

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511/532-2896 • E-Mail: Grothe.Claudia@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses steht die physiologische Rolle neurotropher Faktoren während der neuronalen Entwicklung und bei De- und Regenerationsvorgängen im Nervensystem sowie die potentielle therapeutische Applikation neurotropher Faktoren bei neurodegenerativen Erkrankungen. Besonderes Interesse liegt dabei auf den zellulären und molekularen Interaktionen beim Morbus Parkinson, der Spinalen Muskelatrophie und der peripheren Nervenregeneration. Die verschiedenen Fragestellungen werden in vitro und in vivo unter Verwendung entsprechender Mausmutanten und geeigneter Tiermodelle bearbeitet. Erkenntnisse aus diesen Studien bilden die Grundlage für die Entwicklung alternativer therapeutischer Strategien. Die Effizienz der Applikation gentechnisch modifizierter Zellen evaluieren wir in entsprechenden Rattenmodellen des Morbus Parkinson und nach peripherer Nervenläsion im Hinblick auf die morphologische und funktionelle Integration der transplantierten Stamm-Zellen (Morbus Parkinson) und Schwann-Zellen (periphere Nerven). Am Institut für Neuroanatomie wird ein EU-Konsortium koordiniert, das Chitosan-basierte periphere Nerveninterponate - angereichert mit luminalen Strukturgebern sowie neurotrophen Faktoren und/oder gentechnisch modifizierten Zellen - entwickelt.

Forschungsprojekte

Bedeutung des FGF Systems für die Entwicklung dopaminergener Neurone im Mittelhirn

Die Degeneration oder Missbildung der dopaminergen Neurone des Mittelhirns (Substantia nigra und ventrales tegmentales Areal) steht im engen Zusammenhang mit neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson, Schizophrenie bzw. Angstverhalten. Daher ist ein umfassendes Verständnis der Signalwege während des Entwicklungsprozesses dieses Zelltyps notwendig, um zur Entwicklung neuer kausaler therapeutischer Strategien beizutragen. Der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF-2) ist ein potenter neurotropher Faktor für mesenzephal dopaminerge Neurone. FGF-2 wirkt neuroprotektiv auf die adulten dopaminergen Neurone und anregend auf die Vorläuferzellteilung. Dennoch haben wir zuvor in der Substantia nigra der FGF-2 defizienten Mäuse paradoxerweise mehr dopaminerge Neurone vorgefunden.

In diesem Zusammenhang haben wir die Rolle des FGF-2 während der Entwicklung untersucht und fanden, dass der FGF-2 Verlust insgesamt zu einer Hyperplasie spezifisch in der Substantia nigra führt. Die erhöhte Proliferationsrate in der subventrikulären aber nicht in der ventrikulären Zone zu einem späten Zeitpunkt der Differenzierungsphase (E14,5) deutet auf eine Verschiebung der Zellzyklusdynamik hin, die sich in einer verlängerten Transition der proliferativen neuronalen Stammzellen zu dopaminergen Vorläufern äußert (Abb.1). Die FGF-Familie umfasst, einschließlich des FGF-2, 22 Familienmitglieder, die viele Funktionen während der Entwicklung und bei der Homöostase des adulten Systems teilen. Um eine mögliche Kompensation des FGF-2 Verlustes durch andere Familienmitglieder abzuklären, wurden die mRNA-Level anderer Mitglieder der FGF-Familie in den FGF-2 defizienten Mutanten untersucht und unverändert vorgefunden. Da dieses eine mögliche Kompensation auf Proteinebene noch nicht ausschließt, wurde eine biochemische Analyse der Aktivierung der ERK1/2, Akt und Wnt/ β -catenin Signalwege im embryonalen ventralen Mittelhirn studiert. Der Vergleich FGF-2 defizienter Mäuse mit den Wildtyp-Tieren zeigte eine normale Aktivierung dieses klassischen FGF-Signalweges, der über die Membran-ständigen FGF-Rezeptoren (FGFR) vermittelt wird und

mit proliferativen Prozessen im Zusammenhang steht. In Übereinstimmung dazu wurde in embryonalen Stadien eine Akkumulation des FGFR1 im Zellkern der Zellen des ventralen Mittelhirns der FGF-2-defizienten Mäuse vorgefunden. Dies deutet auf eine verstärkte Aktivierung eines alternativen FGF-Signalweges hin, des Integrativen Nukleären FGFR1 Signalweges (INFS), welcher mit neuronaler Differenzierung in Verbindung gebracht wurde. Darüber hinaus wurde ein neuer interaktiver Mechanismus zwischen INFS und Nurr1, einem essentiellen integrativen Transkriptionsfaktor in der dopaminergen Differenzierung, identifiziert und charakterisiert. Dazu wurde biochemisch gezeigt, dass die beiden Proteine in Zellen des ventralen Mittelhirns endogen interagieren. Wir konnten auch zeigen, dass die Anwesenheit von Nurr1 die Dynamik des FGFR1 in Richtung Transkription begünstigt und dass beide Proteine die Transkription eines Schlüsselgens für den dopaminergen Phänotyp, der Tyrosinhydroxylase, kooperativ steuern.

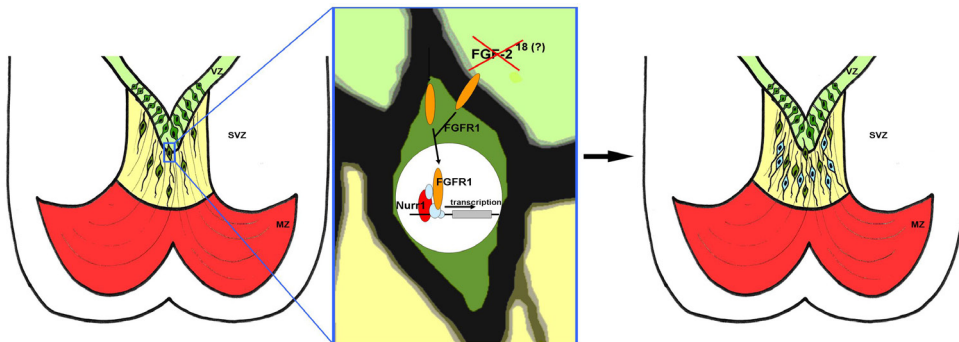


Abb. 1: Links: Die Proliferation der neuronalen Stammzellen findet in der ventrikulären Zone (vz, grün) statt. Während der Neurogenese verlassen die Stammzellen den Zyklus und wandern ventral in die subventrikuläre Zone (svz, gelb) aus. Hier differenzieren die postmitotischen Vorläufer kontinuierlich zu dopaminergen Neuronen, während sie weiterhin ihre Migration in die ventral liegende Mantelzone (mz, rot) fortsetzen. Mitte: Beim Verlust von FGF-2 kommt es zur Akkumulation des FGFR1 im Zellkern der Zellen des ventralen Mittelhirns, was zuvor in Zusammenhang mit neuronaler Differenzierung gebracht wurde. Dort interagiert der FGFR1 mit dem Transkriptionsfaktor Nurr1, der die Expression der dopaminergen Gene steuert. Dadurch wird vermutlich die Differenzierung in dopaminerge Neurone gelenkt. Rechts: Dies äußert sich in einer verstärkten Neurogenese im ventralen Mittelhirn zu einem späten Zeitpunkt der Differenzierungsphase.

Zusätzlich fanden wir heraus, dass der Verlust von FGF-2 in der Reduktion des ontogenetischen Zelltodes in der Substantia nigra resultiert. Da bei diesem natürlichen Prozess die „falsch“-projizierenden Neurone absterben sollen, könnte vermutlich eine inadäquate Innervation des Vorderhirns vorliegen. Dies wurde in explantierten organotypischen Co-Kulturen aus ventralem Mittelhirn sowie Vorderhirn untersucht. Eine veränderte Bildung des nigrostriatalen Traktes konnte tatsächlich bei Abwesenheit von FGF-2 nachgewiesen werden; dabei wurden längere Fasern in den reinen FGF-defizienten Co-Kulturen festgestellt. Die heterogenen Co-Kulturen, in denen FGF-2 im Vorderhirn oder Mittelhirn fehlte, zeigten breitere, diffuse Trakte im Vergleich zu dem schmaleren Trakt der reinen Wildtyp-Co-Kulturen. Es scheint, dass das komplexe Zusammenspiel des FGF-2 aus dem Vorder- und Mittelhirn notwendig ist, um einen adäquaten Innervationsverlauf zum Zielgewebe sicherzustellen.

Diese Befunde unterstreichen die multifunktionale Rolle von FGF-2 während der Entwicklung des zentralen Nervensystems und bieten neue detaillierte Einblicke in die dynamischen molekularen und physiologischen Prozesse während der Entwicklung der dopaminergen Neurone im ventralen Mittelhirn.

Baron O., Förthmann B., Lee Y.W., Stachowiak E.K., Ratzka A., Grothe C., Claus P*, Stachowiak M.K.* "Cooperation of nuclear FGFR1 and Nurr1 offers a new interactive mechanism in postmitotic development of mesencephalic dopaminergic neurons". J Biol

Chem., 2012; 287:19827-40. *Corresponding authors contributed equally

Ratzka A.*, Baron O.*, Stachowiak M.K., Grothe C. "FGF-2 regulates dopaminergic neuron development in vivo". J Neurochem., 2012; 122: 94-105. *authors contributed equally

Baron O., Ratzka A., Grothe C. "FGF-2 regulates adequate nigrostriatal pathway formation in mice". J Comp Neurol., 2012; 520:3949-61

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stachowiak, Michal (Prof., PhD), State University New York, Buffalo; Förderung: DFG-Normalverfahren (GR 857/23-1)

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Forschergruppe: 2 Projekte (548/20-3; 548/20-4)

Molekulare Analyse des FGF-2-Systems während der Entwicklung dopaminerger Neurone

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Normalverfahren

Biohybride Nerveninterponate zur Steigerung der peripheren Nervenregeneration

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: European Commission EU-FP7-HEALTH-2011-278612 (Koordination MHH)

Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie und Entwicklung einer Therapie durch Inhibition der Rho-Kinase

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Philipp & Freunde - SMA Deutschland e.V.

Bedeutung des neurotrophen Faktors FGF-2 bei der Amyotrophen Lateralsklerose - Untersuchungen an Doppelmausmutanten

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)

Entwicklung eines „intelligenten“ Nerveninterponates

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: Internationale Stiftung Neurobionik

Evaluation des Effektes eines Peptidfragmentes des C3bot-Proteins auf die Regeneration peripherer Nerven

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Just, Ingo (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Sibylle Assmus

Originalpublikationen

Baron O, Förthmann B, Lee YW, Terranova C, Ratzka A, Stachowiak EK, Grothe C, Claus P, Stachowiak MK. Cooperation of nuclear fibroblast growth factor receptor 1 and Nurr1 offers new interactive mechanism in postmitotic development of mesencephalic dopaminergic neurons. J Biol Chem; 2012;287(24):19827-19840

Baron O, Ratzka A, Grothe C. Fibroblast growth factor 2 regulates adequate nigrostriatal pathway formation in mice. J Comp Neurol; 2012;520(17):3949-3961

Bosio Y, Berto G, Camera P, Bianchi F, Ambrogio C, Claus P, Di Cunto F. PPP4R2 regulates neuronal cell differentiation and survival, functionally cooperating with SMN. Eur J Cell Biol; 2012;91(8):662-674

Förthmann B, Binkmann H, Ratzka A, Stachowiak MK, Grothe C, Claus P. Immobile survival of motoneuron (SMN) protein stored in Cajal bodies can be mobilized by protein interactions. Cell Mol Life Sci; 2013;1-14

Hensel N, Ratzka A, Brinkmann H, Klimaschewski L, Grothe C, Claus P. Analysis of the fibroblast growth factor system reveals alterations in a mouse model of spinal muscular atrophy. PLoS One; 2012;7(2):e31202

Irschick R, Trost T, Karp G, Hausott B, Auer M, Claus P, Klimaschewski L. Sorting of the FGF receptor 1 in a human glioma cell line. Histochem Cell Biol; 2013;139(1):135-148

Klein A, Lane EL, Dunnett SB. Brain repair in a unilateral rat model of Huntington's disease: new insights into impairments and restoration of forelimb movement patterns. *Cell Transplant*; 2012;DOI: 10.3727/096368912X657918

Klein A, Sacey LA, Whishaw IQ, Dunnett SB. The use of rodent skilled reaching as a translational model for investigating brain damage and disease. *Neurosci Biobehav Rev*; 2012;36(3):1030-1042

Lee YW, Terranova C, Birkaya B, Narla S, Kehoe D, Parikh A, Dong S, Ratzka A, Brinkmann H, Aletta JM, Tzanakakis ES, Stachowiak EK, Claus P, Stachowiak MK. A novel nuclear FGF Receptor-1 partnership with retinoid and Nur receptors during developmental gene programming of embryonic stem cells. *J Cell Biochem*; 2012;113(9):2920-2936

Mensching L, Börger AK, Wang X, Charalambous P, Unsicker K, Haastert-Talini K. Local substitution of GDF-15 improves axonal and sensory recovery after peripheral nerve injury. *Cell Tissue Res*; 2012;350(2):225-238

Rath A, Klein A, Papazoglou A, Pruszk J, Garcia J, Krause M, Maciaczyk J, Dunnett SB, Nikkiah G. Survival and Functional Restoration of Human Fetal Ventral Mesencephalon Following Transplantation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Transplant*; 2012;DOI: 10.3727/096368912X654984

Ratzka A, Baron O, Stachowiak MK, Grothe C. Fibroblast growth factor 2 regulates dopaminergic neuron development in vivo. *J Neurochem*; 2012;122(1):94-105

Thau N, Jungnickel J, Knippenberg S, Ratzka A, Dengler R, Petri S, Grothe C. Prolonged survival and milder impairment of motor function in the SOD1 ALS mouse model devoid of fibroblast growth factor 2. *Neurobiol Dis*; 2012;47(2):248-257

Übersichtsarbeiten

Claus P. Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie. *Klin Neurophysiol*; 2012;43(3):203-205

Grothe C, Haastert-Talini K, Freier T, Navarro X, Dahlin LB, Salgado A, Rockkind S, Shahar A, Pinto LF, Hildebrandt M, Geuna S. BIO-HYBRID - Biohybrid templates for peripheral nerve regeneration. *J Peripher Nerv Syst*; 2012;17(2):220-222

Klein A, Whishaw IQ. Skilled motor control for the preclinical assessment of functional deficits and recovery following nigral and striatal cell transplantation. *Prog Brain Res*; 2012;200:279-301

Trueman RC, Klein A, Lindgren HS, Lelos MJ, Dunnett SB. Repair of the CNS Using Endogenous and Transplanted Neural Stem Cells. *Curr Top Behav Neurosci*; 2012;DOI: 10.1007/7854_2012_223

Buchbeiträge, Monografien

Haastert-Talini K. Culture and proliferation of highly purified adult Schwann cells from rat, dog, and man. In: *United States*; 2012. S. 189-200

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rayes, Sarah al (Dr. med.): Modulation Aktin-regulierender Signalkaskaden in einem Modell der Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Bachelor

Jabali, Ammar (B. Sc. Biol.): Molekulare Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie - die Rolle der Phosphorylierung des SMN-Proteins.

Stipendien

Baron, Olga (Dr. rer. nat.): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Reiestipendium der Initiative SMA.

Rumpel, Regina (Tierarzt): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Wissenschaftspreise

Claus, Peter (Prof. Dr.): Felix-Jerusalem-Preis für neuromuskuläre Erkrankungen (1. Preis des Felix-Jerusalem-Preises der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.)

Baron, Olga (Dr. rer. nat.): Förderpreis Tiermedizin der KURT-ALTEN-STIFTUNG.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Best Poster Award, 5th Graduate School Day of the Center for Systems Neuroscience (ZSN) Hannover within the Hannover Graduate School for Veterinary Pathobiology, Neuroinfectiology and Translational Medicine (HGNI).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Vorsitzender im Kuratorium der Stiftung Sibylle Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; Gutachter für diverse Fachjournale.

Claus, Peter (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale; Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten von Patientenorganisationen.

Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für Forschungsförderung und diverse Fachjournale.