

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung

Adresse

Fahrstr. 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524622
Fax: +49 9131 8524605
www.biochemie.med.fau.de/lie

Leiter

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie
Tel.: +49 9131 8524622
Fax: +49 9131 8524605
chi.lie@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese
- metabolische Kontrolle der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese
- Rolle der Autophagie in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese
- funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung

Struktur der Professur

Professur: 1
Beschäftigte: 7

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 2)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Neurone und Gliazellen bilden funktionelle Netzwerke, welche die strukturelle Grundlage für Lernen, Gedächtnis und Kognition bilden. Störungen der Bildung dieser Netzwerke, ihrer Aufrechterhaltung und ihrer Plastizität tragen wesentlich zur Entstehung von neuropädiatrischen Erkrankungen, wie geistiger Behinderung, und neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, bei. Ziel der Forschung ist das Verständnis der genetischen und zellbiologischen Mechanismen, die die Entwicklung und Homöostase neuronaler Netzwerke regulieren.

Transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese

Die Entdeckung der lebenslangen Bildung von Nervenzellen aus Stammzellen im Hippocampus

und Bulbus Olfactorius des adulten ZNS hat Anfang der 90er Jahre zu einem Paradigmenwechsel in der Neurobiologie geführt. Seither wurde gezeigt, dass die lebenslange Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus (adulte hippocampale Neurogenese) maßgeblich an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Zudem mehren sich die Hinweise, dass Fehlsteuerungen der adulten hippocampalen Neurogenese zur Entstehung kognitiver Störungen im Alter und zu neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen beitragen. Somit ist die Aufklärung der regulatorischen Mechanismen der adulten hippocampalen Neurogenese nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern auch von erheblichem Interesse für die klinische Neurobiologie. Stammzellen generieren funktionelle Nervenzellen durch eine Folge komplexer Entwicklungsschritte. Es wird angenommen, dass jedem Entwicklungsschritt ein spezifisches genetisches Programm zugrunde liegt, welches maßgeblich von Transkriptionsfaktoren gesteuert wird. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Wegner identifizierten wir erstmalig die SoxC Proteine SOX4 und SOX11 als transkriptionelle Regulatoren der neuronalen Schicksalsbestimmung adulter neuraler Stammzellen. Interessanterweise zeigen unsere neuesten Befunde, dass SOX11 wesentliche weitere Funktionen in der Nervenzellentwicklung erfüllt. Genetische, histologische und elektrophysiologische Analysen zeigten, dass SoxC Proteine das Überleben von unreifen Nervenzellen und den Zeitpunkt der funktionellen Integration von Nervenzellen steuern. Zudem konnten wir in einem kürzlich abgeschlossenen Projekt erstmalig post-translationale Modifikationen nachweisen, über die die entwicklungsbiologische Funktion von SOX11 gesteuert wird.

Förderung: DFG

Metabolische Kontrolle der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese

Im Gegensatz zu adulten neuronalen Stammzellen sind Nervenzellen postmitotische, morphologisch hochkomplexe Zellen, welche über energetisch aufwendige Prozesse mit ihrer Umgebung kommunizieren. Es ist daher anzunehmen, dass die Entwicklung von Nervenzellen aus Stammzellen von tiefgreifenden Veränderungen des zellulären Metabolismus begleitet wird. Tatsächlich zeigen unsere kürzlich publizierten Arbeiten, dass die Aktivität spezifischer mitochondrialer Stoffwechselwege für definierte frühe Entwicklungsschritte in der Bildung von Nervenzellen erforderlich ist. Während Stammzellen von der mitochondrialen Atmungskette und oxidativen Phosphorylierung unabhängig sind, ist die Aktivität dieser Stoffwechselwege für die Bildung neuronal determi-

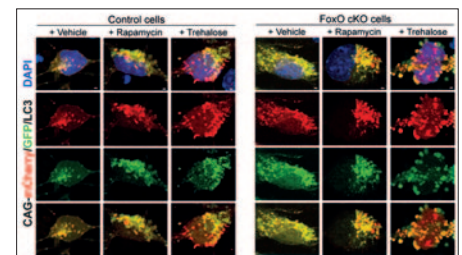
nierter Vorläuferzellen unabdingbar. Interessanterweise fanden wir in alternden Stammzellen und Nervenzellen morphologische und biochemische Hinweise auf mitochondriale Dysfunktion und konnten zudem zeigen, dass eine pharmakologische Stimulation des mitochondrialen Metabolismus in alten Mäusen zu einer signifikanten Steigerung der Entstehung von Nervenzellen führt. Somit weisen unsere Arbeiten darauf hin, dass eine mitochondriale Fehlfunktion zur verminderten Neubildung von Neuronen im Alter führt und dass eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion einen potentiellen Ansatz darstellt, die im Alter nachlassende Produktion von hippocampalen Nervenzellen zu stimulieren.

