

## Biochemische Zellphysiologie (A135)

Leiter: Prof. Dr. Walter Pyerin

Wissenschaftliche Mitarbeiter

Dr. Karin Ackermann

Dr. Bernd Sorg

Doktoranden

Thomas Barz

Gaëlle Dubois (gem. m. Dr. R. Eils, Intelligente

Bioinformatiksysteme, DKFZ)

Sabine Eisenberger

Godehard Hoppe

Kerstin Knerr

Tanja Neidhart (3/03-)

Diplomanden

Frauke Focke

Techniker

Michael Emmenlauer

Andrea Waxmann

*Wir untersuchen Pathomechanismen proliferativer Prozesse in zwei miteinander verzahnten Schwerpunkten, zum einen den Proteinkinase-CK2-Komplex, einen lebenswichtigen Steuerungsmechanismus zellulärer Funktionen, zum anderen Tumor-assoziierte Knochenerkrankungen. Proteinkinase CK2 ist eine hoch konservierte Ser/Thr-Phosphotransferase bestehend aus zwei katalytischen (CK2 $\alpha$ ; CK2 $\alpha'$ ) und zwei regulatorischen (CK2 $\beta$ ) Untereinheiten. CK2 verhält sich janusköpfig: Einerseits lebenswichtig, kann CK2 andererseits Onkogencharakter entwickeln - Störungen von Aktivität oder Struktur ändern das Proliferationsverhalten von Zellen und in Modellsystemen wie Hefe oder Maus den Phänotyp. CK2 ist an einer großen Zahl zellulärer Prozesse beteiligt, die grösste Substratgruppe bilden transkriptionssteuernde Proteine. Es unser Ziel, Gene zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren, deren Expression von CK2 kontrolliert wird und die proliferationsrelevant sind. Untersucht werden die Transkriptome des Menschen sowie der Modellsysteme Maus und Hefe. Darüberhinaus wollen wir wissen, wie die Expression des Kontrolleurs CK2 selbst kontrolliert wird.*

*Der Knochen ist nach Leber und Lunge das am dritthäufigsten von der Filialisierung maligner Tumore betroffene Organsystem. Knochenmetastasen sind eine klinisch wie volkswirtschaftlich bedeutende Belastung. Das Wissen über die molekularen Hintergründe ihrer Entwicklung und die Pathogenese des begleitenden Knochenschmerzes sind lückenhaft und widersprüchlich. Wir analysieren Metastasen-verursachte Änderungen im Genexpressionsmuster von Knochengewebszellen und im Zellkultur-Modell den Cross-talk zwischen Tumorzellen und Knochenzellen mit dem Ziel, eine neue Basis für Diagnose- und Therapieansätze zu erarbeiten.*

### Proteinkinase CK2-Komplex im Kontext proliferativer Prozesse

W. Pyerin, K. Ackermann, T. Barz, G. Dubois, T. Neidhart

In Kooperation mit: O. Filhol, C. Cochet, INSERM Grenoble, Frankreich; C. V. C. Glover, University of Georgia, Athens, USA; J. DeRisi, University of California, San Francisco, USA; P. Lichter, R. Eils, DKFZ.

Gefördert von: HGF-Strategiefonds III.

