

# **Entstehung und Auswirkungen der 12q13-21 Amplifikation**

## **Projektbeschreibung**

DNA-Amplifikationen finden sich beim Menschen nicht in Normalzellen, sondern ausschließlich in multidrogenresistenten Zellen und in Tumorzellen. Obwohl Amplifikationen in menschlichen Tumoren häufig und darüber hinaus als spezifisch beschrieben sind, bleibt die Frage der Entstehung/Veränderung von Amplifikationseinheiten, sowie die Frage der Auswirkungen insbesondere komplexer Amplifikationseinheiten mit mehreren Genen in der Tumorentwicklung offen. Um einen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen zu erarbeiten, haben wir aus einer in verschiedenen menschlichen Tumoren häufig vorkommenden Amplifikationseinheit auf 12q13-15 mittels "microdissection mediated cDNA capture" Gene kloniert und mögliche Funktionen der zugehörigen Proteine bestimmt. Dabei konzentrieren wir uns auf die Funktion der Gene KUB3 (XRCC6BP1) und GAS41 (Yeats4).

Das Gen KUB3 kodiert für ein Ku70 bindendes Protein. Wir versuchen die Funktion von KUB3 bei der Doppelstrangbruch-reparatur aufzuklären und Hinweise über mögliche Auswirkungen einer Überexpression von KUB3 auf die Doppelstrangbruchreparatur zu erlangen.

Das Gen GAS41 kodiert für ein Protein, das wahrscheinlich eine Rolle bei der Transkriptionsregulierung spielt. Wir haben Protein-interaktionspartner von GAS41 identifiziert und begonnen die Beteiligung von GAS41 in einem Transkriptionsfaktorkomplex zu analysieren.

Weitere Schwerpunkte dieses Projektes sind die ausführliche Charakterisierung der Häufigkeit und Komplexität des 12q13-15 Amplikons in Gliomen und der Einfluss von Tumor-spezifischen Milieubedingungen (z.Bsp. Hypoxie) auf die Entstehung der 12q13-15 Amplifikation.

Ein genaueres Verständnis der Auswirkungen der Überexpression dieser amplifizierten Gene eröffnet die Möglichkeit ein Verständnis dafür zu entwickeln, wie eine komplexe Amplifikationseinheit, die verschiedene Gene enthält und sich damit auf sehr unterschiedliche Funktionszusammenhänge in der Zelle auswirken kann, auf die Progression eines Tumors wirkt.

## **Mitarbeiter**

Dr. rer. nat. Ulrike Fischer  
Dipl.-Biol. Stefanie Rheinheimer  
Dipl.-Biol. Jana Hoffmann

## **Ehemalige Mitarbeiter:**

Dr. rer. nat. Petra Leidinger, Dr. rer. nat. Sabrina Heisel, Dr. rer. nat. Britta Diesel, Dipl.-  
Biol. Christiane Backes, Dr. rer. nat. Nicole Schütz, Dr. rer. nat. Jens Radermacher

## **Förderung**

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Medizinische Fakultät der  
Universität des Saarlandes (HOMFOR)

## **Publikationen**

Fischer U, Radermacher R, Mayer J, Mehraein Y, Meese E.  
Tumor hypoxia: Impact on gene amplification in glioblastoma. Int J Oncol 2008, 33: 509-516.

[Fischer U, Keller A, Leidinger P, Deutscher S, Heisel S, Urbschat S, Lenhof HP, Meese E.](#)  
A different view on DNA amplifications indicates frequent, highly complex, and stable  
amplicons on 12q13-21 in glioma. Mol Cancer Res. 2008 Apr;6(4):576-84.

[Fischer U, Meese E.](#)  
Glioblastoma multiforme: the role of DSB repair between genotype and phenotype.  
Oncogene. 2007, 10; 26 (56): 7809-15 .

[Radermacher J, Diesel B, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J, Fischer U, Meese E.](#)  
Expression analysis of CYP27B1 in tumor biopsies and cell cultures. Anticancer Res. 2006  
Jul-Aug;26(4A):2683-6.

