

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung)

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529100
Fax: +49 9131 8526341
www.em1.molmed.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Thomas Brabletz

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Thomas Brabletz
Tel.: +49 9131 8529104
Fax: +49 9131 8526341
thomas.brabletz@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Zelluläre Plastizität: eine Triebkraft der Tumordiversion und anderer Krankheitsprozesse
- Die Rolle von Fibulin-4 in der Mechanostabilität des muskuloskeletalen Bindegewebes
- Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I ist im NFZ angesiedelt und gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II für die Verwaltung und Organisation des Zentrums verantwortlich. Am Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I waren in den Jahren 2013 - 2014 im Durchschnitt sieben wissenschaftliche und technische Beschäftigte an Forschung und Lehre beteiligt, davon drei über Drittmittel finanziert. Der Lehrstuhl wurde am 01.04.2011 mit Prof. Dr. D.N. Müller neu besetzt; seit dessen Ausscheiden am 30.09.2012 wurde der Lehrstuhl von Prof. Dr. J. Behrens bis zum 30.04.2014 kommissarisch geleitet. Am 01.05.2014 wurde der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I mit Prof. Dr. T. Brabletz neu besetzt. Bis Ende 2014 ist die Zahl der Mitarbeiter am Lehrstuhl auf acht angestiegen. Zusätzlich leitet Prof. Dr. K. von der Mark (i.R.) weiterhin eine Drittmittel-finanzierte Arbeitsgruppe und übernimmt Lehraufgaben für das Fach Molekulare Medizin. Das Ziel des Lehrstuhles ist es, molekulare Mechanismen der Pathogenese von Krebserkrankungen zu untersuchen, um dadurch neue Wege für die Diagnose, Prognosestellung und Therapie aufzuzeigen.

Forschung

Zelluläre Plastizität: eine Triebkraft der Tumordiversion und anderer Krankheitsprozesse

Projektleiter: Dr. M. Stemmler, Dr. S. Brabletz, Prof. Dr. T. Brabletz

Unser Forschungskonzept basiert auf klinisch relevanten Fragestellungen, insbesondere auf den wichtigsten Problemen der heutigen Krebsmedizin. Dazu zählen die Entwicklung einer Therapie-Resistenz, z. B. gegen etablierte Chemotherapeutika bei hämatologischen und soliden Neoplasien, sowie die Metastasierung solider Tumore. Dementsprechend sind die Überwindung der Radio-Chemoresistenz sowie die Entwicklung neuer, gezielter Therapien sowohl gegen Tumor-Diversion und Metastasierung die zentralen Herausforderungen der translationalen Krebsforschung, denen wir uns stellen. Wir konnten zeigen, dass die besondere Fähigkeit von Krebszellen, sich an unterschiedlichste Bedingungen und Anforderungen anzupassen, einen wesentliche Triebkraft der Progression bis zu einer Therapie-resistenten, metastatischen Erkrankung ist. Diese Fähigkeit wird als aberrante, zelluläre Plastizität bezeichnet. Dieser zellulären Plastizität liegt ein von uns identifizierter molekularer Motor – der ZEB1/miR-200 Feedback-Loop – zugrunde. Zunehmend wird deutlich, dass erhöhte zelluläre Plastizität, z. B. getrieben vom ZEB1/miR-200 Feedback-Loop, auch in anderen Krankheitsprozessen eine Rolle spielt. Dazu gehören z. B. Organfibrosen (Niere, Leber, Lunge), Entzündungsprozesse und wahrscheinlich auch die Arteriosklerose. Neben dem eigentlichen Forschungsthema „Krebs“ sind daher in Kooperationen auch diese Erkrankungen in das Forschungskonzept einbezogen.

Ziele der wissenschaftlichen Arbeit sind:

1. die Erforschung grundlegender molekularer Mechanismen der Entstehung, Invasion und Metastasierung solider Tumore;
2. darauf aufbauend, die Einbeziehung klinisch relevanter Fragestellungen mit dem Ziel einer verbesserten Prognostik und der Entwicklung neuer therapeutischer Optionen zur Verhinderung von Metastasierung und Überwindung einer Therapieresistenz;
3. die Erforschung der von uns identifizierten Pathomechanismen in anderen Erkrankungen, wie z. B. Organfibrosen, Entzündungsprozessen und Arteriosklerose.