### CK2-kontrollierte Genexpression

Ob eine Zelle den Weg der Proliferation, Differenzierung oder Apoptose einschlägt, entscheidet sich in der Zellzyklus-Anfangsphase und ist das Resultat spezifischer, einander bedingender, temporärer Programme der Expression und Repression von Genen. Bei gestörtem Proteinkinase-CK2-Komplex wird diese Entscheidungsphase nicht oder nicht korrekt durchlaufen und es werden unmittelbar-frühe Gene wie fos reprimiert [Pepperkok et al. 1994 J. Biol. Chem. 269, 6986-6991; Lorenz et al. 1999 FEBS Letters 448, 283-288]. CK2 ist also an der Realisierung von Genexpressionsprogrammen der Zellzyklus-Anfangsphase beteiligt. Wir haben daher mit Hilfe der DNA-Chip-Technologie, die die Expressionsprofile von hunderten und tausenden von Genen gleichzeitig und unter identischen Bedingungen zu erstellen erlaubt, analysiert, welche Gene CK2-abhängig exprimiert werden. Um ein umfassendes Bild zu bekommen, haben wir zunächst ein vollständig entschlüsseltes Genom untersucht, das der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, einem wichtigen Zellzyklus-Modell. Wenn wir die CK2-Gene (*CKA1*, *CKA2*; *CKB1*, *CKB2*) gezielt mutieren, finden wir eine Reihe von Genen in ihrer Expression erhöht oder erniedrigt. Insgesamt zeigen etwa 5-10% der 6200 Gene in der einen oder anderen Weise Abhängigkeit von CK2 [Ackermann, K. et al. 2001 Mol. Cell. Biochem. 227, 59-66]. Ein Grossteil dieser Gene kann zu Gruppen mit Promotor-Gemeinsamkeiten geordnet werden. Zwei davon, das Phosphat-Regulon (PHO) und das Flockungs-Regulon (FLO), haben wir bisher näher untersucht. Andere Gene besitzen solche Gemeinsamkeiten nicht, zeigen aber dennoch vergleichbares Expressionsverhalten. Das trifft in der Zellzyklus-Anfangsphase auf etwa ein Viertel der Zellzyklus-gene zu und weist der CK2 eine bisher nicht bekannte globale Rolle zu.

Das PHO-Regulon interessiert, weil die Versorgung mit Phosphat (P<sub>i</sub>) essentiell ist für das Leben aller Zellen und Organismen. Sein Fehlen löst Wachstums- und Teilungsstopp aus sowie die Produktion hoch affiner P<sub>i</sub>-Transporter und sezernierter Phosphatasen zur P<sub>i</sub>-Rekrutierung aus der Umgebung. Dieser PHO-Stoffwechselweg ist transkriptionsreguliert und umfasst etwa 30 Gene. Knockouts von CK2-Genen führt zu einer massiven Repression der Exekutiv-Gene und des Gens ihres gemeinsamen Transkriptionsaktivators (*PHO4*), bleibt aber ohne Wirkung auf die Gene des zentralen, zellzyklusorientierten PHO-Regulatorkomplexes, bestehend aus einer Cyclin-abhängigen Kinase (CDK), einem Cyclin, und einem CDK-Inhibitor. Das bedeutet, dass eine Störung der CK2 den Exekutivteil des PHO-Stoffwechselweges von seinem Kontrollteil abkoppelt: die Repression der Exekutivgene kann vom Regulatorkomplex nicht mehr aufgehoben werden (Abb. 1). Zusätzlich scheint CK2 auf der Proteinebene modulierend eingreifen zu können: Pho4

