

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 Makrophagen (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
- EMT Transkriptionsfaktoren als Regulatoren des Zell-Metabolismus und der DNA-Reparatur
- EMT-abhängige transkriptionelle Enhancer in der Krebsmetastasierung

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1
Beschäftigte: 15

- Ärzte: 1
- Wissenschaftler: 5
- (davon drittmittelfinanziert: 4)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

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

Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf der Entstehung und Ausbreitung von Krebs-erkrankungen, insbesondere auf molekularen Mechanismen der Tumorerkrankung 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 Darmkrebs), es werden aber auch andere Tumoren (z. B. Osteosarkom, Brust- und Lungenkrebs) in die Forschung mit einbezogen.

Zelluläre Plastizität als Triebkraft der Metastasierung

PI: 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, einen wesentlichen Triebkraft der Progression bis zu einer Therapie-resistenten, 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)

PI: Dr. M. Stemmler, Dr. S. Brabletz, Dr. H. Schuhwerk, Prof. Dr. T. Brabletz

Die beobachtete stark erhöhte Plastizität von Tumorzellen impliziert, dass nicht nur genetische Alterationen, sondern auch Einflüsse der Tumor-umgebung maßgebliche Triebkräfte der Tumorprogression 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 CAFs und CAMs 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 CAFs und CAMs auf Entstehung und Progression von gastrointestinalen Tumoren untersucht.

Nukleäre Kofaktoren des tumorigenen EMT-Aktivators ZEB1

PI: Dr. S. Brabletz, Dr. R. Eccles, 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 zugrundeliegenden 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

PI: 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

PI: Dr. S. Brabletz, Dr. M. Ruh, 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 Osteosarkom-zellen reduziert ihre Stammzeleigenschaften, Tumorigenität und Aggressivität in Tiermodellen.

EMT Transkriptionsfaktoren als Regulatoren des Zell-Metabolismus und der DNA-Reparatur

PIs: Prof. Dr. T. Brabletz, PD Dr. S. Brabletz, PD Dr. M. Stemmler, Dr. H. Schuhwerk, Dr. J. Kleemann

Ein neues Projekt widmet sich der neu entdeckten Zusammenhänge zwischen der Expression von EMT-Transkriptionsfaktoren und der Regulation des zellulären Metabolismus, insbesondere des Fettsäuremetabolismus, und der DNA-Replikation bzw. der assoziierten DNA-Reparatur-mechanismen. Beide Teilgebiete haben zum Ziel EMT-abhängige bottleneck-Faktoren für das Überleben von Krebszellen zu definieren, die dann als Zielstrukturen für therapeutische Angriffe dienen.

EMT-abhängige transkriptionelle Enhancer in der Krebsmetastasierung

PIs: PD Dr. S. Brabletz, Dr. Nora Feldker

Phänotypische Plastizität befähigt Tumorzellen zur Metastasenbildung. Der EMT-Transkriptionsfaktor Zeb1 vermittelt diese Plastizität und forciert die Entstehung von Metastasen, die mit einer substantiellen Enhancer-Reprogrammierung einhergeht. Da Zeb1 als transkriptioneller Koaktivator in putativen Enhancer-Regionen fungiert, untersuchen wir die Enhancer-Landschaft in metastastischen Zelllinien, um Zeb1-abhängige Enhancer, ihre Zielgene und deren Relevanz für die Metastasenentstehung zu bestimmen. Die Ergebnisse werden in humanen Zelllinien und

Organoiden validiert. So können wir die molekularen Zusammenhänge der Metastasierung verstehen und als Grundlage für neue prognostische und therapeutische Ansätze nutzen.

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner im Fach Zellbiologie. Der Unterricht wird von Medizinstudierenden sowie von Biologen in Anspruch genommen. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Feldker N, Ferrazzi F, Widholz SA, Guenther K, Lukassen S, Kleemann J, Riegel D, Bönisch U, Eccles RL, Schmidl C, Stemmler MP, Brabletz T*, Brabletz S*. Genome-wide cooperation of the EMT-activator ZEB1 with YAP and AP-1 factors in breast cancer. *EMBO J*, 39(17):e103209 (2020). * joint senior authors.

Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, Brabletz T. Non-redundant functions of EMT-transcription factors. (invited review) *Nat Cell Biol*, 21: 102-112 (2019)

Liu M, Zhang Y, Yang J, Cui X, Zhou Z, Zhan H, Ding K, Tian X, Yang Z, Fung KA, Edil BH, Postier RG, Bronze MS, Fernandez-Zapico ME, Stemmler MP, Brabletz T, Li YP, Houchen CW, Li M. ZIP4 Increases Expression of Transcription Factor ZEB1 to Promote Integrin $\alpha 3 \beta 1$ Signaling and Inhibit Expression of the Gemcitabine Transporter ENT1 in Pancreatic Cancer Cells. *Gastroenterology*. 2020 Feb; 158(3): 679-692.

Haensel D, Sun P, MacLean AL, Ma X, Zhou Y, Stemmler MP, Brabletz S, Bex G, Plikus MV, Nie Q, Brabletz T, Dai X. An Ovol2-Zeb1 transcriptional circuit regulates epithelial directional migration and proliferation. *EMBO Rep*. 2019 Jan;20(1): e46273.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. G. Bex, 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

Prof. Dr. A. Puisieux, Cancer Research Center, Lyon: Frankreich