

## Institut für Zellbiochemie

### Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511-532 2824 • E-Mail: Gaestel.Matthias@mh-hannover.de • <https://www.mhh.de/zellbiochemie>

Keywords: Proteinkinasen micro RNA Phosphorylierung SUMOylierung

### Forschungsprofil

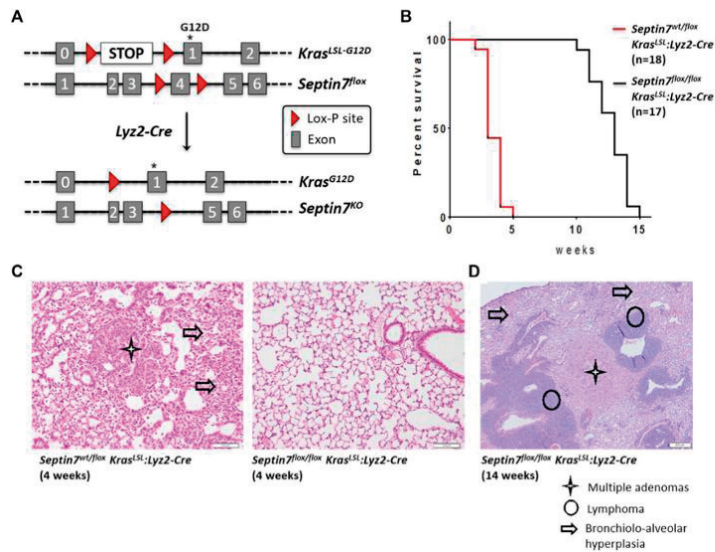
Innerhalb des Instituts für Zellbiochemie werden stress-abhängige Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel durch eine Modulation dieser Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die signalvermittelte Veränderung kovalenter, post-translationaler Proteinmodifikation stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Dieser wird zurzeit durch die Einbeziehung der Rolle von micro-RNAs, langen, nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs) und die Analyse der Funktion der GTP-bindenden Septinproteine ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und PD Dr. Scheibe und werden unter Nutzung von genetisch veränderten Mausmodellen untersucht. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38MAPK-vermittelten Signaltransduktion sowie von entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation auf der Ebene der mRNA-Stabilität und -Translatierbarkeit. In der Gruppe von PD Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Professorin Shcherbata hat die Schwerpunktprofessur der Abteilung „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“ inne und un-

tersucht die Rolle von miRNAs bei Signalverarbeitung und Stressantwort. Hierbei kommt dem Modellorganismus *Drosophila* eine große Rolle zu. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht. Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Master und Bachelor Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie, Chemie und Biomedizin und innerhalb der HBRS School of Excellence.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Die Rolle von Septin 7 bei der Kras-induzierten Tumorigenese

Septine sind die vierte, bisher relativ wenig untersuchte Komponente des eukaryotischen Zytoskelettes und bestehen aus 13 Isoformen. Sie sind essentiell für die Bildung und den Zerfall verschiedener intrazellulärer Strukturen, die z.B. an der Zellteilung und Zytokinese beteiligt sind. Septin 7 ist die einzige Isoform, welche in der Strukturbildung nicht durch andere Septine ersetzt werden kann. Die Deletion von Septin 7 in der Keimbahn der Maus führt zu embryonaler Lethalität, wohingegen die Ganzkörperdeletion in erwachsenen