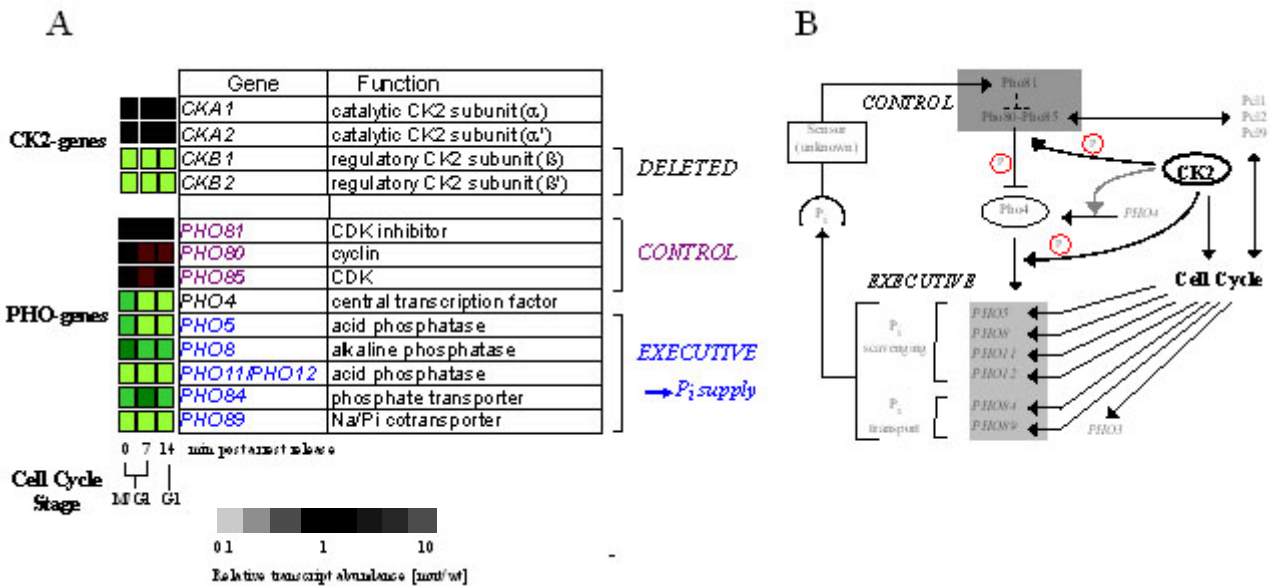


Abb. 1. Proteinkinase CK2 als Regulator des PHO-Stoffwechselweges. (A) Die Deletion von CK2-Genen reprimiert PHO-Exekutivgene und ihren zentralen Aktivator *PHO4*. DNA-Chip-Analyse der angegebenen Genexpressionen zu verschiedenen Zeiten der Zellzykluseintrittsphase. (B) Schematischer Überblick der Verknüpfung von PHO-Stoffwechselweg, Proteinkinase CK2 und Zellzyklus. Für Details siehe Text.

und Regulator komplex werden *in vitro* von CK2 phosphoryliert [1,2].

Das FLO-Regulon kontrolliert das Adhäsionsverhalten von Hefezellen und mehrere seiner Gene haben menschliche Orthologe. FLO-Gene müssen für eine ungestörte Proliferation der Zellen im reprimierten Zustand gehalten werden. Wenn wir CK2 genetisch stören, wird die Repression aufgehoben. Dies geht mit dem Expressionsanstieg eines zentralen FLO-Transkriptionsaktivators (*SSN5*) sowie einem Flocken der Zellen einher. Daraus kann geschlossen werden, dass CK2 eine essentielle Rolle spielt für die über Zell-Zell-Adhäsion vermittelte Proliferationssteuerung [3].

Um CK2-abhängig regulierte Gene der Zellzyklus-Anfangsphase zu erfassen, haben wir *S.cerevisiae* mit Hilfe von  $\alpha$ -Pheromon in der G0-Phase arretiert und die Expressionsprofile von Wildtyp- und CK2-Mutanten-Stämmen beim (Wieder)Eintritt in den Zellzyklus vergleichend bestimmt. Wir finden signifikante Expressionsänderungen von Genen aller Zellzyklusphasen, oft CK2-Untereinheiten- und CK2-Isoform-spezifisch. Neben den Genen mit Homologien in den Promoterregionen und gleichgerichteten, permanenten CK2-Abhängigkeiten wie den PHO-Genen (vgl. oben), finden sich vor allem temporär expressionsveränderte Gene, die solche Homologien nicht haben aber vergleichbar auf CK2-Mutationen reagieren sowie Gene, die zwar Homologien besitzen aber unterschiedlich auf CK2-Mutationen reagieren. Funktionell gehören diese Gene zu den Regulonen von Zellzykluseintritt, -progression und -austritt, und sie betreffen Komponenten des Spindelpolkörpers und der Zellzyklus kontroll-Maschinerie samt assoziierter Stoffwechselwege, vor allem aber Gene, die an Chromatin-Remodeling und -Modifikation beteiligt sind, einschliesslich Chromatin-Assembly, -Silencing und -Antisilencing, der Histonacetylierung und -deacetylierung (Abb. 2). Interessanterweise sind verschiedene der kodierten Proteine auch nachgewiesene CK2-Substrate. Das Ergebnis ordnet der CK2 eine bisher nicht bekannte globale Rolle zu: Beteiligung an der

Kontrolle des transkriptionsverknüpften Chromatin-Remodelings [2,4,5].

Cell cycle phase	Gene	Gene product
G1	CAC2	p60 subunit of chromatin assembly factor I
	ESC4	Establishes silent chromatin
	ASF1	Anti-silencing protein
S	SWI1	Chromatin remodeling zinc-finger transcription factor
	TEL2	Telomere binding protein
S/G2	HOS3	Histone deacetylase
	CSE4	Similar to histone H3 and to centromere protein CENP-A
G2/M	SRI1	Swi/SNF and RSC interacting protein 1
	AHC1	Component of Ada histone acetyltransferase complex
	MCM6	ATP-dependent DNA helicase
M/G1	HST4	Histone deacetylase

Abb. 2. Bei Zellzyklus-Eintritt gestörte CK2-Gene ändern die Expression von Genen, die Faktoren von Chromatin-Remodeling und -Modifikation kodieren und die zu verschiedenen Zellzyklusphasen gehören. Für Details siehe Text.

