OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2014

Institut für Neuropathologie

INSTITUT FÜR NEUROPATHOLOGIE

Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg
Tel.+49 (0)391 67 15825, Fax +49 (0)391 67 13300
christian.mawrin@med.ovgu.de

1. Leitung

Professor Dr. med. Christian Mawrin

2. Hochschullehrer

Professor Dr. med. Christian Mawrin

Prof. Dr. rer. nat. habil. Elmar Kirches

3. Forschungsprofil

- Rolle mitochondrialer Eisenproteine im Gehirn
- Rolle von mTORC1 und seine pharmakologische und gentechnische Manipulierbarkeit in Meningeomen
- Differentielle Expression und Bedeutung einzelner miRNAs in Meningeomen unterschiedlicher WHO-Grade
- Einfluss von Stoffwechselparametern und mTOR-Komplexen für die Migration von Tumorzellen
- Mitochondriale Dysfunktion in Mitochondriopathien und neurodegenerativen Erkrankungen

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Christian Mawrin

Förderer: Alexander von Humboldt-Stiftung; 01.04.2014 - 31.12.2015

Genmutationen pädiatrischer Meningeome

Seit langem ist die wesentliche Bedeutung einer Inaktivierung des Tumorsuppressors NF2/Merlin bei Meningeomen aller WHO-Grade bekannt, obwohl genetische Fingerabdrücke zur Unterscheidung der Mehrheit benigner von der Minderheit höhergradiger Meningeome bislang nicht erkannt wurden. Insgesamt ist die Erforschung unterscheidbarer genetischer Pathways zur Genese von Hirnhauttumoren noch wenig vorangeschritten, etwa im Vergleich zu den erheblichen Fortschritten bei glialen Tumoren. In jüngster Zeit wurden immerhin eine Reihe für Tumorzellen relevanter Gene identifiziert, die in einem geringen Prozentsatz adulter Meningeome meist nur in solchen ohne NF2-Verlust-mutiert sind, wie etwa *AKT, SMO*, *KLF4* und *TRAF7*.

Meningeome sind bei Kindern sehr seltene Erkrankungen und daher nicht in größeren Studien untersucht. Im Bereich pädiatrischer Meningeome ist bislang beinahe nichts zu Genmutationen oder chromosomalen Stückverlusten bekannt. Wir suchen daher mittels Sanger-Sequenzierung an zwei größeren Kollektiven pädiatriischer Meningeome mit teils bekanntem NF2-Status nach Mutationen der oben genannten Gene. Wir analysieren zudem die Aktivierung von mTOR-Pathways, für die wir uns in einem anderen Projekt als therapeutische Targets interessieren, und die überdies von der Mutation des oben erwähnten Gens *AKT* beeinflusst werden. Parallel dazu findet am Deutschen Krebsforschungszentrum (Heidelberg) an einer kleinen Auswahl von Fällen die Suche nach weiteren potenziell für pädiatrische Meningeome relevanten Genen statt.

Projektleiter: Prof. Dr. Christian Mawrin

Förderer: Haushalt; 01.01.2014 - 31.12.2015

mTOR-Komplexe als therapeutische Zielstruktur beim Meningeom

Das Protein mTOR (mammalian target of rapamycin) ist Bestandteil zweier Enzymkomplexe (mTORC-1 und -2), die bei Tumorzellen eine zentrale Rolle einnehmen an der Schnittstelle pro-mitogener Signale (Wachstumsfaktoren) mit Wachstun begrenzenden metabolischen Signalen (ATP-Mangel, Mangel essentieller Aminosäuren, Hypoxie). Die Enzymkomplexe regulieren durch ihre Kinase-Aktivität u.a. die Proteinbiosynthese und verrechnen dabei die im Rahmen der genannten Stoffwechselparameter gegebenen Möglichkeiten des Zellwachstums mit den von zahlreichen Rezeptortyrosinkinasen einlaufenden positiven Impulsen,

Im Projekt analysieren wir die Wirkungen von Hemmstoffen dieser Komplexe auf Proliferation und Migration von Meningeomzellen in Abhängigkeit vom Status der Inaktivierung des Meningeom-typischen Tumorsuppressors NF2. Wir nutzen dazu neben Zellkulturen mit definiertem NF2-Status und subkutanen Mausmodellen vor allem intrakranielle (orthotope) Xenograft-Modelle der Maus. Wir nutzen Hemmstoffe mit unterschiedlichen Angriffspunkten (FKBP12-abhängige und ATP-kompetitive) mit selektiver Hemmung von mTORC1 oder Hemmung beider Komplexe. Zu den Messparametern gehört neben Überlebenszeit der Mäuse, Proliferationsindex, Migrationsfähigkeit und mTORC-Aktivität auch die Tumorvolumetrie im MRT (in Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Neurobiologie).

Projektleiter: Prof. Dr. Christian Mawrin

Projektbearbeiter: Lisa Baldauf

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.09.2014 - 31.08.2015

Rolle von Mitoferrinen für Neurodegeneration

Eisen (Fe) spielt eine wichtige Rolle in prosthetischen Gruppen (Fe-S-Cluster, Häme), die in den Mitochondrien synthetisiert werden. Diese Moleküle sind Bestandteil von mitochondrialen Enzymen (z.B. der ETC), werden jedoch auch aus den Organellen exportiert und in Enzymen außerhalb der Mitochondrien genutzt. Trotz der eindeutigen Assoziation eines gestörten mitochondrialen Fe-Stoffwechsels mit Neurodegeneration, besonders deutlich bei der Friedreich schen Ataxie, ist im Nervensystem nichts bekannt über den Import des Metalls aus dem Zytosol in diese zentralen Organelle des Fe-Stoffwechsels.

Anhand vor allem transgener Mausmodelle untersuchen wir die Rolle des Proteins Mitoferrin-1, eines von zwei bei Vertebraten bekannten Fe-Transportern in der inneren Mitochondrienmembran. Anhand zweier Mausstämme mit homozygotem neuronalem bzw. glialem Knockout des Proteins analysieren wir seine Bedeutung für den Fe-Gehalt und Fe-abhängige mitochondriale Prozesse (Atmung, ROS-Bildung) in selektieren ZNS-Regionen (Hippokampus, Frontalkortex, Cerebellum, Rückenmark) im Vergleich zu Kontrollen. In einem zweiten Schritt ist geplant, die modulierende Wirkung des Knockouts auf bekannte Modelle der Neurodegeneration mit Fe-Akkumulation im ZNS zu testen.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Busse, Stefan; Steiner, Johann; Micheel, Justus; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Krause, Tim J.; Adamaszek, Michael; Bogerts, Bernhard; Bommhardt, Ursula; Hartig, Roland; Busse, Mandy
Age-related increase of VGF-expression in T lymphocytes
In: Aging. - [S.l.]: Impact Journals, LLC, Bd. 6.2014, 6, S. 440-453;

Gos, Tomasz; Myint, Aye-Mu; Schiltz, Kolja; Meyer-Lotz, Gabriela; Dobrowolny, Henrik; Busse, Stefan; Müller, Ulf J.; Mawrin, Christian; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Steiner, Johann
Reduced microglial immunoreactivity for endogenous NMDA receptor agonist quinolinic acid in the hippocampus of schizophrenia patients
In: Brain, behavior and immunity. - Orlando, Fla. [u.a.]: Elsevier, Bd. 41.2014, S. 59-64;
[Imp.fact.: 6,128]

Hadzhieva, Maya; Kirches, Elmar; Mawrin, Christian
Review - Iron metabolism and the role of iron in neurodegenerative disorders

In: Neuropathology & applied neurobiology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 40.2014, 3, S. 240-257;
[Imp.fact.: 4,970]

Krzy anowska, Marta; Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Mawrin, Christian; Busse, Stefan; Braun, Katharina; Jankowski, Zbigniew; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Gos, Tomasz
Ribosomal DNA transcription in the dorsal raphe nucleus is increased in residual but not in paranoid schizophrenia
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 264.2014, insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 3,355]

Nassir, Mani; Roth, André; Gasimli, Khayal; Braicu, Elena Ioana; Fotopoulou, Christina; Mawrin, Christian; Badakhshi, Harun; Warnke, Jan-Peter; Sehouli, Jalid
Is endometrial cancer really a neurophobic tumor? - A case report and review of the literature
In: Anticancer research. - Kapandriti: International Inst. of Anticancer Research, Bd. 34.2014, 1, S. 249-257;

Pachow, Doreen; Wick, Wolfgang; Gutmann, David H.; Mawrin, Christian
The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms
In: Neuro-Oncology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 16.2014, insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 5,286]

Parlog, Alexandru; Harsan, Laura-Adela; Zagrebelsky, Marta; Weller, Marianna; Elverfeldt, Dominik von; Mawrin, Christian; Korte, Martin; Dunay, Ildiko Rita
Chronic murine toxoplasmosis is defined by subtle changes in neuronal connectivity
In: Disease models & mechanisms. - Cambridge: Company of Biologists Limited, Bd. 7.2014, 4, S. 459-469;
[Imp.fact.: 5,537]

Schirmeyer, Jana; Szafranski, Karol; Leipold, Enrico; Mawrin, Christian; Platzer, Matthias; Heinemann, Stefan H.
Exon 11 skipping of SCN10A coding for voltage-gated sodium channels in dorsal root ganglia
In: Channels. - Austin, Tex. : Landes Bioscience, Bd. 8.2014, 3, S. 210-215;
[Imp.fact.: 2,317]

Schneider, Ilka; Müller, Tobias; Stoltenburg, Gisela; Holzhausen, Hans-Jürgen; Mawrin, Christian; Hanisch, Frank
Pseudo-Popeye syndrome - Extramedullary plasmacytoma manifesting in skeletal muscle
In: Neurology. - Hagerstown, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 82.2014, 6, S. 544-545;
[Imp.fact.: 8,303]

Voellger, Benjamin; Klein, Johann; Mawrin, Christian; Firsching, Raimund
5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence in infectious disease of the brain
In: Acta neurochirurgica. - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 156.2014, 10, S. 1977-1978;

Voellger, Benjamin; Tapia-Perez, Jorge Humberto; Rupa, Rosita; Karagiannis, Dimitrios; Mawrin, Christian; Kirches, Elmar; Schneider, Thomas
Survival in granular cell astrocytomas
In: Journal of neurological surgery. - New York, NY: ThiemeJournal of neurological surgery / A, Bd. 75.2014;
[Imp.fact.: 0,493]

Wefers, Annika K.; Warmuth-Metz, Monika; Pöschl, Julia; Bueren, André O. von; Monoranu, Camelia-Maria; Seelos, Klaus; Peraud, Aurelia; Tonn, Jörg-Christian; Koch, Arend; Pietsch, Torsten; Herold-Mende, Christel; Mawrin, Christian; Schouten-van Meeteren, Antoinette; Vuurden, Dannis van; Hoff, Katja von; Rutkowski, Stefan; Pfister, Stefan M.; Kool, Marcel; Schüller, Ulrich
Subgroup-specific localization of human medulloblastoma based on pre-operative MRI
In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 127.2014, 6, S. 931-933;
[Imp.fact.: 9,777]

Wilisch-Neumann, Annette; Pachow, Doreen; Wallesch, Maren; Petermann, Astrid; Böhmer, Frank D.; Kirches, Elmar;

Mawrin, Christian
Re-evaluation of cytostatic therapies for meningiomas in vitro
In: Journal of cancer research and clinical oncology. - Berlin: Springer, Bd. 140.2014, 8, S. 1343-1352;
[Imp.fact.: 3,009]