OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2016

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. HochschullehrerInnen

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

**Projektleitung:** Prof. Dr. Christian Mawrin

**Förderer:** Deutsche Krebshilfe e. V.; 01.04.2016 - 31.03.2019

**Integrine als therapeutische Zielstrukturen zur Hemmung von Migration, Invasion und Vaskularisierung in Meningeomen**

Ziel dieses seit April 2016 laufenden Projekts der Deutschen Krebshilfe ist die Analyse der Bedeutung von Integrinen beim Meningeom.

Meningeome sind häufige intrakranielle Tumoren, die in einem Teil der betroffenen Patienten auf Grund der Rezidivneigung oder biologisch aggressiver Subtypen eine begleitende medikamentöse Therapie erfordern würden, welche jedoch bisher nicht etabliert ist. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich zeigen, dass der Integrin-Antagonist *Cilengitide in vitro* und *in vivo* (intrakranielles Mausmodell) besonders Migration- und Invasion von Meningeomzellen hemmt. Integrine könnten daher ein vielversprechendes Target für eine zielgerichtete Behandlung von Meningeomen darstellen. Zwei av-Integrine, avb3 und avb5, sind für Tumor-induzierte Angiogenese, Migration und Invasion relevant. In dem hier vorgeschlagenen Projekt möchten wir a) *in vivo* die Beteiligung der Integrin-Untereinheiten av und b3 bei Meningeomentstehung, -wachstum, -invasion und -vaskularisierung untersuchen, b) *in vitro* die Wirkung der Integrin-Untereinheiten av, b3 und b5 auf Invasions- und Migrationsverhalten unter Berücksichtigung des in Meningeomen häufig mutierten Tumorsuppressors *NF2* analysieren und c) *in vitro* bestimmen, welche Integrin-Untereinheiten den FAK-Signalweg modulieren.
Wir erwarten einen essentiellen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Frage, ob Integrine für invasive Eigenschaften

aggressiver Meningeome und für das von der Vaskularisierung abhängige Tumorwachstum eine signifikante Rolle spielen. Wir erhoffen uns darüber hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen Nutzen einer Integrin-Hemmung in Meningeomen.

**Projektleitung:** Prof. Dr. Christian Mawrin

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.03.2015 - 28.02.2018

**Molekulare Mechanismen der Meningeom-Invasivität: Funktion und therapeutische Beeinflussbarkeit kleiner GTPasen in Abhängigkeit von NF2/Merlin**

Ziel dieses seit März 2015 laufenden DFG-Projekts ist die Analyse der Bedeutung kleiner GTPasen für das Meningeom

Unabhängig vom Malignitätsgrad besitzt das häufige invasive Wachstum von Meningeomen hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Gesamtprognose eine hohe klinische Relevanz. Wenig ist jedoch bislang über die Mechanismen dieser Invasivität bekannt. Die Kleinen GTPasen RhoA, RAC-1 und cdc42 spielen für die Motilität und Invasivität von Tumorzellen eine wichtige Rolle. Bislang nur wenige indirekte Hinweise messen diesen GTPasen auch eine potenzielle Bedeutung in Meningeomen zu, so etwa die Bindung von RAC-1 und cdc42 an die PI3-Kinase, ein zentrales Signaltransduktionsenzym, dass gerade in den besonders invasiven höhergradigen Meningeomen verstärkt aktiviert ist. Ein anderes Indiz ist die erhöhte Expression und Aktivierung von RAC-1 und cdc42 in *NF2*-defizienten Schwannomzellen, denn ein Funktionsverlust des Tumorsupressors *NF2*/Merlin charakterisiert auch die Hälfte der Meningeome und ein meningealer *NF2*-Verlust führt in Mäusen zu Meningeomen.
Im Labor des Antragstellers sind Meningeom-Zelllinien -auch syngene Zelllinien mit und ohne *NF2*-Verlust- etabliert, sowie intrakranielle Xenograft-Modelle der Maus und ein von Kooperationspartner Michel Kalamarides (Paris) übernommenes genetisches Meningeommodell, basierend auf lokalem *NF2*-knockout. Diese Modelle sollen im Projekt genutzt werden, um durch genetische Manipulation von RhoA, RAC-1 und cdc42 zu ermitteln, ob eine dieser GTPasen eine signifikante Rolle bei der Motilität und Hirninvasion von Meningeomzellen spielt, und inwieweit dies vom *NF2* -Status abhängt. Zur Manipulation der GTPasen dient entweder ein shRNA-vermittelter stabiler knockdown (in vitro, Xenografts) oder ein Cre-Lox-vermittelter Knockout, wofür etablierte GTPase-gefloxte Mäuse mit unserem genetischen Tumormodell gekreuzt werden. Zur näheren Evaluierung der Rolle von *NF2* für die GTPase-Aktivierung (*in vitro*) werden die aktivierten Formen dieser Enzyme (GTP-gebunden) an stimulierten Meningeomzellen mit und ohne *NF2* -Verlust (syngene Zelllinien) quantifiziert.

