

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Henning Schliephake

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Schliephake, Henning	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	Schliephake.henning@med.uni-goettingen.de	39-8306
Kramer, Franz-Josef (seit 10/2004)	PD Dr. med. Dr. med. dent.	franz-josef.kramer@med.uni-goettingen.de	39-2880
Wiese, Karl-Günter	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	wiese@med.uni-goettingen.de	39-8364

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Rolf, Hans Joachim	Dipl.-Biol. Dr. rer. nat.	hrolf@uni-goettingen.de	39-2835
Gruber, Rudolf	Dr. med. Dr. med. dent.	r.gruber@med.uni-goettingen.de	39-2854

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Gewebetechnologische Herstellung von Knochenersatz (Tissue Engineering)
- ▶ Knochenbildung durch Steuerung der Stammzellaktivität mit osteoanabolen Peptiden
- ▶ Stammzellen aus regenerierenden Geweihknochen als Modellsystem für *in vitro*-Osteogenese und Remodeling – Untersuchungen zum Einfluss von lokalen und systemischen Faktoren auf Osteogenese und Knochenumbau
- ▶ Klinische Genetik und genetische Epidemiologie der nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- ▶ Genexpressionsanalyse von Mundhöhlenkarzinomen

Research Foci

- ▶ Tissue Engineered Production of Bone Grafts
- ▶ Osteogenesis by Controlling Stem Cell Activity with Osteoanabolic Peptides
- ▶ Stem Cells Derived from Regenerating Antler Bone as a Model System for *in vitro*-Osteogenesis and Remodelling – Investigations about the Influence of Local and Systemic Factors on Osteogenesis and Bone Remodelling
- ▶ Clinical Molecular Genetics and Genetic Epidemiology of Non-syndromic Cleft Lip and Palate
- ▶ Gene Expression Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma

Einleitung

Die Hauptaufgaben der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie liegen in den Bereichen Lehre, Forschung und Krankenversorgung. Dabei sind die Dozenten der Abteilung sowohl der humanmedizinischen als auch der zahnmedizinischen Lehre verpflichtet. Ein wichtiger klinischer Schwerpunkt der Abteilung liegt in der rekonstruktiven Chirurgie des Gesichtsschädels. Daher ist auch der wissenschaftliche Hauptschwerpunkt der Abteilung auf die Entwicklung und Überprüfung von innovativen Konzepten der Geweberekonstruktion bei angeborenen und erworbenen Fehlbildungen oder Defekten des Gesichtsgewebes gerichtet. Methodisch werden dabei in Kulturen aus primären Knochenmarkstromazellen und primären Cervidenzellen die Expressionsmuster verschiedener osteogener Marker-moleküle analysiert und unter Einfluss verschiedener Trägermaterialien für die dreidimensionale Gewebekultur, sowohl in vitro als auch in vivo untersucht. Zudem werden neue osteogene Wachstumsfaktoren gesucht und innovative Applikationsformen erforscht. Weitere jüngere Forschungsschwerpunkte der Abteilung umfassen die Ätiologie von angeborenen Gesichtsfehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) und die Entstehung von Tumoren in der Mundhöhle.

Preface

The department undertakes major responsibilities in teaching, research and medical/surgical treatment of the head and neck area. An important clinical and research focus is reconstructive surgery. Tissue engineered growth of bone is one of the main activities using three-dimensional culturing of marrow stroma cells. The effect of carriers and the enhancement of osteogenic differentiation through matrix coating of carriers are evaluated in vitro and in vivo. Furthermore, new osteogenic growth factors are searched and innovative applications of such factors are tested. Considerable research activity is based on antler bone cells, which are used as a model system for in vitro osteogenesis and remodelling. Recent research activities of the department include the aetiology of facial malformations (cleft lip and palate) and the genesis of oropharyngeal tumours.