Unsere Daten weisen ferner aus, dass die CK2-Isoformen  $\alpha$  und  $\alpha'$  funktionell unterschiedliche Rollen spielen können, und dass der Untereinheit  $\beta$  nicht immer dieselbe Bedeutung zukommt. Während die Repression der FLO-Gene vom Kinaseaktivitätsniveau abhängt und nicht welche Isoform sie erzeugt oder ob CK2 $\beta$  zugegen ist, ist die Expressionskontrolle der PHO-Gene deutlich Isoform-spezifisch und stark CK2 $\beta$ -abhängig. Solche Differenzen finden sich auch bei der Chromatin-verknüpften Expressionskontrolle [1-5]. In welcher Form CK2 auch immer eingreift, sie scheint stets derselben zellphysiologischen Funktion zu dienen, der eines Überlebensfaktors (vgl. auch Ahmed et al. 2002 Trends in Cell Biology 12, 226-230).

Hefe ist nicht nur als zelluläres Modell interessant. Vielmehr können Hefezellen auch als „biologische Retorte“ vorteilhaft sein, etwa für mechanistische Studien der Expression menschlicher Gene unter *in vivo*-Bedingungen im 1H-System (one hybrid system). Wir haben damit beispielsweise die Frage beantworten können, ob der zu beobachtende stimulierende Effekt von CK2 $\alpha$  auf die Expression des

menschlichen Aromatase-Gens direkt oder indirekt ausgeübt wird [Ackermann and Pyerin 1999 Mol. Cell. Biochem. 191, 129-134]. Die neue Generation von 1H-Systemen verwendet eine Variante des grün-fluoreszierenden Proteins (GFP) als Reporter anstatt *HIS3/lacZ*. Das ist zeit- und arbeitssparend. Weil dieser Alternative das Manko einer fehlenden positiven Bezugsgröße hatte, haben wir ein Kontrollvektor-Konstrukt neu entworfen und erfolgreich experimentell umgesetzt, sodass nun genaue DNA-Protein-Interaktionsstudien im GFP-1H-System möglich sind [6,7].

**Die Kontrolle des Kontrolleurs: Die CK2-Gene des Menschen und ihre Transkriptionsregulation.**

Das menschliche Genom besitzt vier CK2-Gene, zwei kodieren  $\alpha$  und je eines  $\alpha'$  und  $\beta$  [Pyerin et al. 1996 in: Protein phosphorylation, F. Marks ed, VCH Weinheim, 117-147]. Wir konnten alle CK2-Gene isolieren, ihre Strukturen entschlüsseln und erfolgreich umfassende vergleichende Promotorstudien durchführen. Während sich eines der beiden CK2 $\alpha$ -Gene als ein prozessiertes, nichttranslatiertes Pseudogen herausstellte, sind die drei anderen Gene aktiv. Interessanterweise zeigen unsere Studien, dass die aktiven Gene Gemeinsamkeiten in ihren Promotoren aufweisen, die für eine koordinierte Regulation in Frage kommen. Die auffälligsten Gemeinsamkeiten sind ein Ets1-Doppelmotiv in den transkriptions-aktivsten Abschnitten der Promotoren (CK2 $\alpha$ -Gen: Region -9 bis 46; CK2 $\alpha'$ -Gen: Region -396 bis -129; CK2 $\beta$ -Gen: Region -42 bis 14) begleitet von Ansammlungen von Sp1-Bindeelementen. Die Transkriptionsaktivierung benötigt die Interaktion von Ets1 und Sp1. Mindestens Sp1 wird von CK2-Holoenzym, nicht jedoch

