

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529110
Fax: +49 9131 8529111
www.em2.molmed.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens
Tel.: +49 9131 8529109
Fax: +49 9131 8529111
juergen.behrens@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- molekulare Onkologie des Wnt-Signalweges
- Amer-Proteine
- Rolle von Axin und Conductin als negative Regulatoren des Wnt-Signalweges

Struktur des Lehrstuhls

- Professur: 1
Beschäftigte: 12
- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 0)
 - Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

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

Forschung

Der Fokus des Lehrstuhls liegt auf der molekularen Analyse von Signaltransduktionswegen, die ursächlich für Krebserkrankungen sind. Über spezielle Screeningverfahren wurden in den letzten Jahren zentrale Komponenten des onkogenen Wnt Signalweges entdeckt und eingehend molekular analysiert. Diese Arbeiten haben dazu beigetragen, Ansatzpunkte für neue Therapien zu identifizieren, die auf der Hemmung des Signalweges beruhen und gegenwärtig weltweit intensiv verfolgt werden.

Molekulare Onkologie des Wnt-Signalweges

Der Wnt-Signalweg steuert die Stabilität von β -Catenin und reguliert dadurch verschiedene Prozesse während der Embryonalentwicklung und kann zur Tumorentstehung führen. Wnt sind sezernierte Glykoproteine und führen über Bindung an Frizzled- und LRP-Rezeptoren zur

Anreicherung von β -Catenin im Zytoplasma und Zellkern, wo es mit TCF-Transkriptionsfaktoren interagiert und Zielgene aktiviert. Der Abbau von β -Catenin wird in einem Multiproteinkomplex aus den Gerüstkomponenten Axin oder Conductin, der Serin/Threonin-Kinase GSK3 β und dem Tumorsuppressor APC (Adenomatöse Polyposis Coli) durch Phosphorylierung induziert. Das Wnt-Signal inhibiert die Phosphorylierung von β -Catenin und führt somit zu dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder Mutationen der Serin/Threonin-Phosphorylierungsstellen im β -Catenin zur Stabilisierung von β -Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche β -Catenin-Mutationen finden sich auch in einer Vielzahl anderer Tumorarten, so dass die aberrante Aktivierung des Wnt-Signalweges ein Hauptmechanismus der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt. Wir untersuchen die molekulare Rolle zentraler Komponenten des Signalwegs, die hauptsächlich an der Kontrolle des β -Catenin Abbaus beteiligt sind. Dazu gehören Amer1, Axin und Conductin sowie die Phosphatase PGAM5, die die für den β -Catenin Abbau notwendige Phosphorylierung kontrollieren.

Amer-Proteine

Pl: Prof. Dr. J. Behrens

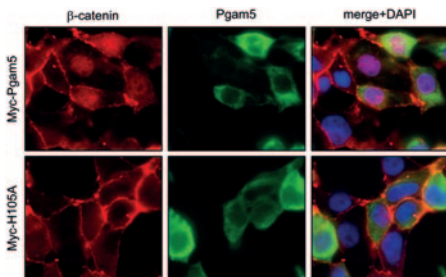
Amer1 (APC membrane recruitment1) ist das bisher am besten untersuchte Mitglied der Amer Familie, zu der noch Amer2 und Amer3 gehören. Amer1 hemmt den Wnt-Signalweg, wahrscheinlich über die Bindung an APC. Das Amer1 Gen ist in bis zu 30% der Wilms Tumore und in 7 – 12% der kolorektalen Karzinome mutiert. Außerdem liegen Amer1 Mutationen der familiär vererbten OSKS-Krankheit (Osteopathia striata mit kranialer Sklerose) zu Grunde, bei der es zu massiven Veränderungen in der Knochenstruktur und Defekten in anderen Organen kommt. Um den Effekt einer Amer1 Mutation auf die Tumorigenese *in vivo* zu untersuchen, haben wir in einem konditionellen knock-out Modell das Amer1 Gen durch Verpaarung mit einer Villin-Cre Maus spezifisch im Darmepithel ausgeschaltet und den Verlust von Amer1 durch genetische Untersuchungen und mittels RT-PCR nachgewiesen. Detaillierte Untersuchungen von Gewebeschnitten konnten keine Veränderungen der epithelialen Proliferation und Differenzierung gegenüber unmutiertem Darmepithel nachweisen. Der Verlust von Amer1 führte auch nicht zu einer spontanen Tumorigenese im Darm, da auch nach einer Zeitspanne von mehr als neun Monaten nach Amer1 Depletion keine

Tumore auftraten. Dies zeigt, dass Amer1 in der Maus in der Abwesenheit von anderen Mutationen nicht als Tumorsuppressor wirkt. Da in menschlichen Kolontumoren Amer1 Mutationen meistens mit Mutationen des APC Gens einhergehen, welches als zentraler Tumorsuppressor und Gatekeeper dieser Tumore gilt, haben wir Amer1 k.o. Mäuse mit APCmin Mäusen verpaart, in denen das APC Gen mutiert ist und die einige Monate nach der Geburt Tumore hauptsächlich im Dünndarm, aber auch im Kolon entwickeln. Eine erste Analyse nach drei Monaten ergab keine Veränderung der Polypenzahl und -größe durch die Abwesenheit von Amer1. Die Untersuchungen nach längeren Zeitspannen stehen noch aus.