1. Gewebetechnologische Herstellung von Knochenersatz (Tissue Engineering)

Aus chirurgischer Sicht hat eine Reihe von experimentellen Studien in den vergangenen Jahren an verschiedenen Modellen eine beschleunigte knöchernen Regeneration in skelettalen Defekten durch die Implantation osteogener Zellen gezeigt. So ließ sich sowohl durch xenogene Transplantation humaner mesenchymaler Stammzellen (MSZ) im immundefizienten Rattenmodell als auch durch autogene Transplantation kaniner und feliner mesenchymaler Stammzellen eine beschleunigte Heilung von Femur- und Unterkieferdefekten nachweisen. Die

histologisch verifizierten experimentellen Ergebnisse haben dabei zwar signifikant stärkere Knochenneubildung in den mit MSZ besiedelten Gerüsten gezeigt, die Rolle der Lagerleistung blieb dabei jedoch unklar und eine eigene Transplantatfunktion der Konstrukte, die der biologischen Signalfunktion der Matrix autogener Knochen-Transplantate vergleichbar wäre, erscheint nach wie vor zweifelhaft. Im Rahmen eines DFG-geförderten Forschungsprojektes werden humane Knochenmarkstromazellen kultiviert und die Eignung verschiedener mineralischer und organischer Trägermaterialien für die dreidimensionale Kultur untersucht. Der Einfluss von Matrixbeschichtungen der Trägermaterialien des adenoviralen Transfers von Genen osteogener Wachstumsfaktoren in den Gerüsten sowie verschiedene Techniken der Kultivierung auf die osteogenetischen Eigenschaften der Konstrukte wird darüber hinaus experimentell in vivo untersucht.

1. Tissue Engineered Production of Bone Grafts

A number of experimental approaches have demonstrated enhanced osseous regeneration in skeletal defects using transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) in various scaffolds. Both xenogenic transplantation in immunodeficient rodent models and autogenous transplantation of canine and feline MSCs into femoral and mandibular defects resulted in accelerated bone healing. Histomorphometric results have shown significant increase of bone formation in scaffolds containing MSCs. However, the role of the recipient host tissue remains unclear, and a graft function of the seeded scaffolds comparable to the signalling effect of natural bone matrix, appears to be uncertain. The aim of this DFG funded project is to determine the effect of different carriers on in vitro behaviour of human marrow stroma cells and to assess the effect of matrix coating of the carriers, the use of cells recombinant for osteogenic growth factors and different modes of culturing on in vivo osteogenesis, following the transplantation of seeded scaffolds in a rodent model.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dr. H. Schliephake

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Hubert Meyer, Dr. Volker Jäger, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig

Drittmittelförderung | Funding

DFG Normalverfahren SCHL368/9-1, 2001-2003 und SCHL368/10-1, 2002-2004

2. Knochenbildung durch Steuerung der Stammzellaktivität mit osteoanabolen Peptiden

Osteogene Wachstums- und Differenzierungsfaktoren haben ein hohes Potential, in vivo eine Knochenneubildung zu induzieren und dadurch eine rasche knöchernen Ausheilung von skelettalen Defekten zu erreichen, die spontan nicht heilen.