**Abb. 1:** Septin7 ist essentiell für die Bildung Kras-induzierter Lungentumoren und deren Letalität in vivo (aus Front. Cell Dev. Biol. 9:795798. doi: 10.3389/ fcell.2021.795798). (A) Verwendete gene targeting-Strategie zur Generierung eines Kras- G12D-induzierten Lungentumormodells zur Verfolgung des Effekts der Septin 7-Defizienz mit Hilfe einer Lys2-Cre Deletionslinie. (B) Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen die essentielle Rolle von Septin 7 für die Lungenkrebsentwicklung im Kras-Tumormodell. Die Überlebenskurven unterscheiden sich signifikant, Septin 7-defiziente Mäuse überleben deutlich länger ( $\chi^2 = 36.29$ , entsprechender p-Wert  $< 0.0001$ ). (C) Repräsentative Gewebeschnitte der Lungen von 4-Wochen alten Mäusen mit unterschiedlichem Genotyp nach Hämatoxylin/Eosin-Färbung. Krebs-assoziierte Gewebsveränderungen sind markiert (Maßstabsbalken 100  $\mu\text{m}$ ). (D) 14-Wochen alte Lungen von überlebenden Septin 7-defizienten Mäusen zeigen späte Adenome und Lymphome. Der Pfeil markiert bronchiolo-alveolare Hyperplasie, der Stern - multiple Adenome und der Kreis - T-Zell-Lymphome (Maßstabsbalken 200  $\mu\text{m}$ ).

Mäusen und die Zelltyp-spezifische Deletionen von Septin 7 im hämatopoietischen Kompartiment und in myeloiden Zelllinien der Maus zu keinen sichtbaren Beeinträchtigungen der Tiere unter physiologischen Bedingungen führen. Interessanterweise ist die Zytokinese und Proliferation von Septin 7-defizienten Fibroblasten komplett blockiert, wohingegen verschiedene hämatopoietische Zelllinien in bei scheinbarer Deletion von Septin 7 normal proliferieren. Wegen dieser, möglicherweise Zelltyp-spezifischen Rolle von Septin 7 bei der Proliferation nehmen wir an, dass Septin 7 ein Zielmolekül für eine selektive Therapie von Tumoren fibroblastösen oder ähnlichen Ursprungs darstellen könnte.

Zur Analyse der Rolle von Septin 7 in der Tumorigenese haben wir ein etabliertes Modell der durch das mutierte Onkogen Kras-G12D-getriebenen Adenokarzinom-Bildung in der Lunge der Maus mit der Deletion von Septin 7 kombiniert (s. Abbildung 1A). Dabei werden nun parallel das Onkogen (Kras)-Allel durch Lys2-Cre-Deletion aktiviert und die Septin 7-Allele inaktiviert. Da Lys2-Cre spezifisch in Typ2-Alveozyten (AT2) exprimiert wird, werden diese Zellen durch Kras-G12D zur Proliferation getrieben und es entstehen multifokale, klonale Adenome in der alveolaren Region, die normalerweise zum Tod der Tiere ca. einen Monat nach der Geburt führen. Wird in den Mäusen gleichzeitig Septin 7 deletiert, zeigen die Tiere nach einem Monat keine Adenome (Abb. 1C) und überleben mehr als drei Monate (Abb. 1B). Tatsächlich zeigen diese Tiere erst nach mehr als drei Monaten wenige Adenome in der Lunge (Abb. 1d), zusammen mit Lymphomen, die wahrscheinlich aus der Lys2-Cre-Expression in lymphoiden Zellen resultieren. Damit konnte experimentell erstmals bewiesen werden, dass Septin 7 notwendig für eine Onkogen-getriebene Tumorigenese ist und damit ein Target für die Krebstherapie darstellen könnte. Die Rolle von Septin 7 sollte nun in anderen Tumormodellen untersucht werden, um die allgemeine Gültigkeit dieser Befunde zu überprüfen.

» Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2021)

### **Dissecting the molecular mechanisms of neurodegeneration and protective roles of miRNAs in Drosophila SWS/NTE neuropathy model**

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: Volkswagen Stiftung

### **Identifizierung von neuartigen potentiellen Tumorsuppressorgenen und epigenetischen Markern durch genomweite Methylierungsprofile mittels "Third Generation Sequencing" (Nanopore-Technologie)**

» Projektleitung: Tran, Doan Duy Hai (PD Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

### **Lange nicht-codierende RNAs als Quelle krebsspezifischer Polypeptide:**

#### **Potenzielle Biomarker und Modulatoren der Krebsentstehung**

» Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

### **MK2/3-abhängige Mechanismen der durch RIPK1-Phosphorylierung gesteuerten Regulation von Entzündung und Zelltod - Teil 1**

» Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

### **MK2/3-abhängige Mechanismen der durch RIPK1-Phosphorylierung gesteuerten Regulation von Entzündung und Zelltod - Teil2**

» Projektleitung: Menon, Manoj B (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

### **Stem cell niche formation induces stereotypical organogenesis**

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD)

### **Stress-dependent regulation of a liquid droplet component Rbfox1**

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: EMBO

### **Stress-dependent RNAi adeptness relies on subcellular Argonaute proteins' relocation into liquid RNP granules**

» Projektleitung: Shcherbata, Halyna (Prof. Dr.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V. (DAAD)

### **TrkA-regulierte tumorfördernde Gene**

» Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V.

### **Die Rolle der atypischen MAP-Kinasen ERK3 und ERK4 sowie der dazugehörigen MAPKAP-Kinase MK5 bei Zellproliferation und Tumorentstehung**

» Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.)

---

### **Originalpublikationen**

Burbano De Lara S, Tran DDH, Allister AB, Polenkowski M, Nashan B, Koch M, Tamura T. C20orf204, a hepatocellular carcinoma-specific protein interacts with nucleolin and promotes cell proliferation. *Oncogenesis* 2021;10(3):31

Davenport CF, Scheithauer T, Dunst A, Bahr FS, Dorda M, Wiehlmann L, Tran DDH. Genome-Wide Methylation Mapping Using Nanopore Sequencing Technology Identifies No-

vel Tumor Suppressor Genes in Hepatocellular Carcinoma. *Int.J.Mol.Sci.* 2021;22(8):3937

Drube S, Müller S, Weber F, Wegner P, Böttcher-Loschinski R, Gaestel M, Hutloff A, Kamradt T, Andreas N. IL-3 is essential for ICOS-L stabilization on mast cells, and sustains the IL-33-induced RORgammat(+) Treg generation via enhanced IL-6 induction. *Immunology* 2021;163(1):86-97

Gutierrez-Prat N, Cubillos-Rojas M, Cánovas B, Kuzmanic A, Gupta J, Igea A, Lonch E, Gaestel M, Nebreda AR. MK2 degradation as a sensor of signal intensity that controls stress-induced cell fate. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2021;118(29):e2024562118

Irmscher S, Zipfel SLH, Halder LD, Ivanov L, Gonzalez-Delgado A, Waldeyer C, Seiffert M, Brunner FJ, von der Heide M, Löschmann I, Wulf S, Czamara D, Papac-Milicevic N, Strauß O, Lorkowski S, Reichenspurner H, Holers MV, Banda NK, Zeller T, Binder EB, Binder CJ, Wiech T, Zipfel PF, Skerka C. Factor H-related protein 1 (FHR-1) is associated with atherosclerotic cardiovascular disease.. *Sci.Rep.* 2021;11(1):22511

Kandi R, Senger K, Grigoryan A, Soller K, Sakk V, Schuster T, Eiwien K, Menon MB, Gaestel M, Zheng Y, Florian MC, Geiger H. Cdc42-Borg4-Septin7 axis regulates HSC polarity and function. *EMBO Rep.* 2021;22(12):e52931

Karki P, Carney TD, Maracci C, Yatsenko AS, Shcherbata HR, Rodnina MV. Tissue-specific regulation of translational readthrough tunes functions of the traffic jam transcription factor. *Nucleic Acids Res.* 2021;

Melentev PA, Ryabova EV, Surina NV, Zhmujdina DR, Komissarov AE, Ivanova EA, Boltneva NP, Makhaeva GF, Sliusarenko MI, Yatsenko AS, Mohylyak II, Matiytsiv NP, Shcherbata HR, Sarantseva SV. Loss of swiss cheese in Neurons Contributes to Neurodegeneration with Mitochondria Abnormalities, Reactive Oxygen Species Acceleration and Accumulation of Lipid Droplets in *Drosophila* Brain. *Int.J.Mol.Sci.* 2021;22(15):8275

Menon MB, Yakovleva T, Ronkina N, Suwandi A, Odak I, Dhamija S, Sandrock I, Hansmann F, Baumgärtner W, Förster R, Kotlyarov A, Gaestel M. Lyz2-Cre-Mediated Genetic Deletion of Septin7 Reveals a Role of Septins in Macrophage Cytokinesis and Kras-Driven Tumorigenesis. *Front.Cell.Dev. Biol.* 2022;9:795798

Nugraha B, Scheibe R, Korallus C, Gaestel M, Gutenbrunner C. The p38/MK2 Axis in Monocytes of Fibromyalgia Syndrome Patients: An Exploratory Study. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(4):396

Petriv N, Neubert L, Vatashchuk M, Timrott K, Suo H, Hochnadel I, Huber R, Petzold C, Hrushchenko A, Yatsenko AS, Shcherbata HR, Wedemeyer H, Lichtinghagen R, Falfushynska H, Lushchak V, Manns MP, Bantel H, Sem-

chyshyn H, Yeysa T. Increase of alpha-dicarbonyls in liver and receptor for advanced glycation end products on immune cells are linked to nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer. *Oncoimmunology* 2021;10(1):1874159

Polenkowski M, Burbano de Lara S, Allister AB, Nguyen TNQ, Tamura T, Tran DDH. Identification of Novel Micropeptides Derived from Hepatocellular Carcinoma-Specific Long Non-coding RNA. *Int.J.Mol.Sci.* 2021;23(1):58

Riat A, Suwandi A, Ghashang SK, Buettner M, Eljurnazi L, Grassl GA, Gutenbrunner C, Nugraha B. Ramadan Fasting in Germany (17-18 h/Day): Effect on Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Association With Mood and Body Composition Parameters. *Front.Nutr.* 2021;8:697920  
Ruiz M, Khairallah M, Dingar D, Vaniotis G, Khairallah RJ, Lauzier B, Thibault S, Trépanier J, Shi Y, Douillette A, Hussein B, Nawaito SA, Sahadevan P, Nguyen A, Sahmi F, Gillis MA, Sirois MG, Gaestel M, Stanley WC, Fiset C, Tardif JC, Allen BG. MK2-Deficient Mice Are Bradycardic and Display Delayed Hypertrophic Remodeling in Response to a Chronic Increase in Afterload. *J.Am.Heart Assoc.* 2021;10(4):e017791

Ryabova EV, Melentev PA, Komissarov AE, Surina NV, Ivanova EA, Matiytsiv N, Shcherbata HR, Sarantseva SV. Morpho-Functional Consequences of Swiss Cheese Knockdown in Glia of *Drosophila melanogaster*. *Cells* 2021;10(3):529

Shafiq M, Jagavelu K, Iqbal H, Yadav P, Chanda D, Verma NK, Ghosh JK, Gaestel M, Hanif K. Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)-Activated Protein Kinase 2 (MK2) is Protective in Pulmonary Hypertension. *Hypertension* 2021;77(4):1248-1259

Shafiq M, Lone ZR, Bharati P, Singh H, Jagavelu K, Verma NK, Ghosh JK, Gaestel M, Hanif K. Involvement of mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinase 2 (MK2) in endothelial dysfunction associated with pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2021;286:120075

Yatsenko AS, Kucherenko MM, Xie Y, Urlaub H, Shcherbata HR. Exocyst-mediated membrane trafficking of the lissencephaly-associated ECM receptor dystroglycan is required for proper brain compartmentalization. *Elife* 2021;10:e63868

## BIOCHEMIE

Yatsenko AS, Shcherbata HR. Distant activation of Notch signaling induces stem cell niche assembly. PLoS Genet. 2021;17(3):e1009489

### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Frontiers in Cell and Developmental Biology, Schweiz,  
Editorial Board – Mitglied.