## 5. Veröffentlichungen

### *Begutachtete Zeitschriftenaufsätze*

**Kohli, Shrey; Ranjan, Satish; Hoffmann, Juliane; Kashif, Muhammad; Daniel, Evelyn A.; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Bock, Fabian; Nazir, Sumra; Huebner, Hanna; Mertens, Peter R.; Fischer, Klaus-Dieter; Zenclussen, Ana C.; Offermanns, Stefan; Aharon, Anat; Brenner, Benjamin; Shahzad, Khurrum; Ruebner, Matthias; Isermann, Berend**
Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia through inflammasome activation in trophoblasts
In: Blood: journal of the American Society of Hematology. - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 128.2016, 17, S. 2153-2164;
[Imp.fact.: 11,841]

**Krzy anowska, Marta; Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Mawrin, Christian; Busse, Stefan; Karnecki, Karol; Jankowski, Zbigniew; Gos, Tomasz**
Decreased ribosomal DNA transcription in dorsal raphe nucleus neurons is specific for suicide regardless of psychiatric diagnosis
In: Psychiatry research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 241.2016, S. 43-46;
[Imp.fact.: 2,466]

**Neumann, Julia E.; Dorostkar, Mario M.; Korshunov, Andrey; Mawrin, Christian; Koch, Arend; Giese, Armin; Schüller, Ulrich**
Distinct histomorphology in molecular subgroups of glioblastomas in young patients
In: Journal of neuropathology and experimental neurology: official journal of the American Association of

Neuropathologists. - Oxford: Oxford University Press, Bd. 75.2016, 5, S. 408-414;
[Imp.fact.: 3,432]

**Röhrich, Manuel; Kölsche, Christian; Schrimpf, Daniel; Capper, David; Sahm, Felix; Kratz, Annekathrin; Reuss, Jana; Hovestadt, Volker; Jones, David T. W.; Bewerunge-Hudler, Melanie; Becker, Albert; Weis, Joachim; Mawrin, Christian; Mittelbronn, Michel; Perry, Arie; Mautner, Victor-Felix; Mechtersheimer, Gunhild; Hartmann, Christian; Okuducu, Ali Fuat; Arp, Mirko; Seiz-Rosenhagen, Marcel; Hänggi, Daniel; Heim, Stefanie; Paulus, Werner; Schittenhelm, Jens; Ahmadi, Rezvan; Herold-Mende, Christel; Unterberg, Andreas; Pfister, Stefan M.; Deimling, Andreas von; Reuss, David E.**
Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors
In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 131.2016, 6, S. 877-887;
[Imp.fact.: 11,360]

**Sahm, Felix; Schrimpf, Daniel; Olar, Adriana; Kölsche, Christian; Reuss, David; Bissel, Juliane; Kratz, Annekathrin; Capper, David; Schefzyk, Sebastian; Hielscher, Thomas; Wang, Qianghu; Sulman, Erik P.; Adeberg, Sebastian; Koch, Arend; Okuducu, Ali Fuat; Brehmer, Stefanie; Schittenhelm, Jens; Becker, Albert; Brokinkel, Benjamin; Schmidt, Melissa; Ull, Theresa; Gousias, Konstantinos; Kessler, Almuth Friederike; Lamszus, Katrin; Debus, Jürgen; Mawrin, Christian; Kim, Yoo-Jin; Simon, Matthias; Ketter, Ralf; Paulus, Werner; Aldape, Kenneth D.; Herold-Mende, Christel; Deimling, Andreas von**
TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma
In: Journal of the National Cancer Institute: JNCI. - Oxford: Oxford Univ. Press; Bd. 108.2016, 5, insges. 4 S.;
[Imp.fact.: 11,370]

**Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Schiltz, Kolja; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Krzy anowska, Marta; Bernstein, Hans-Gert; Jankowski, Zbigniew; Braun, Katharina; Schmitt, Andrea; Bogerts, Bernhard; Gos, Tomasz**
GABAergic system impairment in the hippocampus and superior temporal gyrus of patients with paranoid schizophrenia - a post-mortem study
In: Schizophrenia research: an international multidisciplinary journal. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 177.2016, 1/3, S. 10-17;
[Imp.fact.: 4,453]