Dabei sind in den vergangenen Jahren eine Reihe neuer Faktoren entdeckt und isoliert worden, die eine knochenbildende Wirkung haben. Unklar ist neben der Wahl des am besten geeigneten Zytokins dabei noch die Frage der Trägermaterialien zur gezielten Applikation und gleichzeitigen Definition einer zu regenerierenden Form. Im Rahmen zweier Forschungsansätze in zwei Arbeitsgruppen wird daher einerseits an einem suinen Modell der Einsatz eines neuen Wachstumsfaktors (GDF 5) bei der Aufbauplastik des Kieferkamms untersucht. Dabei werden auch systemische Wirkungen des lokal applizierten Zytokins überprüft. Andererseits wird ein resorbierbares, zu langsamer Freisetzung fähiges Trägermaterial entwickelt, das unter Freisetzung der rekombinanten Wachstumsfaktoren (BMP 2) eine dem ursprünglichen Implantat kongruente knöchernen Form generiert. Durch in vitro Charakterisierung der Degradationsgeschwindigkeit unter Freisetzung der Wachstumsfaktoren werden die Eigenschaften des Trägers optimiert und anschließend in vivo experimentell getestet. Parallel dazu werden autogene Wachstumsfaktorenkonzentrate aus Thrombozyten klinisch und experimentell auf ihre Fähigkeit getestet, die Knochenneubildung zu induzieren. Ziel eines zweiten Vorhabens ist die Identifizierung von Peptiden, die zu einer Differenzierung von Stammzellen in Osteoblasten/Osteozyten führen und somit den Knochenaufbau fördern. Zu diesem Zweck werden adulte mesenchym-abstammende Stammzellen (MSCs) mit Überständen fetaler Osteoblasten sowie Fraktionen verschiedener Peptidbanken behandelt. Nach Detektion der Differenzierung der MSCs zu Osteoblasten werden durch chromatographische Auftrennungen die biologisch aktiven Peptide isoliert. Es ist bekannt, dass der komplexe Weg der Differenzierung der MSC von einer Reihe bereits bekannter Faktoren gesteuert wird. Es ist aber anzunehmen, dass bislang unbekannte Faktoren an diesem Differenzierungsweg ebenfalls beteiligt sind. Darüber hinaus ist es von Interesse, die Bildung anderer aus dieser Art Vorläuferzellen entstehender Zelltypen wie Skelettmuskelzellen, Adipozyten und insbesondere Osteoklasten zu verhindern. Eigene Vorarbeiten mit Hilfe osteoanaboler Assay-Systeme führten bereits zur Isolierung von Peptiden wie IGF-Bindeproteinen (IGF-BP), „tissue inhibitor of metalloproteinase type II“ (TIMP-2) und dem humanen Parathormon 1-37 (hPTH-1-37), für das auch ein klinischer Test entwickelt wurde. Diese Peptide befinden sich derzeit sowohl in der präklinischen wie auch in der klinischen Entwicklung und zeigen osteogene Effekte in Tiermodellen wie dem „Critical Size Defect“ (CSD) und in der ovariectomierten Ratte. Darüber hinaus wurde PTH-1-37 bereits in Patientinnen mit geringer Knochendichte getestet (Phase I Studie mit hPTH-1-37). Die Kenntnis von osteoanabol wirksamen Substanzen kann zur Entwicklung von Medikamenten führen, die Knochenheilungsvorgänge induzieren bzw. beschleunigen.

2. Osteogenesis by Controlling Stem Cell Activity with Osteoanabolic Peptides

Osteogenic growth and differentiation factors have a high clinical potential owing to induction of bone formation in

vivo, thus a rapid osseous healing can be achieved. In the past years, a number of new factors were discovered and isolated, which have shown osteoanabolic effects. Unclear thereby is still the question of the substrates and the most suitable application form. Within the context of two research projects, we have used a pig model to examine a new growth factor (GDF 5). Also, systemic effects of the locally applied cytokine have been examined. An absorbable substrate capable of slow release which generates the original implant a congruent shape under release of the recombinant growth factor BMP-2 has also been developed. Through in vitro characterisation of the degradation process under release of the growth factors, characteristics of the carrier are optimized and experimentally tested. Simultaneously, autogenous growth factor concentrates from blood platelets are clinically and experimentally tested on their ability to induce the new bone formation. The goal of a second project is the identification of peptides, which lead to a differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts and promote the bone formation process. For this purpose, adult mesenchymal stem cells (MSCs) are treated with supernatants of foetal osteoblast cultures as well as fractions of different peptide banks. Following detection of the differentiation of the MSCs to osteoblasts, biologically active peptides are isolated by chromatography. It has been assumed that the complex process of the differentiation of the MSC is influenced by a number of already well-known factors. Our own previous studies demonstrate that application of osteoanabolic assay systems have resulted in the identification of tissue inhibitor of metalloproteinase type II (TIMP-2) and the human parathormone 1-37 (hPTH-1-37) as well as the IGF binding protein (IGF-BP). These peptides are presently in preclinical as well as in clinical development which show osteoanabolic effects in animal models akin to the critical size defect (CSD) model and in the ovariectomized rat. Moreover, PTH-1-37 has already been tested in female patients with marginal bone density (phase I study with hPTH-1-37). A better understanding of osteoanabolic substances could lead to development of a new medicine that induces and/or accelerates bone healing process.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dr. H. Schliephake