Förderung: IZKF Erlangen

Rolle der Autophagie in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese

Der Abbau und das Recycling von Zellbestandteilen sind wichtige Prozesse für die Funktion einer Zelle. Insbesondere somatische Stammzellen, die lebenslang ihre regenerativen Funktion erhalten müssen, sind von diesen Prozessen abhängig. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich nachweisen, dass die mit Langlebigkeit assoziierten FoxO-Transkriptionsfaktoren die Aktivität der Autophagie, einem der zellulären Hauptabbau- und -recyclingwege, steuert. Verlust der FoxO-Funktion ist nicht nur mit einer Verminderung der Autophagie Aktivität verbunden, sondern führt zu einem vorzeitigen Verlust von Stammzellen und der Störung der Integration von Nervenzellen in Nervenzellnetzwerke. In laufenden Arbeiten untersuchen wir, ob und wie eine Dysfunktion von FoxO-Faktoren Einfluss auf Alterungsphänomene in adulten Stammzellen und in der adulten Neurogenese nehmen. Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. J. Klucken (Molekular-Neurologische Abteilung) durchgeführt.

Förderung: IZKF Erlangen



Analyse mittels eines genetischen Reporters zeigt die Störung des autophagolysosomalen Fluxes in adulten neuronalen Stammzellen nach Deletion der FoxO Transkriptionsfaktoren

Kontrollzellen enthalten Autophagosomen (rotes und grünes Signal, gelbes Mischsignal) und Autophagolysosomen (nur rotes Signal). In den FoxO-defizienten Zellen finden sich nahezu keine Autophagolysosomen. Behandlung mit Rapamycin oder Trehalose erhöht den autophagolysosomalen Flux in FoxO-defizienten Zellen.

Funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung

Mutationen im Sox11 Gen wurden kürzlich als Ursache für eine Untergruppe einer mit mentaler Retardierung einhergehenden erblichen Erkrankung, dem Coffin-Siris Syndrom, identifiziert. Die proteomische Untersuchung des Interaktionsnetzwerks von SOX11 und die Analyse von SOX11 Zielgenen ergab, dass SOX11 mit Transkriptionsfaktoren interagiert und die Expression von Genen steuert, deren Mutation mit mentaler Retardierung in Zusammenhang gebracht wurden. In einem laufenden Projekt modellieren wir mit Hilfe humaner pluripotenter Stammzellen die Funktion von SOX11 in der Entwicklung des Zentralnervensystems. Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. B. Winner (Stammzellbiologische Abteilung) und Prof. Dr. A. Reis (Humangenetisches Institut) durchgeführt. Förderung: DFG

Lehre

Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre zusammen mit den Kliniken für Psychiatrie und Nuklearmedizin, dem Radiologischen Institut sowie der Molekular-Neurologischen Abteilung im Fach Molekulare Bildgebung, in dessen Rahmen Studierende des Masterstudiengangs Molekulare Medizin modernste molekulare bildgebende Verfahren in Theorie und Praxis vermittelt werden.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Beckervordersandforth R et al. Role of Mitochondrial Metabolism in the Control of Early Lineage Progression and Aging Phenotypes in Adult Hippocampal Neurogenesis. *Neuron*, 2017, 93: 560-576

Schaffner I, Minakaki G, Khan MA, Balta EA, Schlotzer-Schrehardt U, Schwarz TJ, Beckervordersandforth R, Winner B, Webb AE, DePinho RA, Paik J, Wurst W, Klucken J, Lie DC. FoxO Function Is Essential for Maintenance of Autophagic Flux and Neuronal Morphogenesis in Adult Neurogenesis. *Neuron*, 2018, 99: 1188-1203

Minakaki G et al. Autophagy inhibition promotes SNCA/alpha-synuclein release and transfer via extracellular vesicles with a hybrid autophagosome-exosome-like phenotype. *Autophagy*, 2018, 14: 98-119

Jung M, Haberle BM, Tschakowsky T, Wittmann MT, Balta EA, Stadler VC, Zweier C, Dorfler A, Gloeckner CJ, Lie DC. Analysis of the expression pattern of the schizophrenia-risk and intellectual disability gene TCF4 in the developing and

adult brain suggests a role in development and plasticity of cortical and hippocampal neurons. *Molecular Autism*, 2018, 9:20

Balta EA, Schaffner I, Wittmann MT, Sock E, von Zweydorf F, von Wittgenstein J, Steib K, Heim B, Kremmer E, Haberle BM, Ueffing M, Lie DC, Gloeckner CJ. Phosphorylation of the neurogenic transcription factor SOX11 on serine 133 modulates neuronal morphogenesis. *Scientific Reports*, 2018, 8 (1):16196

Balta EA, Wittmann MT, Jung M, Sock E, Haeberle BM, Heim B, von Zweydorf F, Heppt J, von Wittgenstein J, Gloeckner CJ, Lie DC. Phosphorylation Modulates the Subcellular Localization of SOX11. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018, 11:211

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Jessberger, University of Zurich, Zürich: Schweiz

Prof. H. Song, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Pittsburgh: USA

Dr. A. Schinder, Instituto Leloir, Buenos Aires: Argentinien

Prof. N. Toni, University of Lausanne, Lausanne: Schweiz

Prof R. DePinho, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas: USA