**Sturm, Dominik; Orr, Brent A.; Toprak, Umut H.; Hovestadt, Volker; Jones, David T.W.; Capper, David; Sill, Martin; Buchhalter, Ivo; Northcott, Paul A.; Leis, Irina; Ryzhova, Marina; Kölsche, Christian; Pfaff, Elke; Allen, Sariah J.; Balasubramanian, Gnanaprakash; Worst, Barbara C.; Pajtler, Kristian W.; Brabetz, Sebastian; Johann, Pascal D.; Sahm, Felix; Reimand, Jüri; Mackay, Alan; Carvalho, Diana M.; Remke, Marc; Phillips, Joanna J.; Perry, Arie; Cowdrey, Cynthia; Drissi, Rachid; Fouladi, Maryam; Giangaspero, Felice; Łastowska, Maria; Grajkowska, Wiesława; Scheurlen, Wolfram; Pietsch, Torsten; Hagel, Christian; Gojo, Johannes; Lötsch, Daniela; Berger, Walter; Slavc, Irene; Haberler, Christine; Jouvet, Anne; Holm, Stefan; Hofer, Silvia; Prinz, Marco; Keohane, Catherine; Fried, Iris; Mawrin, Christian; Scheie, David; Mobley, Bret C.; Schniederjan, Matthew J.; Santi, Mariarita; Buccoliero, Anna M.; Dahiya, Sonika; Kramm, Christof M.; Bueren, André O. von; Hoff, Katja von; Rutkowski, Stefan; Herold-Mende, Christel; Frühwald, Michael C.; Milde, Till; Hasselblatt, Martin; Wesseling, Pieter; Rößler, Jochen; Schüller, Ulrich; Ebinger, Martin; Schittenhelm, Jens; Frank, Stephan; Grobholz, Rainer; Vajtai, Istvan; Hans, Volkmar; Schneppenheim, Reinhard; Zitterbart, Karel; Collins, V. Peter; Aronica, Eleonora; Varlet, Pascale; Puget, Stephanie; Dufour, Christelle; Grill, Jacques; Figarella-Branger, Dominique; Wolter, Marietta; Schuhmann, Martin U.; Shalaby, Tarek; Grotzer, Michael; Meter, Timothy van; Monoranu, Camelia-Maria; Felsberg, Jörg; Reifenberger, Guido; Snuderl, Matija; Forrester, Lynn Ann; Koster, Jan; Versteeg, Rogier; Volckmann, Richard; Sluis, Peter van; Wolf, Stephan; Mikkelsen, Tom; Gajjar, Amar; Aldape, Kenneth; Moore, Andrew S.; Taylor, Michael D.; Jones, Chris; Jabado, Nada; Karajannis, Matthias A.; Eils, Roland; Schlesner, Matthias; Lichter, Peter; Deimling, Andreas von; Pfister, Stefan M.; Ellison, David W.; Korshunov, Andrey; Kool, Marcel**
New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs
In: Cell. - [Cambridge, Mass.]: Cell Press, Bd. 164.2016, 5, S. 1060-1072;
[Imp.fact.: 28,710]

**Tapia-Pérez, Jorge Humberto; Preininger, Robert; Kirches, Elmar; Reinhold, Annegret; Butzmann, Jana; Prilloff, Sylvia; Mawrin, Christian; Schneider, Thomas**
Simultaneous administration of statins and pioglitazone limits tumor growth in a rat model of malignant glioma
In: Anticancer research: international journal of cancer research and treatment. - Attiki, Bd. 36.2016, 12, S. 6357-6365;

[Imp.fact.: 1,895]

**Wolter, Juliane; Schild, Lorenz; Bock, Fabian; Hellwig, Andrea; Gadi, Ihsan; Al-Dabet, Mohd Mohamad; Ranjan, Satish; Rönicke, Raik; Nawroth, Peter P.; Petersen, Karl-Uwe; Mawrin, Christian; Shahzad, Khurrum; Isermann, Berend**
Thrombomodulin-dependent protein C activation is required for mitochondrial function and myelination in the central nervous system
In: Journal of thrombosis and haemostasis: the official journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 14.2016, 11, S. 2212-2226;
[Imp.fact.: 5,565]

### *Dissertationen*

**Eßbach, Constanze; Schild, Lorenz [AkademischeR BetreuerIn]; Hartmann, Christian [AkademischeR BetreuerIn]**
Die Rezeptortyrosinkinase FLT3 und ihr Ligand in astrozytären Tumoren. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; VI, 61 Blätter: Illustrationen, Diagramme;