PD Dr. Dr. F.-J. Kramer

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. mult. W.G. Forssmann, Institut für Experimentelle Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Herbert Weich, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, BioProfile, 2005-2008

DFG Normalverfahren SCHL368/9-1, 2001-2003 und SCHL368/10-1, 2002-2004

3. Stammzellen aus regenerierenden Geweihknochen als Modellsystem für *in vitro*-Osteogenese und Remodeling – Untersuchungen zum Einfluss von lokalen und systemischen Faktoren auf Osteogenese und Knochenumbau

Der jährlich regenerierende Geweihknochen von Hirschen (Cerviden) wird von unserer Arbeitsgruppe als Modellsystem zum Studium der Knochenbildung und des Knochenumbaus benutzt. Bei unseren Untersuchungen an permanent kultivierten Geweihzellen (Langzeit-Kulturen) stellte sich heraus, dass Primärkulturen aus regenerierenden Geweihknochen ebenso wie deren 1. Passage über einen Zeitraum von mindestens 27 Monaten ohne sichtbare Anzeichen von Apoptose („programmierter Zelltod“) kultiviert werden können. Im Rahmen unseres Projektes ist es außerdem erstmals gelungen, aus primären Geweihzellkulturen eine Population multipotenter Zellen zu isolieren, die sich mit dem monoklonalen Stammzellmarker STRO-1 sowie dem Stammzellmarker CD133 markieren und isolieren lassen. Die Basis unserer Zellkultur-Experimente (in vitro-Untersuchungen) ist die Tatsache, dass die Stammzellen aus dem Geweihknochen auch in der Kulturschale eine außergewöhnliche Regenerationskapazität und ein großes morphogenetisches Potenzial zeigen. Neben einem extrem raschen Wachstum haben sie auch die Fähigkeit zur Bildung größerer Mengen an Faktoren für spezifische autokrine und parakrine Regulationsmechanismen. Durch die Analyse und Charakterisierung der Geweihzellkulturen werden wichtige Informationen zur Übertragung und Etablierung eines vergleichbaren Systems auf der Basis adulter humaner mesenchymaler Stammzellen erwartet. Mit den gewonnenen Informationen sollen bisher bekannte Grenzen der in vitro-Knochenherzeugung, wie die Apoptose der differenzierten Zellen und die fehlende Fähigkeit zur Bildung dreidimensionaler Strukturen, überwunden oder aufgehoben werden. Die erstmals gelungene Isolation von multipotenten Stammzellen (STRO-1+) aus dem regenerierenden Geweihknochen liefert Indizien dafür, dass auch in diesem Knochengewebe eine sog. „Stammzell-Nische“ existiert, die möglicherweise die Grundlage für die jährlich wiederkehrende, vollständige Regeneration des Geweihknochens liefert.

Unsere Experimente werden sowohl unter dem Aspekt der grundlagenwissenschaftlich orientierten als auch der anwendungsorientierten Forschung mit dem Ziel durchgeführt, die Versorgung von Patienten zu verbessern. Im Rahmen dieses Forschungsschwerpunktes werden von uns unter anderem die folgenden Themen bearbeitet:

- ▶ Morphologie sowie Physiologie des regenerierenden und des blanken Geweihknochens der Cerviden
- ▶ Hormonale Regulation der Osteogenese und des „bone remodeling“
- ▶ Isolierung von multipotenten Stammzellen aus primären Geweihzellkulturen
- ▶ Immunhistochemische Lokalisation von Stammzellen im Knochengewebe