Die Rolle von Fibulin-4 in der Mechanostabilität des muskuloskeletalen Bindegewebes

Projektleiter: Dr. T. Sasaki, Prof. Dr. K. von der Mark

Fibulin-4, ein extrazelluläres Matrixmolekül, ist – neben Elastin und Fibrillin – essentiell für Aufbau und Funktion von elastischen Fasern im muskuloskeletalen, kardiovaskulären und pul-

monalen Bindegewebe. Patienten mit rezessiven Mutationen im Fibulin-4 zeigen neben Aneurismen und Cutis laxa auch skeletale Dysfunktionen und Wachstumsstörungen. Das Ziel dieses DFG-Projektes ist es, die Struktur-Funktionsbeziehungen der Fibulin-4 Mutationen aufzuklären. Mit Hilfe von rekombinant hergestellten Proteinen wurde die Einfluss der Mutationen auf Sekretion, extrazelluläre Assemblierung, Protease-Sensibilität und die Interaktion mit extrazellulären Komponenten des elastischen Bindegewebes, wie Elastin, Fibrillin, Lysyloxidasen und Latent TGF β -Binding Protein (LTBPS), untersucht. Weiterhin wurden wichtige Informationen über die Rolle von Fibulin-4 durch morphologische, histologische und biochemische Untersuchungen einer Fibulin-4 defizienten Maus erhalten, die Arachnodaktylie-ähnliche Gelenkkontrakturen aufweist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Fibulin-4 Defizienz die Struktur, Stärke und Quervernetzung von Kollagenfibrillen in Sehnen und Knochen stark beeinträchtigt; dies ist wahrscheinlich der Hauptgrund für die beschriebenen Bindegewebsschwächen der Patienten mit Fibulin-4 Mutationen.

Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Projektleiter: Prof. Dr. K. von der Mark

Während der Entwicklung des Vertebratenskeletts werden die transienten Knorpelmodelle der Röhrenknochen, Rippen und Wirbel in einem komplexen Prozess, genannt „enchondrale Ossifizierung“, durch Knochen ersetzt. Ein genauer, zeitlich und räumlich kontrollierter Ablauf dieses Prozesses durch Wachstumsfaktoren und Hormone ist Voraussetzung für ein reproduzierbares Skelettwachstum. Ähnliche Prozesse der Knorpel-Knochenumwandlung laufen auch während der Knochenfrakturheilung und der Entstehung von Osteophyten im arthrotischen Gelenk ab. Die Identifizierung der beteiligten Faktoren und die Aufklärung der molekularen Abläufe der Skelettentstehung bis hin zur enchondralen Ossifizierung ist daher essentiell nicht nur für das Verständnis der Regulation des Skelettwachstums und von Chondrodysplasien, sondern auch für die Entwicklung therapeutischer Ansätze von Frakturheilungen und Knochenregeneration. Die Aufklärung der Knorpel-Knochenumwandlung mit Hilfe transgener Mausmodelle, Zell- und Organkultursystemen und in vitro Techniken steht im Zentrum des von der DFG geförderten Forschungsprojektes. In der Arbeitsgruppe wurden verschiedene transgene Mausmodelle generiert, in denen

