

# 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.med.fau.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 als Triebkraft der Metastasierung
- EMT-Aktivatoren in tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophage (CAM)
- nukleäre Kofaktoren des tumorigenen EMT-Aktivators ZEB1
- Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Pankreasentwicklung und -homöostase
- Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Skelettentwicklung und Osteosarkomen
- Transdifferenzierung von hypertrophen Chondrocyten zu Osteoblasten während der enchondralen Ossifizierung

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 1  
Beschäftigte: 14  
• Ärzte: 1  
• Wissenschaftler: 5  
(davon drittmittelfinanziert: 2)  
• Promovierende: 5

### Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Direktor des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums (NFZ) im zweijährigen Turnus in Wechsel mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II

### Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf der Entstehung und Ausbreitung von Krebserkrankungen, insbesondere auf molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und Metastasierung. Ziel ist die Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur Bekämpfung dieser Prozesse. Dabei nutzt die Arbeitsgruppe zell-/molekularbiologische, epigenetische und genetische Methoden, Zellkultur- und Tiermodelle sowie Analysen von humanen Tumorproben und Patientendaten. Im Fokus stehen gastrointestinale Tumorerkrankungen (v. a. Pankreas- und Darm-

krebs), es werden aber auch andere Tumoren (z. B. Osteosarkom, Brust- und Lungenkrebs) in die Forschung mit einbezogen.

### Zelluläre Plastizität als Triebkraft der Metastasierung

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

Wir konnten zeigen, dass die besondere Fähigkeit von Krebszellen, sich an unterschiedlichste Bedingungen und Anforderungen anzupassen, eine wesentliche Triebkraft der Progression bis zu einer therapieresistenten, metastatischen Erkrankung ist. Diese Fähigkeit wird als aberrante, zelluläre Plastizität bezeichnet. In vielen Fällen liegt dieser zellulären Plastizität ein von uns identifizierter molekularer Motor – der ZEB1/miR-200 Feedback-Loop – zugrunde. Dabei aktiviert die transiente Expression von Zeb1 in Tumorzellen eine partielle epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) und Stammzeleigenschaften, was Invasion, Dissemination, Therapieresistenz und letztendlich die Metastasierung solider Tumoren fördert. Die zentrale Rolle von ZEB1 in der Tumorentstehung, Plastizität und Metastasierung wurde jetzt von uns durch einen konditionalen Knockout von ZEB1 im genetischen Mausmodell des Pankreaskarzinoms gezeigt.

### EMT-Aktivatoren in tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophagen (CAM)

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

Die beobachtete stark erhöhte Plastizität von Tumorzellen impliziert, dass nicht nur genetische Alterationen, sondern auch Einflüsse der Tumorumgebung maßgebliche Triebkräfte der Tumorentstehung sind. Hierbei hat die Interaktion von Tumorzellen mit tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophagen (CAM) eine große Bedeutung. Wir konnten zeigen, dass der EMT-Aktivator ZEB1 im Vergleich zu normalen Fibroblasten und Makrophagen in CAF und MAF stark hochreguliert ist und eine Reihe von für diese Zellen wichtigen Genen reguliert. Mittels konditionaler Knockout Mäuse wird in diesem Projekt der Effekt einer ZEB1 Depletion in CAF und MAF auf Entstehung und Progression von gastrointestinalen Tumoren untersucht.

### Nukleäre Kofaktoren des tumorigenen EMT-Aktivators ZEB1

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

Wir konnten nachweisen, dass ZEB1 ein wichtiger Faktor der Tumorentstehung und -progression

ist. Zeb1 ist ein Transkriptionsfaktor und kann durch bisher nicht bekannte Mechanismen seine Funktion vom Repressor zum Aktivator ändern. Wir postulierten den Austausch bisher unbekannter nukleärer Kofaktoren als zugrunde liegenden molekularen Mechanismus und identifizierten mittels massenspektrometrischer Analysen eine Reihe potentieller Bindungspartner. In diesem Projekt wird deren Bindung an ZEB1 validiert und charakterisiert. Zudem werden gegenseitige Effekte durch funktionelle Untersuchungen bestimmt. Dabei werden auch Änderungen der Genregulation und -expression auf Gesamtgenomebene mittels ChIPSeq-Analysen erfasst. Langfristiges Ziel dieses Projektes ist es auch, auf der Basis genau definierter Interaktionsmotive Inhibitoren für ZEB1 zu generieren, um diese eventuell therapeutisch nutzen zu können.

### Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Pankreasentwicklung und -homöostase

Projektleiter: Dr. M. Stemmler

Aufgrund unserer Daten, wonach Zeb1 maßgeblich an der Pathogenese des Pankreaskarzinoms beteiligt ist, entstand die Hypothese, dass der Faktor auch an der Regulation der Pankreasentwicklung und adulten Pankreas-Homöostase beteiligt ist. Dies soll in diesem Projekt an einem konditionalen ZEB1-Knockout Mausmodell untersucht werden. Erste Ergebnisse zeigen zwar keine starken Effekte auf die Entwicklung des Pankreas, lassen aber vermuten, dass dessen Homöostase unter Stressbedingungen gestört ist. Dies wird jetzt in einer Reihe von Stresssituationen (high fat, high glucose, Pankreatitis, etc.) weiter untersucht.

### Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Skelettentwicklung und Osteosarkomen

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

In einem von uns entwickelten konditionalen ZEB1 Knockout Mausmodell zeigen sich, neben anderen Befunden, deutliche Störungen in der embryonalen Skelettentwicklung. Wir konnten zeigen, dass mesenchymale Stammzellen ZEB1 benötigen, um ihre Stammzeleigenschaften aufrechtzuerhalten. Demgegenüber muss ZEB1 herunterreguliert werden, um die Differenzierung in Osteoblasten zu ermöglichen. Dieser Regulationsmechanismus hat auch Einfluss auf die Entstehung von Osteosarkomen. Wir konnten zeigen, dass die Expression von ZEB1 mit besonderer Aggressivität von Osteosarkomen assoziiert ist. Depletion von ZEB1 in Osteosarkomzellen reduziert ihre Stammzeleigenschaften, Tumorigenität und Aggressivität in Tiermodellen.

## **Transdifferenzierung von hypertrophen Chondrocyten zu Osteoblasten während der enchondralen Ossifizierung**

Projektleiter: Prof. Dr. K. von der Mark

Schwerpunkte der Forschungsinteressen sind die zellulären und molekularen Abläufe der Knorpel-Knochenumwandlung in der fötalen Wachstumszone. Es wurden verschiedene transgene Mauslinien generiert, in denen die Funktion von Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren, wie Sox9, PTHrP oder beta-catenin, in hypertrophen Chondrocyten durch spezifische Deletion oder Überexpression aufgeklärt werden konnte. Mit Hilfe Cre-deleter Mauslinien, in denen die Expression von Reportergenen, wie LacZ oder YFP, unter dem Col10a1 Promotor spezifisch in hypertrophen Chondrocyten induziert wurde, konnte gezeigt werden, dass während der Knorpel-Knochenumwandlung ein hoher Anteil der Osteoblasten der Spongiosa von Chondrocyten abstammt. Durch konfokale Lasermikroskopie und Mikrodissektion der Wachstumszone von Reportergenmäusen konnten an der Knorpel-Knochenmarksgrenze osteogene Stammzellen chondrocytären Ursprungs identifiziert werden. Damit gelang es zum ersten Mal nachzuweisen, dass in der Wachstumszone nicht alle hypertrophen Chondrocyten durch Apoptose eliminiert werden, sondern zu einem hohen Anteil zu Osteoblasten transdifferenzieren.

## **Lehre**

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner im Fach Zellbiologie. Der Unterricht wird von Studierenden der Humanmedizin sowie von Biologen in Anspruch genommen.

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

## **Ausgewählte Publikationen**

Meidhof M, Brabletz S, Lehmann W, Preca BT, Mock K, Ruh M, Schüler J, Bertold M, Weber A, Burk U, Lübbert M, Pühr M, Culig Z, Wellner U, Bronsert P, Küsters S, Hopt UT, Stemmler MP, Brabletz T. ZEB1-associated drug resistance in cancer cells is reversed by the class I HDAC-inhibitor mocetinostat. *EMBO Mol Med* 2015, 7: 831-47

Mock K, Preca BT, Brummer T, Brabletz S, Stemmler MP, Brabletz T. The EMT-inducer ZEB1 induces bone metastasis associated genes including BMP-inhibitors. *Oncotarget* 2015, 6:14399-412

Preca BT, Bajdak K, Mock K, Sundararajan V, Pfannstiel J, Maurer J, Wellner U, Hopt UT, Brummer T, Brabletz S, Brabletz T, Stemmler MP. A self-enforcing CD44s/ZEB1 feedback loop maintains EMT and stemness properties in cancer cells. *Int J Cancer* 2015, 137: 2566-77

Sundararajan V, Gengenbacher N, Stemmler MP, Brabletz T, Brabletz S. The ZEB1/mir-200c feedback loop regulates invasion via actin interacting proteins MYLK and TKKS. *Oncotarget* 2015, 6: 27083-96

Sasaki T, Stoop R, Sakai T, Hess A, Deutzmann R, Schlötzer-Schrehardt U, Chu ML, von der Mark K. Loss of fibulin-4 results in abnormal collagen fibril assembly in bone, caused by impaired lysyl oxidase processing and collagen cross-linking. *Matrix Biol* 2016, 50:53-66

Lehmann W, Mossmann D, Kleemann J, Mock K, Meisinger C, Brummer T, Herr, R, Brabletz S, Stemmler MP, Brabletz T. ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types. *Nat Comm* 2016, Feb 15;7:10498

## **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. G. Berx, University of Ghent - VIB, Gent: Belgien

Dr. M. Conacci-Sorrell, UT Southwestern Medical Center, Dallas: USA

Prof. A. Ben Ze'ev, Weizman Institute, Rehovot: Israel

Dr. F. Siebzehnrübl, Stem Cell Institute, Cardiff: Großbritannien

Dr. B. deCrombrughe, MD, Anderson Cancer Center, Houston: USA