- ▶ Immunocytochemische Lokalisation von Hormonen und verschiedenen hormonellen Faktoren
- ▶ Immunhistologische Lokalisation von Nervenfasern im Knochen
- ▶ Einfluss von Hormonen und Wachstumsfaktoren auf Cervidenzellkulturen
- ▶ Vergleichende Untersuchungen an Knochenzellkulturen verschiedener Spezies
- ▶ Molekularbiologische Untersuchungen zur Differenzierungsfähigkeit multipotenter Stammzellen
- ▶ Besiedelungsexperimente mit Cervidenzellen und biokompatiblen Werkstoffen

3. Stem Cells Derived from Regenerating Antler Bone as a Model System for *in vitro*-Osteogenesis and Remodelling – Investigations about the Influence of Local and Systemic Factors on Osteogenesis and Bone Remodelling

The annual regenerating antler of cervids is used as a model to study osteogenesis and bone remodelling. Our investigations on long-term cultivated antler cells have shown that primary antler cell cultures as well as their first passages can be kept alive for more than 27 months without visible signs of apoptosis (“programmed cell death”). Cells positive for the mesenchymal stem cell markers STRO-1 and CD 133 were, for the first time, detected in primary antler cell cultures and isolated for further investigations. Our cell culture experiments are based on the fact that the stem cells derived from cervid antlers exhibit extraordinary proliferation rates and have a high morphogenetic potential. They are also capable of developing large amounts of factors involved in specific mechanisms of autocrine and paracrine regulation. The first successful isolation of multipotent stem cells (STRO-1+) indicates an existence of a so-called “stem cell niche” also in antler bone, potentially serving as a basis for recurrent and complete antler bone regeneration. Our experiments deal with basic and clinical research with the aim of improving the medical treatment for patients.

Within the scope of our research, we examine the following topics:

- ▶ Morphology and physiology of the regenerating hard antler bone
- ▶ Hormonal regulation of osteogenesis and bone remodelling
- ▶ Isolation of multipotent stem cells derived from primary antler cell cultures
- ▶ Immunohistochemical localisation of stem cells in bone tissue
- ▶ Immunocytochemical localisation of hormones and different hormonal factors
- ▶ Immunohistological localisation of nerve fibres in the bone

- ▶ Influence of hormones and growth factors on cervid antler cell cultures
- ▶ Comparative investigations on bone cell cultures of different species
- ▶ Molecular biological investigations on the differentiation capacity of multipotent stem cells
- ▶ Colonisation of biocompatible materials by antler bone cells

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dipl.-Biol. Dr. rer. nat. Hans J. Rolf

Kooperationen | Cooperations

Prof. Ludek Bartos, Research Institute of Animal Production, Prag, Tschechische Republik

Prof. Dr. med. G. A. Bubenik, Department of Integrative Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Kanada

Prof. Dr. Horst Kierdorf, PD Dr. Uwe Kierdorf, Institut für Biologie und Chemie, Universität Hildesheim

Prof. Dr. Stefan Schütz, Institut für Forstzoologie und Waldschutz, Universität Göttingen

Dr. H. Wölfel, Institut für Wildbiologie und Jagdkunde, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Rolf HJ, Seymour N, Napp J, Schliephake H, Wiese KG (2006) Proliferation und Differenzierung von STRO-1+ Zellen aus regenerierenden Geweihknochen unter dem Einfluss verschiedener Kulturmedien. *OSTEOLOGIE*, Vol. 15 (Suppl. 1): 31-2.

Rolf HJ, Schliephake H. (2005) Experimente mit Stammzellen im Rahmen des „Tissue engineering“ – Möglichkeiten und Grenzen. *OSTEOLOGIE*, Vol. 14: 278.

Rolf HJ, Wiese KG, Merten H, Schliephake H (2005) In vitro - Strukturbiologie und fluoreszenzoptische Darstellung von Mineralisierungsprozessen in Langzeitkulturen von Knochenzellen aus proliferierenden Hirschgeweihen. *OSTEOLOGIE*, Vol. 14 (Suppl. 1): 32.

Kierdorf U, Kierdorf H, Schultz M, Rolf HJ (2004) Histological Structure of antlers in castrated male fallow deer (*Dama dama*). *ANATOMICAL RECORD Part A*, Vol. 281 A: 1352-62.

4. Klinische Genetik und genetische Epidemiologie der nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zählen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Menschen; sie können isoliert oder im Rahmen eines übergeordneten Syndroms auftreten. Die Ergebnisse zahlreicher früherer Studien deuten darauf hin, dass die isolierten Spalten eine so genannte multifaktorielle Entstehung haben, d. h. sowohl äußere (Umwelt-)Faktoren als auch (typischerweise mehrere) genetische Faktoren können an ihrer Entstehung beteiligt sein. Langfristiges Ziel des Projektes ist die Identifizierung genetischer Faktoren, die ursächlich an der Entstehung von nicht syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beteiligt sind. Hierzu werden in einem interdisziplinären Forschungsprojekt bundesweit Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und ihre Familienangehörigen besucht und aus einer Blutprobe die Erbsubstanz isoliert. Die Bedeutung von in früheren Untersuchungen bereits festgestellten Veränderungen der Erbsubstanz wird für den mitteleuropäischen Raum überprüft und gleichzeitig auch nach neuen bislang unbekannt Genen mit Relevanz für die Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gesucht. Kenntnisse der genetischen Grundlagen der Spaltfehlbildung

ermöglichen zukünftig möglicherweise eine bessere Beratung von betroffenen Familien oder Patienten bei Kinderwunsch über das Wiederholungsrisiko und eventuell auch neue Strategien zur Prävention von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in der Frühschwangerschaft.

4. Clinical Molecular Genetics and Genetic Epidemiology of Non-syndromic Cleft Lip and Palate

Cleft lip and palate rank among the most frequent congenital malformations in humans; they can occur either isolated or in the context of a complex syndrome. The results of several earlier studies point on the fact that isolated orofacial clefts have a multifactorial etiology including both external (environmental) factors and (typically several) genetic factors. A long-term goal of the project is the identification of genetic factors, which cause the emergence of non-syndromal cleft lip and palate. In an interdisciplinary research project, patients nationwide with cleft lip and palate and their relatives were visited and blood specimen were collected with the purpose of isolating their DNA. The impact of certain genetic mutations identified by earlier investigations is examined for the central European area; and at the same time a search for new unknown genes with relevance for the etiology of cleft lip and palate has been initiated. Fundamental genetic knowledge of the malformation may possibly allow a better future counselling for families or patients concerned. Also, better understanding would allow to develop new strategies for the prevention of cleft lip palate during early pregnancy.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Dr. F.-J. Kramer

Kooperationen | Cooperations

Dr. E. Mangold, Institut für Humangenetik, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Forschergruppe 423, 2004-2006

5. Genexpressionsanalyse von Mundhöhlenkarzinomen

Ziel dieses Projekts ist es, ein Prognoseprofil bei Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut zu erstellen. Dieses Prognoseprofil wird anhand genetischer Marker auf Ebene der mRNA erstellt.

Das Projekt wird in zwei Teilphasen durchgeführt: In der ersten Phase werden retrospektiv Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht, von welchen aus dem klinischen Verlauf bekannt ist, ob sie innerhalb von drei Jahren nach Diagnosestellung ein Rezidiv erlitten oder nicht. In dieser Population wird mittels cDNA-Microarray- und Real-time-PCR-Untersuchung die differenzielle Genexpression von Karzinombiopsien im intraindividuellen Vergleich mit gesunder Schleimhaut untersucht. Ziel des derzeit laufenden Teilprojektes ist die

Identifizierung von Genexpressionsmustern, die mit dem klinischen Verlauf korrelieren. Anhand des damit bekannten prognoserelevanten Genexpressionsprofils wird in einer zweiten Projektphase untersucht, inwiefern beim einzelnen Patienten im zweiten Teilprojekt aus der differentiellen Genexpression auf mRNA-Ebene der spätere klinische Verlauf vorhergesagt werden kann. Auch hier werden die Methoden der cDNA-Microarray- und der real-time-PCR-Untersuchung verwendet. Die Identifizierung eines prognostisch zu nutzenden Genexpressionsprofils dient der Verbesserung der individuellen multimodalen Therapie von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. Sollte der Patient nach der Analyse der intraoperativ gewonnenen Gewebeproben in eine Hoch-Risiko-Gruppe eingeordnet werden, müssen adjuvante Therapiestrategien und modifizierte Nachsorgekonzepte in Erwägung gezogen werden. Demgegenüber könnte auf den Einsatz von den Patienten unnötig belastender Behandlungen verzichtet werden, wenn sich aus dem individuellen Genexpressionsprofil eine gute Überlebensprognose ableiten lässt.

5. Gene Expression Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma

A major goal of this project is it to provide a prognosis profile for patients with a histologically proven oral squamous cell carcinoma. This prognosis profile is provided on the basis of genetic markers on mRNA-level. The project has been carried out in two subphases: In the first phase patients with oral squamous cell carcinoma are examined and their clinical course observed. In this population group, the differential gene expression will be compared intra individually with non-affected oral mucosa by means of cDNA microarray and real time PCR investigation. A goal of the subproject is the identification of gene expression samples, which correlate with the clinical process. On this basis, the prognosis-relevant gene expression profile will be examined in respect to individual mRNA process level. The methods of the cDNA Microarray and the real time PCR investigation are also used. The identification of a gene expression profile which can be used prospectively may improve the individual multimodal therapy strategies of patients with oral cancer.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Dr. F.-J. Kramer
Dr. Dr. R. M. Gruber

Kooperationen | Cooperations

Dr. R. Hitt, Abteilung Biochemie II, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Dipl. Bioinf. L. Opitz, Abteilung Entwicklungsbiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Anhang | Appendix

Habilitationen

Ludwig A, Sonomorphologische Veränderungen der Kaumuskulatur nach Skelett verlagernden Operationen des Gesichtsschädels. Habilitation Universität Göttingen 2005.

