

# Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

## Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

### Adresse

Fahrstraße 17  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91318524191  
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
- molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung
- Pathobiologie von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 3  
Beschäftigte: 50  
• Wissenschaftler: 35  
(davon drittmittelfinanziert: 23)  
• 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 aufzuklären. 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, Prof. Dr. S. Kuphal, PD Dr. Dr. P.

Dietrich, Prof. 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 Modell-tumor, 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 Dereglulation 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 Metastasierungs-fähigkeit. 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 micro-RNAs untersucht. Zusätzlich zur Analyse der Funktion von micro-RNAs als entscheidende post-transkriptionelle 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, PD 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 Neuro-peptide 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 und bewirken die Entstehung von Osteoarthese. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Prozesse der chondrogenen Differenzierung, Entzündung und Knorpeldegeneration 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, PD 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 zu einem 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.

## Struktur und Funktion synaptischer

### Signalkomplexe im zentralen Nervensystem

Pl: 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 makromolekularen Signalkomplexen an Synapsen assemblieren. Wir untersuchen Aufbau, Expression und Funktion synaptischer Signalkomplexe, die mit Rezeptoren für Endocannabinoid-, GABA und Glutamat assoziiert sind. Störungen dieser Rezeptoren kann neurodegenerative Prozesse verursachen und zu Schwerhörigkeit, Tinnitus, Nachtblindheit, oder Epilepsie führen. Daher stellen synaptische Proteine und deren Interaktionen interessante Zielstrukturen für neue Therapieansätze dar. Wir untersuchen die Expression von Endocannabinoid-, GABA- und Glutamatrezeptoren in Retina und Cochlea und identifizieren neue Bindepartner, die diese Rezeptoren regulieren. Interagierende Proteindomänen werden kartiert, die 3D-Struktur von Kontaktflächen wird analysiert und die Funktion neuer Proteininteraktionen wird im Hinblick auf die Aktivität der Rezeptoren und Rezeptor assoziierter Signalkaskaden untersucht. Kürzlich identifizierten und lokalisierten wir Endocannabinoid- und Glutamatrezeptoren an pre- und post-synaptischen Strukturen von Haarzellen der Cochlea. Weiterhin identifizierten wir das „Cannabinoid Rezeptor Interagierende Protein“ CRIP1 als neuen Bindepartner von Glutamatrezeptoren. CRIP1a bindet an eine konservierte Sequenz von 5 Aminosäuren in beiden Rezeptortypen, wodurch deren Menge in der Plasmamembran reguliert wird. Unsere Studien beschreiben neue molekulare Mechanismen an Synapsen des zentralen Nervensystems und legen damit eine wichtige Grundlage zur Entwicklung neuer Therapieansätze für neurologische Erkrankungen.

### Molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung

Pl: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, PD 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

Pl: Prof. Dr. C. Hellerbrand, PD 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 (Steato-

hepatitis) 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 (NAFLD) bezeichnet. Diese gilt mittlerweile als die häufigste Lebererkrankung weltweit. Wir untersuchen in experimentellen *in vitro* und *in vivo* Modellen die Mechanismen der NAFLD-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

Dietrich P, Wormser L, Fritz V, Seitz T, De Maria M, Schambony A, Kremer AE, Günther C, Itzel T, Thasler WE, Teufel A, Trebicka J, Hartmann A, Neurath MF, von Hörsten S, Bosserhoff A, Hellerbrand C. Molecular cross-talk between Y5-receptor and neuropeptide Y drives liver cancer. *J Clin Invest.* 2020; 130(5):2509-2526.

Seitz T, Freese K, Dietrich P, Thasler WE, Bosserhoff A, Hellerbrand C. Fibroblast Growth Factor 9 is expressed by activated hepatic stellate cells and promotes progression of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10(1):4546.

Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, Shigemoto R, Schulze H, Enz R. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. *FASEB J.* 2019; 33(12):13734-13746.

Liebig JK, Kuphal S, Bosserhoff AK. HuRdiling Senescence: HuR Breaks BRAF-Induced Senescence in Melanocytes and Supports Melanoma Growth. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5):1299.

Kappelmann-Fenzl M, Kuphal S, Krupar R, Schadendorf D, Umansky V, Vardimon L, Hellerbrand C, Bosserhoff AK. Complex Formation with Monomeric  $\alpha$ -Tubulin and Importin 13 Fosters c-Jun Protein Stability and Is Required for c-Jun's Nuclear Translocation and Activity. *Cancers (Basel).* 2019; 11(11):1806

Kappelmann-Fenzl M, Gebhard C, Matthies

AO, Kuphal S, Rehli M, Bosserhoff AK. C-Jun drives melanoma progression in PTEN wild type melanoma cells. *Cell Death Dis.* 2019; 10(8):584.

### 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  
M. Avila, Hepatology Program CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain

R. Schwabe, Department of Medicine, Columbia University, New York, NY, USA

R. Mendez, Institute for Research in Biomedicine, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain

Prof. R. Shigemoto, Institute of Science and Technology, Klosterneuburg, Austria