

# Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

## Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung

### Adresse

Fahrstr. 17  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8524622  
Fax: +49 9131 8524605  
www.biochemie.med.fau.de/lie

### Leiter

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie  
Tel.: +49 9131 8524622  
Fax: +49 9131 8524605  
chi.lie@fau.de

Dr. rer.nat. Ruth Beckervordersandforth

Tel.: +49 9131 8524194  
ruth.beckervordersandforth@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese
- Rolle der Autophagie und der Lysosomenaktivität in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese
- funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung
- Astrozytendiversität und ihre Rolle in der neuronalen Plastizität

### Struktur der Professur

Professur: 1

Beschäftigte: 7

- Wissenschaftler: 3  
(davon drittmittelfinanziert: 1)
- Promovierende: 4

### 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

Neurone und Gliazellen bilden funktionelle Netzwerke, welche die strukturelle Grundlage für Lernen, Gedächtnis und Kognition bilden. Störungen der Bildung dieser Netzwerke, ihrer Aufrechterhaltung und ihrer Plastizität tragen wesentlich zur Entstehung von neuropädiatrischen Erkrankungen, wie geistiger Behinderung, und neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, bei. Ziel der Forschung ist das Verständnis der genetischen und zellbiologischen Mechanismen, die die Entwicklung und Homöostase neuraler Netzwerke regulieren.

### Transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese

PI: Prof. Dr. D.C. Lie

Die Entdeckung der lebenslangen Bildung von Nervenzellen aus Stammzellen im Hippocampus

und Bulbus Olfactorius des adulten ZNS hat Anfang der 90er Jahre zu einem Paradigmenwechsel in der Neurobiologie geführt. Seither wurde gezeigt, dass die lebenslange Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus (adulte hippocampale Neurogenese) maßgeblich an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Zudem mehrten sich die Hinweise, dass Fehlsteuerungen der adulten hippocampalen Neurogenese zur Entstehung kognitiver Störungen im Alter und zu neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen beitragen. Somit ist die Aufklärung der regulatorischen Mechanismen der adulten hippocampalen Neurogenese nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern auch von erheblichem Interesse für die klinische Neurobiologie. Stammzellen generieren funktionelle Nervenzellen durch eine Folge komplexer Entwicklungsschritte. Es wird angenommen, dass jedem Entwicklungsschritt ein spezifisches genetisches Programm zugrunde liegt, welches maßgeblich von Transkriptionsfaktoren gesteuert wird. In aktuellen Arbeiten konnten wir zeigen, dass die Aktivität des Wnt/ $\beta$ -catenin Signalwegs transkriptionelle Programme steuert, die die Integration neuer Nervenzellen im Hippocampus regulieren. Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse auch, dass Störungen der Neurogenese im Alter mit einer verminderten Aktivität des Wnt/ $\beta$ -catenin Signalwegs einhergehen. Tatsächlich wirkte eine Aktivierung des Wnt/ $\beta$ -catenin Signalwegs altersbedingten Veränderungen in der Neurogenese entgegen. In laufenden Arbeiten untersuchen wir die Fragen, welche Faktoren die Aktivität des Wnt/ $\beta$ -catenin Signalwegs regulieren und welche Mechanismen zur Abnahme der Wnt/ $\beta$ -catenin Signalwegaktivität im Alter führen.

Förderung: DFG

### Rolle der Autophagie und der Lysosomenaktivität in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese

PI: Dr. Iris Schäffner, Prof. Dr. D.C. Lie  
Der Abbau und das Recycling von Zellbestandteilen sind wichtige Prozesse für die Funktion einer Zelle. Insbesondere somatische Stammzellen, die lebenslang ihre regenerativen Funktion erhalten müssen, sind von diesen Prozessen abhängig. Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass die mit Langlebigkeit assoziierten FoxO-Transkriptionsfaktoren die Aktivität der Autophagie, einem der zellulären Hauptabbau- und -recyclingwege, steuert. Verlust der FoxO-Funktion ist nicht nur mit einer Verminderung der Autophagie Aktivität verbunden, sondern führt zu einem vorzeitigen Verlust von Stammzellen und der Störung der Integration von Nervenzellen in Nervenzellnetzwerke. Unsere aktuellen Arbeiten weisen darauf hin, dass FoxO-Faktoren über die Regulation der Lysosomenfunktion die Aktivität der Autophagie steuert und dass die Rekonstitution der Lysosomenfunktion Defekte in FoxO-defizienten Stamm- und Nervenzellen

beheben kann. In einem eng verwandten Projekt testen wir des Weiteren die Hypothese, dass die Steigerung der Lysosomenfunktion Stamm- und Nervenzelldefekte im Alter mindert.