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

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

Arnold J, Dr. med. dent., Computertomographisch gestützte Volumen- und Dichtebestimmung nach der Sinusbodenaugmentation mit rh-GDF-5-beschichtetem Beta-Trikalziumphosphat. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Fenge S, Dr. med., Sonografiegestützte Therapie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle an der Universitätsklinik Göttingen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Fialka F, Dr. med., Die Bedeutung transsarkolemmaler Ionentransporte für die verzögerte Phase der positiven Inotropie nach Vorlaststeigerung von Kaninchen- und Menschenmyokard. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Hellkuhl C, Dr. med. dent., Vergleich zweier histomorphometrischer Verfahren zur Evaluation der Augmentatzusammensetzung nach experimenteller Sinusbodenelevation. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Awondzoko Fouellefack G, Dr. med. dent., Vergleichende Untersuchungen zum Verschluss der Lippe bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Fricke M, Dr. med., Eine Lichtmikroskopische Untersuchung zum Auftreten der Extrazellulärmatrixkomponente Fibrillin-1 in Haut und Muskelfaszie sowie im Narbengewebe von Patienten mit rezidivierenden postoperativen Narbenhernien. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Kranz S, Dr. med. dent., Behandlungsergebnisse nach konservativer frühfunktioneller Extensionstherapie einseitiger Gelenkfortsatzfrakturen unter Berücksichtigung eines zusätzlich applizierten Hypomochliions. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Rottwinkel N, Dr. med. dent., Die Keratozyste unter den Kieferzysten: Grundlagen, Diagnoseprobleme und Erfolgsaussichten für verschiedene Therapiekonzepte. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Sultana K, Dr. med. dent., Früh- und Spätergebnisse nach konservativer frühfunktioneller Extensionstherapie bilateraler Kiefergelenkfortsatzfrakturen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Dittmann E, Dr. med. dent., Der Chirurg Erich Lexer (1867 - 1937) - Untersuchungen zu seiner Person, seiner Wirkung und seinem Nachruhm. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Khandanpour D, Dr. med. dent., Behandlungsergebnisse kranio-fazialer Basalzellkarzinome der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Göttingen (1990-2000). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Kirchhoff L, Dr. med. dent., Therapeutische Modalitäten und klinische Ergebnisse orofazialer vaskulärer Tumoren (Hämangiome) und vaskulärer Malformationen (Lymphangiome) - Eine retrospektive Untersuchung (1980-2000) aus dem Patientengut der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirur. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Voltmann J, Dr. med. dent., Expressions- und Mutationsanalyse von Rad9, GADD153, p63, Ku70 und Ku80 und deren Einfluss auf Tumorprogression und Epidemiologie bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Weimershaus C, Dr. med. dent., Histologische Beurteilung des Osseointegrationsverhaltens eines neuen extraoralen epithetischen Implantatsystems. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Holweg A, Dr. med., Zum Stellenwert präoperativer Nasennebenhöhlen-Computertomogramme vor endonasaler Sinuschirurgie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Leutloff M, Dr. med. dent., Das biologische Verhalten von Gliasionomerzement nach fronto-orbitalem Advancement am Schädel des wachsenden Göttinger Miniaturschweines. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mahlke W, Dr. med. dent., Morphologische und morphometrische Untersuchungen an der Rattenlunge nach Langzeitexposition mit verschiedenen nicht toxischen und schwerlöslichen Stäuben. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mazurek M, Dr. med. dent., Nachblutungshäufigkeit bei oral antikoagulierten Patienten nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Berücksichtigung unterschiedlicher perioperativer Therapiemodalitäten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

27.-29.11.2003, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Implantologie e.V., Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake, Lokhalle Göttingen

19.-20.09.2003, European Masterclass in Oncologic Reconstructive Surgery, Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake, Göttingen

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards**PD Dr. Dr. F. J. Kramer**

Hans Pichler Preis der Österreichischen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 2005

Dr. Dr. R. Gruber

Tagungspreis der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie 2005

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees**Prof. Dr. Dr. H. Schliephake**

Chairman des Research Committee der International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (IAOMS) 2004-2005

Mitglied des Executive Committee der IAOMS seit 2005

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Implantologie (DGI), seit 2004

Sprecher der Sektion Chirurgie in der VHZMK (Verein der Hochschullehrer der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde), seit Sept. 2004

Universitäre Gremien | University Boards**Prof. Dr. Dr. H. Schliephake**

Mitglied der Ethikkommission

Mitglied der erweiterten Gerätekommission

Mitglied der Forschungsförderungskommission

Mitglied im Beirat ZTE

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant**Dr. rer. nat. H. J. Rolf**

Gutachter für die Czech Grant Agency

Herausgebertätigkeit | Editorial Work**Prof. Dr. Dr. H. Schliephake**

Abstract-Editor des Int. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2003

Associate Editor des Int. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Editor der Section Research and Development des Int. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004

Editor der Section Reconstructive Surgery des Int. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2005

Mitglied im redaktionellen Beirat der Zeitschrift Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, seit 2002

Mitglied im redaktionellen Beirat der Deutschen Zahnärztlichen Zeitschrift, seit 2002

Schriftleitung der Zeitschrift Implantologie 2003

Internationale wissenschaftliche Kooperationen**International Scientific Cooperations**

Prof. Ludek Bartos, Research Institute of Animal Production, Prag, Tschechische Republik

Prof. Dr. med. G. A. Bubenik, Department of Integrative Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Kanada

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Boyan Vladimirov, Bulgarien, 2004 für 2 Monate