Matrixproteine, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren des hypertrophen Knorpels spezifisch unter einem Typ10 Kollagen Promoter überexprimiert oder deletiert werden können. Die Entwicklung einer BACCO110-spezifischen Cre-Deleter Maus (Prof. Dr. R. Kemler, Max-Planck-Institut Freiburg) ermöglichte die selektive Deletion des β -Catenin Gens in hypertrophen Chondrocyten der Wachstumszone. Mäusen mit dieser β -Catenin Defizienz fehlten fast vollständig die Knochentrabekel in der primären Spongiosa. Mit Hilfe von histologischen und molekularbiologischen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass dieser Phänotyp durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität aufgrund einer Aktivierung der RANKL Expression in β -Catenin defizienten hypertrophen Chondrocyten verursacht wird. Damit konnte zum ersten Mal die zentrale Funktion von hypertrophen Chondrocyten und β -Catenin in der Regulation der Knochentrabekelentwicklung gezeigt werden. Weitere Studien über die Mechanismen der Knorpel-Knochen Umwandlung ergaben den unerwarteten Befund, dass hypertrophe Chondrocyten am Ende der fötalen Wachstumsfuge entgegen der bisherigen Auffassung nicht vollständig durch Apoptose eliminiert werden, sondern in der Lage sind, zu Osteoblasten zu differenzieren. Dies wurde durch genetische Markierung von hypertrophen Chondrocyten mit Reporter genen und cytologische Analyse der entstehenden Knochenmarkszellen und Osteoblasten festgestellt. Dieser Befund stellt gängige Lehrmeinungen über die Differenzierungsmechanismen von Chondrocyten und Osteoblasten in Frage und wirft neue Aspekte zu unserem Verständnis der Plastizität des zellulären Phänotyps auf.

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner im Fach Zellbiologie. Das Lehrangebot umfasst Grundvorlesungen, Seminare, Praktika in Zell- und Molekularbiologie, Hauptvorlesungen, F1 und F2 Praktika und Literaturseminare für den Bereich „Molekulare Zellfunktionen“ sowie in Tumorbiologie und Entwicklungsbiologie. Der Unterricht wird auch von Studierenden der Humanmedizin sowie von Biologen in Anspruch genommen.

Ausgewählte Publikationen

Brabletz T, Lyden D, Steeg PS, Werb Z. Roadblocks to translational challenges on metastasis. *Nat Med* 2013, 19: 1104-9

Siebzehnrübl F, Silver DJ, Tugertimur B, Deleyrolle LP, Siebzehnrübl D, Sarkisian MR, Devers KG, Yachnis AT, Kupper MD, Neal D, Nabili NH, Kladde MP, Suslov O, Brabletz S, Brabletz T Reynolds BA, Steindler DA. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. *EMBO Mol Med* 2013, 5: 1196-212

Vannier C, Mock C, Brabletz T, Driever W. ZEB1 regulates E-Cadherin and Epcam expression to control cell behavior in early zebrafish development. *J Biol Chem* 2013, 288: 18643-59

Golovchenko S, Hattori T, Hartmann C, Gebhardt M, Gebhardt S, Hess A, Pausch F, Schlund B, von der Mark K. Deletion of beta catenin in hypertrophic growth plate chondrocytes impairs trabecular bone formation. *Bone* 2013, 55(1): 102-12

Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol* 2014, 16: 488-94

Zhou X, von der Mark K, Henry S, Norton W, Adams H, de Crombrughe B. Chondrocytes transdifferentiate into osteoblasts in endochondral bone during development, post-natal growth and fracture healing in mice. *PLoS Genet* 2014, 10(12): e1004820

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. G. Goodall, University of Adelaide: Australia

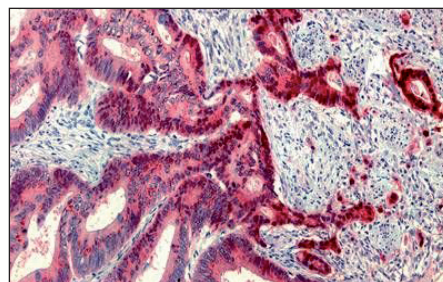
Prof. Dr. R. Fodde, Erasmus University, Rotterdam: The Netherlands

Prof. Dr. G. Berx, VIB and University of Ghent: Belgium

Prof. Dr. C. Hartmann, Institute of Molecular Pathology, IMP, Vienna: Austria

Prof. T. Hattori, Graduate School of Dentistry and Medicine, Okayama University, Okayama: Japan

Prof. B. de Crombrughe, MD, Anderson Cancer Center, Texas University, Houston: USA



Plastizität von Tumorzellen im Darmkrebs