von CK2 $\alpha$  oder CK2 $\alpha'$  allein, phosphoryliert und dadurch seine Affinität zu DNA vermindert [Pyerin and Ackermann 2001 Mol. Cell. Biochem. 227,45-57]. Das bedeutet, dass eine zunehmende Holoenzymmenge die Expression der CK2-Gene zunehmend vermindert. Daraus haben wir die Hypothese abgeleitet, dass die Expression der CK2-Gene koordiniert erfolgt und einer negativen Rückkoppelung unterliegt: Die aktivierten Gene führen zu CK2-mRNAs, die in die entsprechenden CK2-Untereinheiten translatiert werden und zu tetramerem CK2-Holoenzym komplexieren. Das Holoenzym, nicht hingegen katalytische Untereinheiten alleine, kann dann Sp1 (und Ets1?) phosphorylieren und so die Transkription der CK2-Gene allmählich abschalten (Abb. 3). Eine solcher Kontrolltyp zielt auf Konstanthaltung der CK2-Verfügbarkeit. Tatsächlich finden wir stets gleiche CK2-Untereinheiten-Verhältnisse unabhängig davon, in welchem Stadium von Proliferation oder Differenzierung sich Zellen gerade befinden [5,8,9].

**Tumor-assoziierte Knochenerkrankungen**

K. Ackermann, S. Eisenberger, G. Hoppe, K. Knerr, B. Sorg, W. Pyerin

In Kooperation mit: Ch. Kasperk, G. Nöldge, P.J. Meeder, H.J. Bardenheuer, S. Kaul, Universitätsklinik Heidelberg; B. Korn, RessourcenZentrum Heidelberg; W. Weinig, J. Tuckermann, DKFZ; N. Schütze, Universitätsklinik Würzburg; J. Schmidt, GSF München.

Gefördert von: Tumorzentrum Heidelberg-Mannheim.

**Cross-talk zwischen Knochen- und Tumorzellen**

Der Knochen ist u.a. bevorzugtes Ziel der Absiedelungen von Tumoren der Prostata, und Knochenmetastasen sind Haupt-Todesursache bei Prostatakrebs. Abgesiedelte Tumorzellen, die erfolgreich ihren Weg in den Knochenmarkraum gefunden haben, lagern sich an die inneren Knochen-Oberflächen an, die von Osteoblasten ausgekleidet sind. Dadurch kommt es zum Cross-talk zwischen Tumorzellen und Osteoblasten. Dieser kann das Verhalten der Tumorzellen massiv verändern mit der Folge, dass beispielsweise herkömmliche Chemotherapeutika ohne Wirkung auf Metastasen bleiben - eine der leidvollen klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Prostatakrebs-Patienten. Als Grund dafür werden Änderungen in der Expression von Genen vermutet, insbesondere solche, die in der Zellzyklus-Anfangsphase Schlüsselrollen spielen [Pinski et al. 2001 Cancer Res. 61, 6372-6376]. Davon haben wir die Arbeitshypothese abgeleitet, dass sich der Effekt des Cross-talks zwischen Tumorzellen and Osteoblasten in den Genexpressionsmustern abbilden sollte und dass damit konkrete Hinweise zu Eigenschaftsänderungen der Zellen erkannt und dann näherer Untersuchung zugeführt werden können.

Zur Prüfung der Hypothese haben wir ein Zellkultur-Metastasierungsmodell etabliert und Genexpressionsprofile mit Hilfe von DNA-Chip-Technologie und quantitativer RT-PCR ermittelt. Tatsächlich finden wir, dass der Cross-talk in beiden, Osteoblasten wie Prostatakarzinomzellen, Änderungen in der Expression von Genen auslöst. Sie betreffen in den Tumorzellen insbesondere drei Regulone, das Proliferationsregulon, das Adhäsionsregulon und das Knochenzell-Differenzierungsregulon. Gene, die Komponenten der Zellzyklus-Kontrollmaschinerie und mit ihr verknüpfte Stoffwechselwege kodieren werden überwiegend reprimiert, beispielsweise Cyclin-Gene oder das Proliferationsmarker-Gen *pcna*, was zu einem Stop der Zellproliferation führt und erklärt, warum die gegen proliferierende Zellen gerichteten Chemotherapeutika bei Prostata-