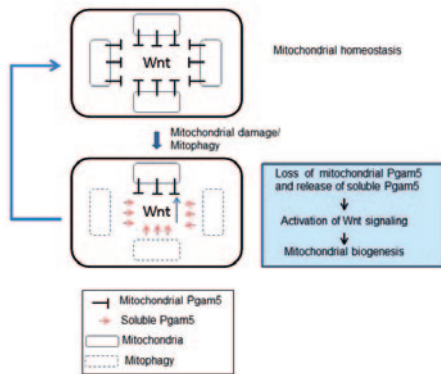
Rolle von Axin und Conductin als negative Regulatoren des Wnt-Signalweges

Pl: Dr. D. Bernkopf

Axin und Conductin sind strukturell verwandte Inhibitoren des Wnt/ β -Catenin-Signalweges, die den Abbau von β -Catenin bewirken. Während Axin konstitutiv exprimiert wird, ist Conductin ein Wnt-Zielgen und damit Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus im Wnt-Weg. Wir konnten durch Proteomanalysen eine Interaktion von Axin mit der mitochondrialen Phosphatase PGAM5 zeigen. Wir fanden, dass knock-down von PGAM5 zu einer Aktivierung des Wnt-Signalwegs führte. Allerdings fanden wir auch Hinweise für eine Aktivierung des Wnt-Wegs durch PGAM5. Wir fanden, dass bei Schädigung des mitochondrialen Membranpotentials PGAM5 aus den Mitochondrien ins Cytoplasma gelangt. Cytoplasmatisches PGAM5 interagiert mit Axin, und diese Komplexbildung führt zu einer Dephosphorylierung von β -Catenin, was wiederum zu einer Erhöhung der β -Catenin Menge und zur Aktivierung der β -Catenin-abhängigen Transkription führt. Da Wnt-Stimulation, wie von anderen gezeigt, die Mitochondrienzahl erhöht, könnte die PGAM5-Axin- β -Catenin Achse eine Rolle bei der mitochondrialen Homöostase spielen. In der Tat reichte die Expression von cytoplasmatischem PGAM5 aus, die Mitochondrienzahl in der Zelle um etwa den Faktor 1,5 zu erhöhen. Aufgrund dieser Ergebnisse haben wir folgendes Modell aufgestellt: Der nach Schädigung von Mitochondrien häufig beobachtete Verlust des Membranpotentials löst die Freisetzung von PGAM5 aus, die dann über die Aktivierung des Wnt-Signalwegs neue Mitochondrien erzeugt, durch welche der initiale Mitochondrienverlust wieder kompensiert wird.



Färbung von endogenem β -Catenin (rot) nach Transfektion mit PGAM5 oder einer Phosphatase-inaktiven Mutante von PGAM5, H105A (grün). Zellkerne sind blau markiert (DAPI).



Schema zur Rolle von PGAM5 bei der mitochondrialen Homöostase

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner in den Fächern Zellbiologie und Molekularer Onkologie.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Rauschenberger V, Bernkopf DB, Krenn S, Jalal K, Heller J, Behrens J, Gentzel M, Schambony A. The phosphatase Pgam5 antagonizes Wnt/beta-Catenin signaling in embryonic anterior-posterior axis patterning. *Development* 2017, 144, 2234-2247

Unterer B, Wiesmann V, Gunasekaran M, Sticht H, Tenkerian C, Behrens J, Leone M, Engel FB, Britzen-Laurent N, Naschberger E, Wittenberg T, Stürzl M. IFN-gamma-response mediator GBP-1 represses human cell proliferation by inhibiting the Hippo signaling transcription factor TEAD. *Biochem J* 2018, 475, 2955-2967

Bernkopf DB, Jalal K, Bruckner M, Knaup KX, Gentzel M, Schambony A, Behrens J. Pgam5 released from damaged mitochondria induces mitochondrial biogenesis via Wnt signaling. *J Cell Biol* 2018, 217, 1383-1394

Bernkopf DB, Daum G, Bruckner M, Behrens J. Sulforaphane inhibits growth and blocks Wnt/beta-catenin signaling of colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2018, 9, 33982-33994

Bernkopf DB, Behrens J. Cell intrinsic Wnt/beta-catenin signaling activation. *Aging (Albany NY)* 2018, 10, 855-856

Bernkopf DB, Behrens J. Feedback regulation of mitochondrial homeostasis via Wnt/beta-catenin signaling. *Mol Cell Oncol* 2018, 5, e1458015

Internationale Zusammenarbeit

Prof. V. Katanaev, University Lausanne, Lausanne: Schweiz