Förderung: IZKF Erlangen

### Astrozytenentwicklung und -dynamik im Hippocampus

PI: Dr. Ruth Beckervordersandforth

Hippocampale Plastizität wurde für eine lange Zeit hauptsächlich den Neuronen zugeschrieben. Erst seit kurzem ist bekannt, dass auch Astrozyten einen aktiven Beitrag zur Plastizität liefern. Astrozyten fungieren einerseits als Stammzellen, die neue Neurone und Gliazellen generieren. Andererseits dienen sie als Nischenzellen, die die Stammzellaktivität steuern und strukturelle und funktionelle Unterstützung für Nervenzellen bieten. Während die Astrozyten-ähnlichen Stammzellen Objekt intensiver Forschung sind, wurden Nischenastrozyten lange Jahre vernachlässigt. Entgegen der Annahme, dass Nischenastrozyten statisch und homogen sind, konnten wir zeigen, dass sich die hippocampale Nische durch Generierung neuer Astrozyten (Astrogenese) zeitlebens verändert. Unsere Forschung demonstriert, dass die adulte Astrogenese vergleichbar dynamisch ist wie die adulte Neurogenese, und sich an komplexe Stimuli wie physische Aktivität und Alterung adaptieren kann. Wir konnten zudem zeigen, dass die Generierung neuer Astrozyten nicht nur über gliogene Teilungen der Stammzellen läuft, sondern auch durch die Teilung scheinbar ausgereifter Astrozyten. Während dieser Teilungsmodus bis dato nur im sich entwickelnden Kortex beschrieben wurde, zeigen unsere Daten, dass dieser Prozess im Hippocampus von postnataler Entwicklung bis ins hohe Alter abläuft. Derzeit untersuchen wir molekulare Faktoren, die der Generierung neuer Astrozyten im adulten Gehirn zugrunde liegen.

Förderung: DFG

### Morphologische, molekulare und funktionelle Diversität hippocampaler Astrozyten

PI: Dr. Ruth Beckervordersandforth

Unsere Untersuchungen der astrozytären Diversität auf morphologischer, molekularer und physiologischer Ebene haben ergeben, dass jede anatomische Schicht des adulten Gyrus dentatus von morphologisch und molekular unterschiedlichen Astrozytenpopulationen besiedelt ist. Die unterschiedlichen Astrozytensubtypen unterscheiden sich des Weiteren in ihren physiologischen Funktionen, wie z.B. in der Bildung homotypischer astrozytärer Netzwerke, sowie im Transport von Glutamat. Von großer Wichtigkeit war die Entdeckung, dass molekulare und morphologische Schlüsseleigenschaften der murinen Gyrus Dentatus Astrozyten auch im Menschen wiederzufinden sind. Unsere Erkenntnisse zeigen, dass regionale Netzwerke nicht nur aus diverse Neuronensubtypen

gebildete werden, sondern auch unterschiedliche Astrozytenpopulationen enthalten.

Förderung: DFG

### **Funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung**

PI: Prof. Dr. D.C. Lie, Dr. S. Turan

Mutationen im Sox11 Gen wurden kürzlich als Ursache für eine Untergruppe einer mit mentaler Retardierung einhergehenden erblichen Erkrankung, dem Coffin-Siris Syndrom, identifiziert. In einem laufenden Projekt modellieren wir mit Hilfe humaner pluripotenter Stammzellen die Funktion von SOX11 in der Entwicklung des Zentralnervensystems. Hier konnten wir zeigen, dass SOX11 essentiell für die Generierung neuroektodermaler Strukturen ist und die Balance zwischen Proliferation und Differenzierung neuraler Stammzellen reguliert. Diese Daten tragen zu einem besseren Verständnis der pathogenetischen Mechanismen des Coffin-Siris-Syndroms bei. Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. B. Winner (Stammzellbiologische Abteilung) und Prof. Dr. A. Reis (Humangenetisches Institut) durchgeführt.