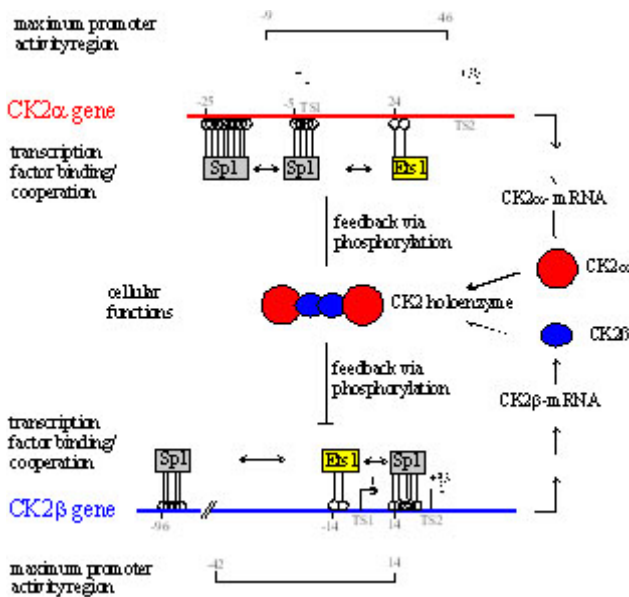


Abb. 3. Hypothese einer Transkriptionskoordination der menschlichen Proteinkinase-CK2-Gene. Die Promotoren der Gene, die für die katalytische Untereinheit CK2 $\alpha$  und die regulatorische Untereinheit CK2 $\beta$  kodieren, enthalten in den transkriptionsaktivsten Abschnitten (Regionen -9 bis 46 und -42 bis 14) dasselbe Ets1-Bindeelement (gelb; Doppelmotiv) und Ansammlungen benachbarter Sp1-Bindeelemente (grau). Die Transkriptionsaktivierung benötigt Ets1-Sp1-Interaktion. Generierte CK2 $\alpha$ - und CK2 $\beta$ -mRNAs werden in die entsprechenden CK2-Untereinheiten translatiert (CK2 $\alpha$ , rot ausgefüllter Kreis; CK2 $\beta$ , blau ausgefülltes Oval) und diese komplexieren zu tetramerem CK2-Holoenzym. Das Holoenzym, nicht hingegen katalytische Untereinheit alleine, kann Sp1 (und Ets1?) phosphorylieren und so allmählich die Transkription beider Gene abschalten (negative Rückkopplung).

metastasen versagen. Gene, die Komponenten zellulärer Verankerungen kodieren, werden hingegen überwiegend erhöht, beispielsweise Cadherin-, Desmocollin- oder Plakophilin-Gene. Gleichzeitig werden Änderungen in den Adhäsionseigenschaften der Tumorzellen erkennbar: Ihre Haftung auf Matrixprotein-beschichteten Oberflächen ändert sich deutlich. Gene schliesslich, die typischerweise in Knochenzellen exprimiert werden, werden auch in den Prostatakarzinomzellen zur Expression gebracht, beispielsweise die Gene für alkalische Phosphatase, Osteonektin oder Osteopontin. Die Tumorzellen zeigen also Osteomimikry, nehmen damit partiell Knochenzeleigenschaften an und gewinnen damit vermutlich Überlebensvorteile. Fazit ist, dass Knochenzellen selbst Änderungen in Prostatakarzinomzellen auslösen, die zur Kolonisierung des Knochens beitragen [10].

### Metastasen-verursachte Osteoporose

Wie das Metstasierungsmodell zeigt, werden nicht nur Tumorzellen von Osteoblasten im Genexpressionsprofil beeinflusst. Viel mehr werden auch Osteoblasten von Tumorzellen zu Expressionsänderungen veranlasst. Wir gehen daher davon aus, dass auch *in vivo* Knochenzellen durch Metastasen in ihrem Genexpressionsverhalten verändert werden, und dass dies nicht auf Osteoblasten beschränkt ist, sondern auch für Osteozyten, den knochengewebsbildenden Differenzierungsformen der Osteoblasten gilt. Unsere Arbeitshypothese ist daher, dass der von Metastasen ausgehende Expressions-Änderungsdruck auf Osteozyten das Knochengewebe insgesamt verändern kann und so die Entstehung und Aufrechterhaltung von Krankheitsbildern wie der Osteoporose fördert oder gar verursacht, und dass Genexpressionsanalysen Hinweise auf die mechanistischen Hintergründe geben können. In enger Kooperation mit Klinikern analysieren wir die Genexpressionsmuster von Osteocystenverbänden, die wir mit Hilfe Laser-gestützter Mikrodisektion aus Osteoporose-Proben gewinnen. Dabei ist wegen extremer Härte und Widerstandsfähigkeit des Knochengewebes nicht nur die Mikrodisektion ein höchst schwieriges Unterfangen, auch das Schneiden schockgefrorenen Knochengewebes im Mikrotom und das Aufziehen auf Objektträger ist mit erheblichen Problemen verbunden. Problemverschärfend kommt hinzu, dass Osteozyten weiträumig verteilt und die RNA-Ausbeuten gering sind. Es ist uns nach langwieriger methodischer Pionierarbeit geglückt, gangbare Wege zu finden [12,13].

