

Mitglied im Vorstand des Zentrums Hygiene und Humangenetik

**Wolfgang Engel**

Mitglied im Fakultätsrat

Mitglied im Vorstand des Zentrums Hygiene und Humangenetik

Mitglied im GZMB (Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften)

Mitglied im Göttinger Zentrum für Molekulare Physiologie des Gehirns (CMPB)

Mitglied in der Forschungskommission, in der Kommission für Entwicklung und Finanzplanung und im Ausschuss Forschungsförderungsprogramm

**Barbara Zoll**

Mitglied der Promotionskommission, stellv. Promotorin

Mitglied der Kommission Auszeichnung von Persönlichkeiten

Mitglied der Kommission zur Erarbeitung der Kriterien für die Evaluation von Juniorprofessorinnen/-professoren

**Peter Burfeind**

Mitglied im Gutachterausschuss Forschungsförderungsprogramm

Mitglied im Vorstand des Zentrums Hygiene und Humangenetik

**Fachgutachtertätigkeit** *Function as Expert Consultant*

Für verschiedenste internationale Zeitschriften, für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, für die Sander-Stiftung, für die Thyssen-Stiftung, Österreichischer Wissenschaftsfonds, Welcome Trust, Horizon Breakthrough Projects-Niederlande, u. a.

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen**

**International Scientific Cooperations**

F. Aberger, Department of Molecular Biology, University Salzburg, Österreich

C. Acquarira-Bourdain, Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, Hospital Debrousse, Lyon, Frankreich

A. Agoulnik, Department of Molecular and Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

J. Bergmann, Department of Genetics, University Medical Center Groningen, Groningen, Niederlande

H. Dieplinger, Department of Medical Genetics, Medical University Innsbruck, Österreich

D.J. Garry, Abteilung Innere Medizin, Universität Texas Southwestern, Dallas, USA

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

F. Laccone, Abteilung Humangenetik, Universität Wien, Österreich

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

K. Nayernia, Institute of Human Genetics, University of Newcastle, England

J. Neesen Abteilung Humangenetik, Universität Wien, Österreich

M. Ochs, Institut für Anatomie, Universität Bern, Schweiz

M.Okabe, Institute for Microbial Diseases and Pharmaceutical Science, Osaka University, Osaka, Japan

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

J. Styrna, Department of Genetics and Evolution, Jagellonian University, Krakow, Polen

G. van der Brink, Department Hepatology and Gastroenterology, Medical Center, University Leiden, Niederlande

M. Wijgerde Department Reproduction and Development, Erasmus University Rotterdam, Niederlande

N. Srinivasan, Molecular Biophysics Unit, Indian Institute of Science, Bangalore, India.

**Fakultätsinterne Förderung** *Internal Faculty Funding*

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Einfluss des Phytoöstrogens Tectorigenin auf die Androgenrezeptor-Signalkaskade im Prostatakarzinom“ (Bernd Auber)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Einfluss des focal adhesion-Proteins Leupaxin auf die Progression von Prostatakarzinomen“ (Silke Kaulfuß)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Identification, cloning and characterization of Spg37 locus in mutant mouse“ (Ashraf-ul Mannan)

**Stipendiaten/Stipendiantinnen** *Scholarship Holders*

Wolfgang Göring, GK 242, 09/2003 - 03/2006

Buyandelger Byambajav, DFG, GK 242, 10/2003 - 11/2006

Ines Ecke, GK 1034, 02/2005 - 01/2007

Dr. Moneef Shoukier, Ministerium für Gesundheitswesen Damaskus/Syrien, 09/2005 - 09/2009

Zanabazar Enkhbaatar, DAAD, 01/2006 - 04/2006

Archana Bairavasundaram, DAAD, 05/2006 - 07/2006

Cho Yan Chan, DAAD, 06/2006 - 08/2006

Ella Kiperwasser, DAAD, 08/2006 - 11/2006

Amal Zohir Abo-Zeid Barakat, Ägyptische Regierung, 11/2006 - 11/2010

Maida Moustafa Salama Moustafa, Ägyptische Regierung, 11/2006 - 11/2010

Karolina Janeczek, Erasmus, 04/2007 - 07/2007

Leticia Pollo de Oliveira, DAAD, 09/2007 - 11/2007

Hiroki Hada, DAAD, 09/2007 - 11/2007

Denisse Aideé Martinez Trevino, DAAD, 09/2007 - 07/2008

Nicolò Mariani, Erasmus, 09/2007 - 02/2008; 03/2008 - 04/2008

Zheng Ying, Jiangsu Government, Provincial Department of Education, China, 03/2008 - 08/2008

Ewa Niedzialkowska, Erasmus, 03/2008 - 07/2008

Meiju Helena Saukko, Universität Oulu, 06/2008 - 08/2008

Marklein, Diana, GK 1034, 06/2008 - 06/2010

Mahdi Amiri, DAAD, 07/2008 - 09/2008

Dr. Dr. Natalia Rumiansava, DAAD, 09/2008 - 10/2008

Anna Konikiewicz, Erasmus, 10/2008 - 02/2009

Jessica Ponce Guerrero, DAAD, 10/2008 - 06/2009

Or Shantcer, DAAD, 10/2008 - 12/2008

José Luis Cedillo Mireles, DAAD, 10/2008 - 06/2009

**Gastwissenschaftler/innen** *Guest Scientists*

Aniela Golas, Jagiellonian University Krakow, Polen 15.07.2008 - 25.07.2008

**Schutzrechte, Patente** *Intellectual Property Rights*

Georg-August-Universität Göttingen (Anmelder), Wolfgang Engel, Karim Nayernia (Erfinder), Method of diagnosing cancer, 16.12.2005, WO 2006/66826 A1

Georg-August-Universität Göttingen (Anmelder), Kaomei Guan, Gerd Hasenfuss, Karim Nayernia, Wolfgang Engel (Erfinder), Compositions and methods for producing pluripotent cells from adult testis, 02.11.2006, 10.05.2007, WO 2007/051625 A2 (Patentanmeldung)

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**

**Specialised Research Equipment**

Olympus Fluoview FV 1000

3130 Genetic Analyzer

7900 HAT Fast Real-Time PCR System