[Diesel B., Radermacher J., Bureik M., Bernhardt R., Seifert M., Reichrath J., Fischer U.,  
Meese E.](#)  
Vitamin D(3) metabolism in human glioblastoma multiforme: functionality of CYP27B1  
splice variants, metabolism of calcidiol, and effect of calcitriol. Clinical Cancer Research,  
2005, 11(15): 5370-5380.

[Diesel B, Seifert M, Radermacher J, Fischer U, Tilgen W, Reichrath J, Meese E.](#)  
Towards a complete picture of splice variants of the gene for 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-  
hydroxylase in brain and skin cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004 May;89-90(1-5):527-  
32.

[Diesel B, Fischer U, Meese E.](#)  
Gene amplification and splice variants of 25-hydroxyvitamin D3 1, alpha-hydroxylase  
(CYP27B1) in glioblastoma multiforme--a possible role in tumor progression?  
Recent Results Cancer Res. 2003;164:151-5. Review.

[Debernardi S, Bassini A, Jones LK, Chaplin T, Linder B, de Bruijn DR, Meese E, Young BD.](#)  
The MLL fusion partner AF10 binds GAS41, a protein that interacts with the human  
SWI/SNF complex. Blood. 2002 Jan 1;99(1):275-81.

[Fischer U, Schütz N, Hemmer D, Meese E.](#)  
GAS64, the first amplified and putative non-translated Gene. Int.J. Oncol. 2002, 20: 173-176.

[Fischer U, Hemmer D, Heckel D, Michel A, Feiden W, Steudel W-I, Hulsebos T, Meese E.](#)

KUB3 Amplifikation and overexpression in human gliomas. *Glia* 2001a, 36: 1-10.

[Munnia A\\*, Schütz N\\*, Romeike BFM, Maldener E, Glass B, Maas R, Nastainczyk W, Feiden W, Fischer U\\*\\*, Meese E\\*\\*.](#)

[\*] gleichberechtigte Autoren, \*\*\*) gleichberechtigte Seniorautoren]

Expression, cellular distribution and protein binding of the glioma amplified sequence GAS41, a highly conserved putative transcription factor. *Oncogene* 2001, 20: 4853-63.

[Maas RM, Reus K, Diesel B, Steudel W-I, Feiden W, Fischer U, Meese E.](#)

Amplification and expression of splice variants of the gene encoding the p450 cytochrome 25-hydroxyvitamin d(3) 1, alpha-hydroxylase (cyp 27b1) in human malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2001, Apr; 7(4):868-75.

[Fischer U, Heckel D, Michel A, Janka M, Hulsebos T, Meese E.](#)

Cloning of a novel transcription factor-like gene amplified in human glioma including astrocytoma grade I. *Hum Mol Genet.* 1997 Oct; 6(11):1817-22.

[Fischer U, Meltzer P, Meese E.](#)

Twelve amplified and expressed genes localized in a single domain in glioma. *Hum Genet.* 1996 Nov; 98(5):625-8.

## **Tagungsbeiträge**

Identification of three proteins binding to glioma amplified sequence (GAS41) protein

Angela Munnia

12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Lübeck, 22.-25. März 2000

Identification of NuMA, PFDN1, and KIAA1009 as potential binding partners to glioma amplified sequence 41 (GAS41) protein

Angela Munnia

7<sup>th</sup>European Conference on Cytogenetics and Molecular Genetics of Human Solid Tumors, Edinburgh, September, 2000

Overexpression and cellular localisation of the glioma amplified sequence GAS41

Schütz N, Munnia A, Fische U, Meese E

AACR American Association for Cancer Research, 92nd Annual Meeting New Orleans, March 24-28, 2001

Downstream effects and development of the amplicon at chromosome region 12q13-15.

Fischer U, Diesel B, Schütz N, Rheinheimer S, Krempler A, Löbrich M, Meese E.

Oncogenomics 2005 San Diego/CA (USA)