Neben der Suche nach krankheitsverknüpften Genen, interessieren wir uns für die Regulationsmechanismen einzelner Gene, deren Bedeutung für Krebs und Osteoporose bekannt sind, beispielsweise das Aromatase-Gen, das das Schlüsselenzym der Östrogen-Biosynthese kodiert. Das Gen steht unter Multi-Promotor-Kontrolle und bietet potentielle, therapeutisch interessante Möglichkeiten gewebespezifischer Expressionsmodulation. Um dies auszuloten, haben wir die Promotorverwendung in verschiedenen Knochen-Arealen und -Typen analysiert sowie in primären und permanenten Knochenzell-Kulturen, und haben sie mit der Promoterverwendung in verschiedenen Mammakarzinomgeweben und -Zellkulturen verglichen. Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur finden wir wechselnde und sich breit überlappende Promotor-Verwendungen in den beiden Geweben [14].

Publikationen (\* = externer Koautor)

- [1] Barz, T., Ackermann, K., Pyerin, W. (2003): Perturbation of protein kinase CK2 uncouples executive part of phosphate maintenance pathway from cyclin-CDK control. *FEBS Letters* 537, 210-214
- [2] Barz, T. (2003): Proteinkinase-CK2-regulierte Genexpression beim Eintritt in den Zellzyklus. Dissertation, Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie
- [3] Ackermann, K., \*Glover C.V.C., \*DeRisi, J., Pyerin, W. (2003): Genome-wide transcript profiling of deletion mutants demonstrates protein kinase CK2-control of flocculation-linked gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*.
- [4] Barz, T., Ackermann, K., Dubois, G., Eils, R., Pyerin, W. (2003): Genome-wide expression screens indicate a global role for protein kinase CK2 in chromatin remodeling. *J. Cell Science* 116, 1563-1577
- [5] Pyerin, W., Ackermann, K. (2003): The genes encoding human protein kinase CK2 and their functional links. *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 74, 239-273
- [6] Barz, T., Ackermann, K., Pyerin, W. (2002): A positive control for the green fluorescent protein-based one-hybrid system. *Analyt. Biochem.* 304, 117-121
- [7] Barz, T., Ackermann, K., Pyerin, W. (2002): A positive control for the green fluorescent protein-based one-hybrid system. License contract L-2392 DKFZ/MoBiTec 10/02
- [8] Gerber, J. (2002): Humanes CK2 $\alpha$ -Gen (*CSNK2A2*): Struktur-aufklärung und Promotor-Identifizierung. Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie
- [9] Neidhart, T. (2003): Promotoranalyse menschlicher Proteinkinase-CK2-Gene. Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie
- [10] Knerr, K., Ackermann, K., Pyerin, W. (2003): Bone metastasis: Osteoblasts affect growth and adhesion regulons in prostate tumor cells and provoke osteomimicry. *Int. J. Cancer*, in Revision
- [12] Eisenberger, S. (2002): Gewebsabhängige Transkription von Proteinkinase CK2 und Mikrodisektions-basierte Genexpressionsanalyse. Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, Fachbereich Biologie
- [13] Eisenberger, S., Hoppe, G., Ackermann, K., \*Voggenreiter, G., \*Kasperk, C., Pyerin, W.: High quality RNA preparation for osteocyte expression array analysis in microdissections of native human bone tissue. Submitted
- [14] Hoppe, G., Ackermann, K., \*Kasperk, C., \*Kaul, S., Pyerin, W.: Tissue-specific therapeutic targeting: Promoter usage of the human aromatase gene (*CYP19*) in bone and breast tumors. Submitted