Förderung: Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Forschungsverbund ForInter

### **Lehre**

Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre zusammen mit den Kliniken für Psychiatrie und Nuklearmedizin, dem Radiologischen Institut sowie der Molekular-Neurologischen Abteilung im Fach Molekulare Bildgebung, in dessen Rahmen Studierende des Masterstudiengangs Molekulare Medizin modernste molekulare bildgebende Verfahren in Theorie und Praxis vermittelt werden.

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

### **Ausgewählte Publikationen**

Braun, K., Häberle, B.M., Wittmann, M.T., Lie, D.C. (2020) Enriched environment ameliorates adult hippocampal neurogenesis deficits in Tcf4 haploinsufficient mice. *BMC Neurosci.* Nov 23;21(1):50. doi: 10.1186/s12868-020-00602-3.

Heppt, J., Wittmann, M.T., Schaffner, I., Billmann, C., Zhang, J., Vogt-Weisenhorn, D., Prakash, N., Wurst, W., Taketo, M.M., Lie, D.C. (2020)  $\beta$ -catenin signaling modulates the tempo of dendritic growth of adult-born hippocampal neurons. *EMBO J.* Nov 2;39(21):e104472. doi: 10.15252/embj.2020104472. Epub 2020 Sep 15.

Boerstler, T., Wend, H., Krumbiegel, M., Kavyanifar, A., Reis, A., Lie, D.C., Winner, B., Turan, S. (2020) CRISPR/Cas9 mediated generation of human ARID1B heterozygous knockout hESC lines to model Coffin-Siris syndrome. *Stem Cell Res.* Jun 29;47:101889. doi: 10.1016/j.scr.2020.101889.

von Wittgenstein, J., Zheng, F., Wittmann, M.T., Balta, E.A., Ferrazzi, F., Schaffner, I., Häberle, B.M., Valero-Aracama, M.J., Koehl, M., Miranda, C.J., Kaspar, B.K., Ekici, A.B., Reis, A., Abrous, D.N., Alzheimer, C. & Lie, D.C. (2020) Sox11 is an Activity-

Regulated Gene with Dentate-Gyrus-Specific Expression Upon General Neural Activation. *Cereb Cortex.* doi: 10.1093/cercor/bhz338

Wedel, M., Frob, F., Elsesser, O., Wittmann, M.T., Lie, D.C., Reis, A. & Wegner, M. (2020) Transcription factor Tcf4 is the preferred heterodimerization partner for Olig2 in oligodendrocytes and required for differentiation. *Nucleic Acids Res.* doi: 10.1093/nar/gkaa218

Turan, S., Boerstler, T., Kavyanifar, A., Loskarn, S., Reis, A., Winner, B. & Lie, D.C. (2019) A novel human stem cell model for Coffin-Siris Syndrome like syndrome reveals the importance of SOX11 dosage for neuronal differentiation and survival. *Hum Mol Genet.* doi: 10.1093/hmg/ddz089

Fiebig, C., Keiner, S., Ebert, B., Schaffner, I., Jagasia, R., Lie, D.C. & Beckervordersandforth R. (2019) Mitochondrial Dysfunction in Astrocytes Impairs the Generation of Reactive Astrocytes and Enhances Neuronal Cell Death in the Cortex Upon Photothrombotic Lesion. *Front Mol Neurosci* 12: 40. doi: 10.3389/fnmol.2019.00040

Beckervordersandforth, R. & Rolando, C. (2020) Untangling human neurogenesis to understand and counteract brain disorders. *Current Opinion in Pharmacology* 2020.50:67-73. doi: 10.1016/j.coph.2019.12.002

Schneider, J., Karpf, J. & Beckervordersandforth, R. (2019) Role of astrocytes in the neurogenic niches. *Methods in Molecular Biology*, vol.1938. doi: 10-1007/978-1-4939-9068-9-2

### **Internationale Zusammenarbeit**

Dr. D.N. Abrous, Neurocentre Magendie U1215, INSERM und Université de Bordeaux, Bordeaux, Frankreich.

Prof. A. Ballabio, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Neapel, Italien

Dr. A. McNeill, Sheffield University, Sheffield, England

Prof. K. Nakashima, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Prof. M.M. Taketo, Kyoto University, Kyoto, Japan

Dr. Jan Beckervordersandforth, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands

Prof. Dr. Onur Basak, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands

Dr. Felipe Ortega, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain