

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

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

■ Keywords: BIOHYBRID; Nervenimplantate; FGF-2; dopaminerge Neurone; Nervenregeneration; Spinale Muskelatrophie; Amyotrophe Lateralsklerose; Nerveninterponat; Neuroinfektion; Synuclein

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 dopaminergen Neurone (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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Weiterführende Untersuchungen zur Rekonstruktion peripherer Nerven mit Patienten-spezifischen Implantaten

Im Rahmen des von Frau Professorin Grothe am Institut für Neuroanatomie koordinierten und durch die Europäische Kommission geförderten Projektes BIOHYBRID (FP7-HEALTH-Programm) haben in den Jahren 2011-2015 zehn Partner aus europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Portugal, Schweden und Spanien) und dem assoziierten Israel an der Entwicklung komplexer Nervenimplantate auf der Basis von hohlen Chitosan-Röhrchen gearbeitet. Die umfassenden multidisziplinären prä-klinischen Studien wurden auf zellulärer Ebene und in Tiermodellen durchgeführt und haben zur Publikation von etwa 50 begutachteten Artikeln, in teils führenden internationalen Journalen auf dem Gebiet der Biomaterialien und des „Tissue Engineerings“, geführt.

Unsere Arbeitsgruppe verfolgt seit etlichen Jahren sowohl zell-basierte als auch materialwissenschaftliche Ansätze zur Förderung der peripheren Nervenregeneration mithilfe einfacher oder komplexer bioartifizierlicher Nervenimplantate. Für den klinischen Einsatz verfügbare künstliche biodegradierbare Nervenleitschienen konnten bisher nicht den durch körpereigenen Gewebeersatz erzielbaren Therapieerfolg erreichen.

Verletzungen peripherer Nerven, die einer chirurgischen Überbrückung der zwischen durchtrennten Nervenenden entstandenen Defektstrecken bedürfen, treten als Folge von Berufs-, Haushalts- und Freizeitunfällen auf. Die Verwendung eines körpereigenen Nervenersatzes ruft neue Verletzungen und funktionelle Ausfälle der Spendernerven hervor und ist deshalb nur begrenzt möglich.

Unter der Leitung des Institutes für Neuroanatomie wurden zunächst 1-kammerige (hohle) Nervenleitschienen aus Chitosan für den klinischen Einsatz in prä-klinischen Tiermodellen erfolgreich evaluiert und anschließend für den klini-

schen Gebrauch zugelassen. Chitosan ist ein natürliches Biopolymer, das durch Hydrolyse aus dem in Krabbenpanzern enthaltenen Chitin gewonnen wird. Die daraus hergestellten Nervenleitschienen sind biokompatibel und biologisch abbaubar. Nicht zuletzt aufgrund ihrer Transparenz, Kollaps-stabilität und leichten Verarbeitbarkeit, finden sie seit bereits etwa einem Jahr in der Klinik Anwendung für kurzstreckige Nervenüberbrückungen.

Darüber hinaus besteht weiterhin der Bedarf nach Implantaten für eine langstreckige Nervenüberbrückung, und die moderne regenerative Medizin verlangt die Entwicklung Patienten-spezifischer Implantate. Jüngste Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben im Verbund mit den Studien unserer europäischen Partner gezeigt, dass die Chitosan-Nervenleitschienen bei Ratten mit Diabetes Typ II relevanten Blut-Glukose-Spiegeln die Regeneration durchtrennter Nerven noch besser unterstützen als bei systemisch gesunden Tieren. Zudem konnten wir im Tiermodell zeigen, dass das longitudinale Einziehen eines perforierten Chitosanfilms in die Röhrchen und damit die Schaffung eines 2-kammerigen Implantates die Vaskularisierung der Regenerate und nachfolgend den Grad der funktionellen Wiederherstellung über eine kritische Defektstrecke von 15 mm verbessert. Die Studien wurden kürzlich in Biomaterials publiziert (Meyer et al., Biomaterials 2016, 76:33-51).

Zukünftige Studien befassen sich nun mit der Eignung dieser weiterentwickelten Implantate für die zeitverzögerte Rekonstruktion von Nervendurchtrennungen und weiteren Möglichkeiten, solche Implantate Patienten-spezifisch (z.B. auf das Lebensalter abgestimmt) zu gestalten.

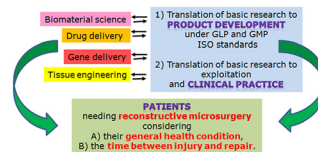


Abb. 1: Die Abbildung skizziert das Konzept unserer zukünftigen Projekte, die wir zum Teil gleichfalls als internationale Verbundprojekte, in einem multidisziplinären Ansatz unter Einbeziehung der (Bio-)Materialwissenschaften, des „Tissue Engineering“, der Gentherapie und der lokalen Freisetzung von regenerations-fördernden Substanzen, planen. Durch aktive Kooperation unterschiedlicher Fachrichtungen wird die Überführung von Erkenntnissen aus den Basiswissenschaften in die Produktentwicklung und die klinische Anwendung möglich. Nicht zuletzt durch eine enge Zusammenarbeit mit klinischen Wissenschaftlern (Nervenchirurgen) streben wir die Entwicklung Patienten-spezifischer Nervenimplantate an.

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.) und Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Europäisches BIOHYBRID Consortium; Förderung: EU-FP7-HEALTH-2011 grant agreement no 278612 (BIOHYBRID)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

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.

Role of changes in the actin cytoskeleton as potential therapeutic target in ALS - PE2/5 Actin ALS

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

Axonal damage after infection - cellular mechanisms and signaling

■ Projektleitung: Claus, Peter (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)

Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM): Entwicklung und Produktion einer innovativen Nervenleitschiene zur Unterstützung der Regeneration verletzter Digitalnerven (EPINUR)

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: AiF Projekt GmbH ZIM - Kooperationsprojekte -

Die Rolle des SMN Proteins bei der Bildung von RNA- und Protein-Akkumulationen bei der neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

■ Projektleitung: Förthmann, Benjamin (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH HiLF

Funktionelle, molekulare und morphometrische Evaluation im Morbus Parkinson Rattenmodell nach intrastriatraler Transplantation neuronaler Progenitorzellen

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: MHH-Neurochirurgie

Originalpublikationen

Haastert K, Mauritz C, Chaturvedi S, Grothe C. Human and rat adult Schwann cell cultures: fast and efficient enrichment and highly effective non-viral transfection protocol. *Nat Protoc* 2007;2(1):99-104

Kreshuk A, Walecki R, Koethe U, Gierthmuehlen M, Plachta D, Genoud C, Haastert-Talini K, Hamprecht FA. Automated tracing of myelinated axons and detection of the nodes of Ranvier in serial images of peripheral nerves. *J Microsc* 2015;259(2):143-154

Li S, Payne S, Wang F, Claus P, Su Z, Groth J, Geradts J, de Ridder G, Alvarez R, Marcom PK, Pizzo SV, Bachelder RE. Nuclear basic fibroblast growth factor regulates triple-negative breast cancer chemo-resistance. *Breast Cancer Res* 2015;17:91-015-0590-3

Meyer C, Stenberg L, Gonzalez-Perez F, Wrobel S, Ronchi G, Udina E, Sukanuma S, Geuna S, Navarro X, Dahlin LB, Grothe C, Haastert-Talini K. Chitosan-film enhanced chitosan nerve guides for long-distance regeneration of peripheral nerves. *Biomaterials* 2015;76:33-51

Meyer C, Wrobel S, Raimondo S, Rochkind S, Heimann C, Shahar A, Ziv-Polat O, Geuna S, Grothe C, Haastert-Talini K. Peripheral nerve regeneration through hydrogel enriched chitosan conduits containing engineered Schwann cells for drug delivery. *Cell Transplant* 2016;25(1):159-182

Rohrbeck A, Stahl F, Höltje M, Hettwer T, Lindner P, Hagemann S, Pich A, Haastert-Talini K. C3-induced release of neurotrophic factors from Schwann cells - potential mechanism behind its regeneration promoting activity. *Neurochem Int* 2015;90:232-245

Ronchi G, Haastert-Talini K, Fornasari BE, Perroteau I, Geuna S, Gambarotta G. The Neuregulin1/ErbB system is selectively regulated during peripheral nerve degeneration and regeneration. *Eur J Neurosci* 2016;43(3):351-364

Rumpel R, Baron O, Ratzka A, Schroder ML, Hohmann M, Effenberg A, Claus P, Grothe C. Increased innervation of forebrain targets by midbrain dopaminergic neurons in the absence of FGF-2. *Neuroscience* 2016;314:134-144

Übersichtsarbeiten

Forthmann B, Aletta JM, Lee YW, Terranova C, Birkaya B, Stachowiak EK, Stachowiak MK, Claus P. Coalition of Nuclear Receptors in the Nervous System. *J Cell Physiol* 2015;230(12):2875-2880

Geuna S, Raimondo S, Fregnan F, Haastert-Talini K, Grothe C. In vitro models for peripheral nerve regeneration. *Eur J Neurosci* 2016;43(3):287-296

Hensel N, Rademacher S, Claus P. Chatting with the neighbors: crosstalk between Rho-kinase (ROCK) and other signaling pathways for treatment of neurological disorders. *Front Neurosci* 2015;9:198

Abstracts

2015 wurden 21 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bronzlik, Paul (Dr. med.): Tierexperimentelle Untersuchungen an Mausmutanten zur Funktion der endogenen Polysialinsäure bei der peripheren Nervenregeneration.

Master

Freund, Lena Julie (M.Sc.): In vitro analysis of a potential piezoelectric effect of electrospun meshes on schwann cell morphology and neurite outgrowth.

Müller, Carina (M.Sc.): Struktur und Funktion von Stressgranula in Motoneuron-Erkrankungen.

Bachelor

Dehus, Janina (B.Sc.): Intrazelluläre Lokalisation des Survival of Motoneuron (SMN) Proteins in neuronalen Zellen.

Dragon, Anna (B.Sc.): Dipeptide Repeat Proteins bei der Amyotrophen Lateralsklerose.

Kummerfeld, Delf-Magnus (B.Sc.): The influence of FGF-2 on the Wnt/beta-catenin pathway during dopaminergic neuron development in vitro.

Schade, Sophie Kristin (B.Sc.): Influence of Wnt-signaling on neuronal proliferation and differentiation.

Vogt, Nikolaus (B.Sc.): Die Rolle des survival of motor neuron Proteins (SMN) bei der Retinsäure-abhängigen neuronalen Differenzierung.

Stipendien

Schwarz, Lisa-Marieke (cand. med.): StrucMed-Programm.

Schröder, Marie Luise (cand. med. vet.): Stipendium MHH.

Rademacher, Sebastian (PhD-Student): Stipendium MHH/ZSN.

Lübben, Verena (PhD-Student): Stipendium MHH/ZSN.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Vorsitzende 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 Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale; Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten von Patientenorganisationen.

Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.): Fachgutachterin für verschiedene internationale peer-reviewed Journals, Fachgutachter für Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, H2020-FETOPEN-2014-2015-RIA, Section Editor Biomed Research International.

Ratzka, Andreas (Dr. rer. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale.