OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2015

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 Friedreichschen 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

Bernstein, Hans-Gert; Jauch, Esther; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard
Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 265.2015, insges. 10 S.; [Imp.fact.: 3,525]

Busse, Stefan; Steiner, Johann; Alter, Juliane; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Bogerts, Bernhard; Hartig, Roland; Busse, Mandy
Expression of HLA-DR, CD80, and CD86 in healthy aging and Alzheimer's disease
In: Journal of Alzheimer's disease. - Amsterdam: IOS Press, Bd. 47.2015, 1, S. 177-184;
[Imp.fact.: 4,151]

Busse, Stefan; Steiner, Johann; Glorius, Sarah; Dobrowolny, Henrik; Greiner-Bohl, Sabrina; Mawrin, Christian;

Bommhardt, Ursula; Hartig, Roland; Bogerts, Bernhard; Busse, Mandy
VGF expression by T lymphocytes in patients with Alzheimer's disease
In: OncoTarget: open access impact journal. - [S.l.]: Impact Journals LLC, Bd. 6.2015, 17, S. 14843-14851;
[Imp.fact.: 6,359]

Goutagny, Stéphane; Raymond, Eric; Esposito-Farese, Marina; Trunet, Stéphanie; Mawrin, Christian; Bernardeschi, Daniele; Larroque, Béatrice; Sterkers, Olivier; Giovannini, Marco; Kalamarides, Michel
Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas
In: Journal of neuro-oncology. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 122.2015, 2, S. 313-320;
[Imp.fact.: 3,070]

Hamperl, Melanie; Göhre, Felix; Schwan, Stefan; Jahromi, Rezai Behnam; Friedmann, Andrea; Ludtka, Christopher Michael; Mendel, Thomas; Sanchin, Lhagva; Kern, Christian Bodo; Meisel, Hans Jörg; Mawrin, Christian
Tumor-to-tumor metastasis - bronchial carcinoma in meningioma
In: Clinical neuropathology: official organ of the Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie and the Associazione Italiana di Neuropatologia. - Deisenhofen, München: Dustri-Verl, Bd. 34.2015, 5, S. 302-306;
[Imp.fact.: 1,528]

Hoffmann, Bernd; Tappe, Dennis; Höper, Dirk; Herden, Christiane; Boldt, Annemarie; Mawrin, Christian; Niederstraßer, Olaf; Müller, Tobias; Jenckel, Maria; Grinten, Elisabeth van der; Lutter, Christian; Abendroth, Björn; Teifke, Jens P.; Cadar, Daniel; Schmidt-Chanasit, Jonas; Ulrich, Rainer G.; Beer, Martin
A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis
In: Journal of the neurological sciences: official journal of the World Federation of Neurology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 373.2015, 2, S. 154-162;
[Imp.fact.: 55,873]

Jetschke, Kathleen; Viehweger, Heike; Freesmeyer, Martin; Warnke, Jan-Peter; Mawrin, Christian
Primary pineal malignant melanoma with B-Raf V600E mutation - a case report and brief review of the literature
In: Acta neurochirurgica: the European journal of neurosurgery. - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 157.2015, 7, S. 1267-1270;
[Imp.fact.: 1,766]

Körtvelyessy, Peter; Krägeloh-Mann, Ingeborg; Mawrin, Christian; Heinze, Hans-Jochen; Bittner, Daniel; Wieland, Ilse; Zenker, Martin; Nestor, Peter
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) with a novel CSF1R mutation and spinal cord involvement. Letter to the editor
In: Journal of the neurological sciences: official journal of the World Federation of Neurology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 358.2015, 1/2, S. 515-517;
[Imp.fact.: 2,474]

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 dorsal raphe nucleus neurons is increased in residual schizophrenia compared to depressed patients with affective disorders
In: Psychiatry research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 230.2015, 2, S. 233-241;
[Imp.fact.: 2,467]

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]

Lupp, Amelie; Mann, Anika; Heeb, Alexander; Kämmerer, Daniel; Sänger, Jörg; Evert, Matthias; Evert, Katja; Mawrin, Christian; Schulz, Stefan
Reassessment of endothelin receptor A expression in normal and neoplastic human tissues using the novel rabbit

monoclonal antibody UMB-8
In: Peptides: an international journal. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 66.2015, S. 19-25;
[Imp.fact.: 2,614]

Müller, Ulf J.; Truebner, Kurt; Schiltz, Kolja; Kuhn, Jens; Mawrin, Christian; Dobrowolny, Henrik; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Steiner, Johann
Postmortem volumetric analysis of the nucleus accumbens in male heroin addicts - implications for deep brain stimulation
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 265.2015, 8, S. 647-653;
[Imp.fact.: 3,525]

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]

Petermann, Astrid; Stampnik, Yvonn; Cui, Yan; Morrison, Helen; Pachow, Doreen; Kliese, Nadine; Mawrin, Christian; Böhmer, Frank-D.
Deficiency of the protein-tyrosine phosphatase DEP-1/PTPRJ promotes matrix metalloproteinase-9 expression in meningioma cells
In: Journal of neuro-oncology. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 122.2015, 3, S. 451-459;
[Imp.fact.: 3,070]

Peyre, Matthieu; Salaud, Céline; Clermont-Taranchon, Estelle; Niwa-Kawakita, Michiko; Goutagny, Stéphane; Mawrin, Christian; Giovannini, Marco; Kalamarides, Michel
PDGF activation in PGDS-positive arachnoid cells induces meningioma formation in mice promoting tumor progression in combination with Nf2 and Cdkn2ab loss
In: OncoTarget: open access impact journal. - [S.l.]: Impact Journals LLC, Bd. 6.2015, 32, S. 32713-32722;
[Imp.fact.: 6,359]

Psotta, Laura; Rockahr, Carolin; Gruss, Michael; Kirches, Elmar; Braun, Katharina; Lessmann, Volkmar; Bock, Jörg; Endres, Thomas
Impact of an additional chronic BDNF reduction on learning performance in an Alzheimer mouse model
In: Frontiers in behavioral neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr.58, insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 3,270]

Sergeeva, Elena G.; Bola, Michal; Wagner, Sebastian; Lazik, Stefanie; Voigt, Nadine; Mawrin, Christian; Gorkin, Alexander G.; Waleszczyk, Wioletta J.; Sabel, Bernhard A.; Henrich-Noack, Petra
Repetitive transcorneal alternating current stimulation reduces brain idling state after long-term vision loss
In: Brain stimulation: basic, translational, and clinical research in neuromodulation. - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 8.2015, 6, S. 1065-1073;
[Imp.fact.: 4,399]

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]

Buchbeiträge

Kanakis, Dimitrios N.; Kirches, Elmar
PTTG (securin) as cancer biomarker
In: Biomarkers in cancer. - Dordrecht [u.a.]: Springer, S. 203-231, 2015;

Mawrin, Christian; Chung, Caroline; Preusser, Matthias
Biology and clinical management challenges in meningioma
In: Educational book: ... annual meeting // American Society of Clinical Oncology. - Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2015, S. e106-e115;

Dissertationen

Pachow, Doreen; Mawrin, Christian [Gutachter]
mTOR-Inhibition als Therapieansatz zur Behandlung von Meningeomen. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015; IX, 103 Bl.: graph. Darst.;