

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

- Professuren: 1
Beschäftigte: 12
- Wissenschaftler: 2
(davon drittmittelfinanziert: 0)
 - Promovierende: 6

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Direktor des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums (NFZ) im zweijährigen Turnus in 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 Signalweges, die hauptsächlich bei 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

Projektleiterin: Dr. S. Ntourmas

Die Amer-Proteinfamilie besteht aus drei Mitgliedern, Amer1, Amer2 und Amer3. Amer steht für „APC membrane recruitment“, da Amer1 und Amer2 APC an die Plasmamembran rekrutieren können. Amer1 und Amer2 hemmen den Wnt-Signalweg, wohingegen Amer3 als Aktivator des Signalweges fungiert. Amer1 ist das bisher am besten untersuchte Mitglied der Familie. Das Amer1 Gen ist in Wilms Tumoren und in kolorektalen Karzinomen in einer Frequenz von 7 - 12% der Fälle 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. Wir konnten vier unabhängige APC-Bindungsstellen in Amer1 identifizieren und diese durch Deletions- und Mutationsanalysen auf Bereiche von etwa 10 - 13 Aminosäuren einengen, sowie einzelne Aminosäuren identifizieren, die essentiell für die Interaktion mit APC waren. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. G. Wu (Universität Shanghai) konnten wir Kristallstrukturen von drei der vier Bindungsstellen im Komplex mit APC erzeugen, die diese Ergebnisse bestätigten. Darauf aufbauend gelang es, eine Amer1 Mutante zu generieren, die jegliche Bindung an APC verloren hatte. Wir haben weiterhin die einzige Bindungsstelle in

Amer1 für β -Catenin, das GAME Motiv, identifiziert, das über saure Aminosäuren an β -Catenin bindet. Aufgrund dieser Ergebnisse ist es nun möglich, gezielt die funktionelle Relevanz einzelner Amer1 Interaktionen zu untersuchen.

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

Projektleiter: 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. Trotz ihrer ähnlichen Aminosäuresequenz konnten wir Unterschiede in der molekularen Funktion zwischen beiden Proteinen feststellen. Wir fanden, dass Axin und Conductin sich in ihrer funktionellen Interaktion mit der „upstream“ im Signalweg gelegenen Komponente Dvl unterscheiden, was dazu führt, dass Conductin im Gegensatz zu Axin durch Dvl nicht gehemmt wird, was wiederum die Effektivität des negativen Rückkopplungsmechanismus steigert. Axin und Conductin zeigen auch unterschiedliche Lokalisationen in der Zelle. Während Axin in sogenannten Puncta auftritt, die für die Aktivität beim β -Catenin Abbau essentiell sind, ist Conductin diffus im Cytoplasma verteilt. Wir fanden, dass dies auf Unterschieden in der in beiden Proteinen vorhandenen RGS Domäne beruht und konnten einen Mechanismus aufklären, der zur unterschiedlichen Verteilung führt. Diese Befunde sind potentiell von therapeutischem Interesse. Conductin ist massiv in kolorektalen Tumoren hochreguliert; seine Aktivität könnte gesteigert werden, wenn man seine Umverteilung in Axin-ähnliche Puncta erreichen könnte. Kürzlich konnten wir eine Interaktion von Axin mit der mitochondrialen Phosphatase PGAM5 zeigen. PGAM5 inhibiert den Wnt-Signalweg, bei Schädigung des mitochondrialen Membranpotentials wird PGAM5 allerdings gespalten, gelangt ins Cytoplasma und steigert dort die β -Catenin Menge über dessen Dephosphorylierung. Da Wnt-Stimulation die Mitochondrienzahl erhöht, könnte die PGAM5-Axin- β -Catenin Achse eine Rolle bei der mitochondrialen Homöostase spielen.

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 naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Zhang Z, Akyildiz S, Xiao Y, Gai Z, An Y, Behrens J, Wu G. Structures of the APC-ARM domain in complexes with discrete Amer1/WTX fragments reveal that it uses a consensus mode to recognize its binding partners. *Cell Discovery* 2015, 1:15016

Vasileiou G, Ekici AB, Urebe S., Zweier C, Hoyer J, Engels H, Behrens J, Reis A, Hadjihannas MV. Chromatin-Remodeling-Factor ARID1 B Represses Wnt/beta-Catenin Signaling. *Am. J. Hum. Genet.* 2015, 97:445-456

Bernkopf DB, Hadjihannas MV, Behrens J. Negative-feedback regulation of the Wnt pathway by conductin/axin2 involves insensitivity to upstream signalling. *Cell Sci* 2015, 128:33-39

Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Perez-Branguli F, Boerstler T, Anneser L, Minakaki G, Wend H, Hampl M, Leone M, Bruckner M, Klucken J, Reis A, Boyer L, Schuierer G, Behrens J, Lampert A, Engel FB, Gage FH, Winkler J, Winner B. GSK3 α -Dependent Dysregulation of Neurodevelopment in SPG11-Patient Induced Pluripotent Stem Cell Model. *Ann. Neurol.* 2016, 79:826-840

Huraskin D, Eiber N, Reichel M, Zidek LM, Kravic B, Bernkopf D, von Maltzahn J, Behrens J, Hashemolhosseini S. Wnt/beta-catenin signaling via Axin2 is required for myogenesis and, together with YAP/Taz and Tead1, active in Ila/Ilx muscle fibers. *Development* 2016, 143:3128-3142

Internationale Zusammenarbeit

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

Prof. G. Wu, Shanghai University, Shanghai: China