

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524191
Fax: +49 9131 8522485
www.biochemie.med.fau.de/bosserhoff

Direktorin

Prof. Dr. rer. nat. Anja Katrin Bosserhoff

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. rer. nat. Anja Katrin Bosserhoff
Tel.: +49 9131 8524191
Fax: +49 9131 8522485
anja.bosserhoff@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms
- molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des hepatozellulären Karzinoms
- chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels
- molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut
- physiologische und pathologische Funktionen von alpha Synuclein
- Struktur und Funktion synaptischer Signal-komplexe im zentralen Nervensystem
- molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung
- Pathobiologie von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 3
Beschäftigte: 52
• Wissenschaftler: 34
(davon drittmittelfinanziert: 26)
• Promovierende: 17

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

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin forschen auf den Gebieten der Onkologie, der generellen Pathophysiologie und der Neurowissenschaften, um molekulargenetische, biochemische, zellbiologische und bioinformatische Grundlagen von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen auf-

zuklären. Interessensschwerpunkte stellen unter anderem die Aufklärung Rezeptor-vermittelter Signaltransduktion und Transkriptions-vermittelter Regulationsprozesse in Tumorzellen dar.

Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms

PI: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Prof. Dr. C. Hellerbrand, PD Dr. S. Kuphal, Dr. Dr. P. Dietrich, Dr. M. Kappelmann-Fenzl

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zeigt bei drastisch angestiegener Inzidenz eine unverändert hohe Mortalität. Das Melanom ist ein experimentell und klinisch relevanter Modelltumor, der sich durch schrittweise Progression, rasche metastatische Disseminierung und ausgeprägte Therapieresistenz auszeichnet. Zur Analyse der Melanomentstehung beschäftigen sich unsere Untersuchungen auch mit Melanozyten und deren embryonalen Vorläufern, den Melanoblasten.

Die Pathogenese der Erkrankung beruht auf einer Anhäufung spezifischer, genetischer und epigenetischer Veränderungen, die zur Deregulation der transkriptionellen Kontrolle und von Signalwegen in Melanozyten oder deren Vorläufern führen. Die besondere Malignität des Melanoms beruht auf einer spezifischen Kombination aus Zellzyklusautonomie, Differenzierungsdefekten, Apoptoseresistenz, deregulierter Interaktion mit Stroma- und Immunzellen sowie ausgeprägter Invasivität und Metastasierungsfähigkeit. Die Arbeitsgruppen beschäftigen sich in diesem Feld mit der grundlegenden Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen und decken dabei unterschiedliche Gebiete ab. Neben Proteinen der Zell-Matrix-Assoziation, Wachstumsfaktoren, Metaboliten und Signalwegen werden auch transkriptionelle Regulatoren und microRNAs untersucht. Zusätzlich zur Analyse der Funktion von micro-RNAs als entscheidende posttranskriptionelle Regulationselemente steht auch ihre Prozessierung und Charakterisierung im Melanom im Zentrum unserer aktuellen Forschung.

Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des hepatozellulären Karzinoms

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Dr. Dr. P. Dietrich, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff

Das hepatozelluläre Karzinom ist einer der häufigsten Tumoren weltweit. Häufig tritt es als Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose auf, zunehmend aber auch bei bereits weniger fortgeschrittener Leberschädigung in Folge von Leberverfettung. Derzeit gibt es nur sehr limitierte Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten kaum verbessern. Gegen pharmakologische Therapieansätze ist das hepatozelluläre Karzinom häufig resistent, oder es kommt meist schnell zur Resistenzentwicklung.

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls beschäftigen sich mit den molekularen Mechanismen, die zur Entstehung, Progression und Therapieresistenz beim hepatozellulären Karzinom führen.

Es konnten bereits wichtige Funktionen einzelner microRNAs sowie deren Wechselwirkungen mit therapeutisch beeinflussbaren Hauptsignalwegen von Krebszellen, wie dem RAS-RAF-ERK-Signalweg, aufgedeckt werden. Weiterhin wurde die durch Neuropeptide vermittelte Interaktion von Krebszellen mit ihrer Umgebung (z. B. Immunzellen, Entzündungsmediatoren, Bindegewebszellen und -faktoren) analysiert. Durch solche neuroimmunologische Wechselwirkungen könnte das Tumor-Mikromilieu und damit die Progression und Therapieresistenz maligner Lebererkrankungen entscheidend beeinflusst werden.

Chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels

PI: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. U. Rottensteiner-Brandl

Knorpel ist ein Gewebe, welches sich nur aus einem Zelltyp, den Chondrozyten, zusammensetzt. Im Rahmen der Entwicklung bildet Knorpel die Anlage des knöchernen Skeletts. Im adulten Organismus überzieht Knorpel die Gelenkflächen unserer Knochen und zeichnet sich unter anderem durch hohe Druckelastizität aus. Knorpelschäden unterschiedlichster Genese sind bis heute nicht effizient therapierbar. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Prozesse der chondrogenen Differenzierung wird versucht, neue therapeutische Optionen zu erarbeiten. Im Rahmen unserer Forschung untersuchen wir transkriptionelle Regulatoren, wie AP2-Epsilon und YB-1 und das Molekül MIA/CD-RAP.

Molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. Dr. P. Dietrich

Die Leber ist das zentrale Organ des gesamten Stoffwechsels. Sie versorgt den Körper mit lebenswichtigen Bausteinen, wie Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten. Eine weitere wichtige Aufgabe der Leber stellt die Entgiftung dar. Alkoholabusus, virale Infektionen, Fettleibigkeit, metabolische Erkrankungen (z. B. Hämochromatose) sowie Vergiftungen mit Chemikalien und Umwelttoxinen können neben weiteren Faktoren die Ursache für eine Leberschädigung sein. Dies kann eine entzündliche Reaktion (Hepatitis) nach sich ziehen, in deren Folge es häufig auch zur Entwicklung einer Fibrosierung kommt, die zu einer Leberzirrhose fortschreiten kann. Die Leberzirrhose führt zum einen zum Funktionsverlust der Leber und ist ferner auch der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung

des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Somit ist die hepatische Fibrosierung der zentrale Schritt in der Progression von Lebererkrankungen. Allgemein stellen Fibrosen eine pathologisch gestörte Form der Wundheilung dar. Da sich die Komponenten, die an Fibrosierung oder Wundheilung beteiligt sind (Bindegewebszellen, extrazelluläre Matrix, Wachstumsfaktoren), sehr ähnlich sind, können Erkenntnisse aus der physiologischen Wundheilung helfen, die Vorgänge der Fibrosebildung und -progression auch in der Leber besser zu verstehen. In diesem Bereich fokussieren wir uns im Moment auf die Analyse des von uns neu entdeckten Moleküls MIA2 sowie auf Wachstumsfaktoren der FGF- und BMP-Familie. Zudem konnten wir in den letzten Jahren BMP6 als wesentlichen Regulator des Eisenstoffwechsels charakterisieren.

Physiologische und pathologische Funktionen von alpha Synuclein

PI: PD Dr. W. Xiang

Morbus Parkinson (PD) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters. Bei der Entstehung von PD spielt die Aggregation des Proteins alpha Synuclein (α Syn) eine wichtige Rolle. Wir untersuchen, wie eine abnormale Aggregation von α Syn zustande kommt und welche schädlichen Wirkungen dies auf Neuronen hat. Wir konnten zeigen, dass oxidativer Stress die Aggregation von α Syn durch posttranslationale Modifikationen (PTM) beschleunigt und letztlich zu einer Schädigung der Neuronen führt. Neben seiner intrazellulären Wirkung kann extrazelluläres, aggregiertes α Syn bevorzugt von benachbarten Zellen aufgenommen werden, induziert eine Aggregation des endogenen α Syn der Empfängerzellen und löst weitere Schäden in den Empfängerzellen aus. Wir charakterisieren aktuell die Struktur von α Syn in verschiedenen Zelltypen und -kompartimenten, um die Funktionen von α Syn z. B. in der Reifung der Neuronen zu verstehen.

Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe im zentralen Nervensystem

PI: Prof. Dr. R. Enz

Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems wird durch ein koordiniertes Zusammenspiel von Rezeptoren und Ionenkanälen reguliert, welche mit Enzymen und Adapterproteinen zu synaptischen Signalkomplexen assemblieren. Störungen führen zu Krankheiten, wie Epilepsie und Autismus, so dass synaptische Proteine interessante Zielstrukturen für neue Therapieansätze darstellen. Um molekulare Mechanismen der synaptischen Signalübertragung zu entschlüsseln, untersuchen wir Aufbau, Expression und Funktion synaptischer Signalkomplexe, die mit Rezeptoren für Endocannabinoiden, GABA und Glutamat asso-

ziiert sind. Wir vergleichen die Expression integrierender Proteine in Retina und Cochlea, kartieren an den Bindungen beteiligte Proteindomänen und analysieren deren 3D-Struktur. Mit Simiatae entdeckten wir ein neues, durch FRMP (Fragile X Mental Retardation Protein) reguliertes, synaptisches Protein, das als molekulares Bindeglied zwischen nukleärer Genexpression und Dendritogenese fungiert.

Molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. Dr. P. Dietrich

Die Metastasierung bestimmt heute bei der Mehrzahl der Tumorpatienten die Morbidität und Mortalität. Besonders häufig kommt es bei den meisten Tumorarten zur Absiedelung von Tumorzellen im Lebergewebe, was nur zum Teil durch den Blutfluss bzw. die anatomische Lokalisation der Leber erklärt werden kann. Welche Mechanismen die Leber für Tumorzellen so attraktiv machen, ist jedoch noch unbekannt. Dies untersuchen wir mit Hilfe von experimentellen Modellen sowie in humanen Gewebeproben aus Primärtumoren und Lebermetastasen. Dabei konnten wir zeigen, dass bestimmte nicht-parenchymatöse Leberzellen (hepatische Sternzellen) mit metastasierenden Tumorzellen wechselseitig interagieren und hierdurch unterschiedliche Schritte der Metastasierung von Tumorzellen induzieren. Aktuelles Ziel ist es, die hierfür verantwortlichen Mediatoren zu identifizieren und zu untersuchen, ob sie sich als therapeutische Targets eignen.

Pathobiologie von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Dr. A. Mahli, Dr. Dr. P. Dietrich

Bei nahezu allen Patienten mit Adipositas kommt es zu einer signifikanten Verfettung (Steatosis) des Lebergewebes, auf deren Boden sich eine Leberzellschädigung, Entzündung (Steatohepatitis) und auch eine fortschreitende Fibrosierung entwickeln kann. Das Krankheitsbild ähnelt stark der durch Alkohol induzierten Leberzellschädigung und wird in Abgrenzung zu jener als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLE) bezeichnet. Diese gilt mittlerweile als die häufigste Lebererkrankung weltweit. Wir untersuchen in experimentellen *in vitro* und *in vivo* Modellen die Mechanismen der NAFLE-Progression und versuchen jene bereits früh zu inhibieren. Als vielversprechenden therapeutischen Ansatz konnten wir Hopfeninhaltsstoffe identifizieren, durch die sowohl die Aufnahme von Fett in die Leberzellen als auch die sich hieraus entwickelnde Steatohepatitis inhibiert werden können. Auch bei Applikation von einigen

Chemotherapeutika kann es zu einer Steatohepatitis kommen, welche die Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten signifikant beeinflusst. Wir konnten für Irinotecan und Fluorouracil (5-FU) die molekularen Mechanismen identifizieren, die zur Verfettung und Entzündung des Lebergewebes führen und untersuchen nun, wie diese gezielt unterdrückt werden können und wie so die Verträglichkeit dieser Chemotherapeutika verbessert werden kann.

Lehre

Beide Lehrstühle des Institutes führen sämtliche curricularen Lehrveranstaltungen zur Biochemie und Molekularbiologie in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin sowie das Praktikum für Pharmazeuten durch. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Bosserhoff AK, Schneider N, Ellmann L, Heinzerling L, Kuphal S. The neurotrophin Neuritin1 (cpg15) is involved in melanoma migration, attachment independent growth, and vascular mimicry. *Oncotarget*. 2017;8(1):1117-1131

Mascia F, Klotz L, Lerch J, Ahmed MA, Zahng Y, Enz R. CRIP1a inhibits endocytosis of G-protein coupled receptors activated by endocannabinoids and glutamate by a common molecular mechanism. *J Neurochem*. 2017; 141:577-591

Dietrich P, Koch A, Fritz V, Hartmann A, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Wild type Kirsten rat sarcoma is a novel microRNA-622-regulated therapeutic target for hepatocellular carcinoma and contributes to sorafenib resistance. *Gut*. 2018;67(7):1328-1341

Mahli A, Koch A, Fresse K, Schiergens T, Thasler WE, Schönberger C, Bergheim I, Bosserhoff A, Hellerbrand C. Iso-alpha acids from hops (*Humulus lupulus*) inhibit hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis. *Lab Invest*. 2018;98(12):1614-1626

Mahli A, Saugspier M, Koch A, Sommer J, Dietrich P, Lee S, Thasler R, Schulze-Luehrmann J, Luehrmann A, Thasler WE, Müller M, Bosserhoff A, Hellerbrand C. ERK activation and autophagy impairment are central mediators of irinotecan-induced steatohepatitis. *Gut*. 2018; 67(4):746-756

Linck L, Liebig J, Völler D, Eichner N, Lehmann G, Meister G, Bosserhoff A. MicroRNA-sequencing data analyzing melanoma development and progression. *Exp Mol Pathol*. 2018 Dec;105(3):371-379

Internationale Zusammenarbeit

C. Aragón, B. López-Corcuera, Centro de Biología Molecular „Severo Ochoa“, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid: Spanien

C. Heilig, Department of Medicine, University of Florida, College of Medicine- Jacksonville, Jacksonville: USA

M. Herlyn, Wistar Institute, Philadelphia: USA

C. Jobin, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida: USA

R. Massoumi, Molecular Tumor Pathology, Medicon Village, Lund University: Schweden

Zudem ist durch die Koordination des "Melanomverbundes" (Förderung: Deutsche Krebshilfe) durch Prof. Dr. A.K. Bosserhoff ein starkes nationales und internationales Netzwerk entstanden.