OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2017

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

Bähr, Oliver; Gross, Stefanie; Harter, Patrick Nikolaus; Kirches, Elmar; Mawrin, Christian; Steinbach, Joachim Peter; Mittelbronn, Michel Guy André
ASA404, a vascular disrupting agent, as an experimental treatment approach for brain tumors
In: Oncology letters - Athens: Spandidos Publ, Bd. 14.2017, 5, S. 5443-5451
[Imp.fact.: 1,390]

Barrantes-Freer, Alonso; Engel, Aylin Sophie; Rodriguez-Villagra, Odir Antonio; Winkler, Anne; Bergmann, Markus; Mawrin, Christian; Kümpfel, Tania; Pellkofer, Hannah Luise; Metz, Imke; Bleckmann, Annalen; Hernández-Durán, Silvia; Schippling, Sven; Rushing, Elisabeth J.; Frank, Stephan; Glatzel, Markus; Matschke, Jakob; Hartmann, Christian; Reifenberger, Guido; Müller, Wolf; Schildhaus, Hans-Ulrich; Brück, Wolfgang; Stadelmann, Christine
Diagnostic red flags - steroid-treated malignant CNS lymphoma mimicking autoimmune inflammatory demyelination
In: Brain pathology: the official journal of the International Society of Neuropathology - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 27.2017
[Imp.fact.: 6,624]

Bialas, Allison R.; Presumey, Jessy; Das, Abhishek; Poel, Cees E.; Lapchak, Peter H.; Mesin, Luka; Victora, Gabriel; Tsokos, George C.; Mawrin, Christian; Herbst, Ronald; Carroll, Michael C.
Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus
In: Nature <London> - London [u.a.]: Nature Publ. Group, Bd. 546.2017, 7659, S. 539-543
[Imp.fact.: 40,137]

Bogerts, Bernhard; Winopal, Dennis; Schwarz, Scarlett; Schlaaff, Konstantin; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Frodl, Thomas; Steiner, Johann
Evidence of neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients - a semiquantitative postmortem study of CD3 and CD20 immunoreactive lymphocytes in several brain regions
In: Neurology, psychiatry and brain research: NPBR - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 23.2017, S. 2-9

Brisch, Ralf; Steiner, Johann; Mawrin, Christian; Krzy anowska, Marta; Jankowski, Zbigniew; Gos, Tomasz
Microglia in the dorsal raphe nucleus plays a potential role in both suicide facilitation and prevention in affective disorders
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 267.2017, 5, S. 403-415
[Imp.fact.: 3,569]

Brokinkel, Benjamin Legolas; Hess, Katharina; Mawrin, Christian
Brain invasion in meningiomas - clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review
In: Neuro-Oncology: official journal of the World Federation of Neuro-Oncology - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 19.2017, 10, S. 1298-1307
[Imp.fact.: 7,786]

Busse, Mandy; Hettler, Vanessa; Fischer, Victoria; Mawrin, Christian; Hartig, Roland; Dobrowolny, Henrik; Bogerts, Bernhard; Frodl, Thomas; Busse, Stefan
Increased quinolinic acid in peripheral mononuclear cells in Alzheimer's dementia
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 267.2017, insges. 8 S.
[Imp.fact.: 3,569]

Henrich-Noack, Petra; Sergeeva, Elena G.; Eber, Torben; You, Qing; Voigt, Nadine; Köhler, Jürgen; Wagner, Sebastian; Lazik, Stefanie; Mawrin, Christian; Xu, Guihua; Biswas, Sayantan; Sabel, Bernhard A.; Leung, Christopher Kai-Shun
Electrical brain stimulation induces dendritic stripping but improves survival of silent neurons after optic nerve damage
In: Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 627, insges. 13 S.
[Imp.fact.: 4,259]

Kirches, Elmar
MtDNA as a cancer marker - a finally closed chapter?
In: Current genomics: the international journal for timely in-depth reviews on genomics - Hilversum: Bentham Science Publ, Bd. 18.2017, 3, S. 255-267
[Imp.fact.: 1,835]

Körtvélyessy, Péter; Breu, Markus; Pawlitzki, Marc; Metz, Imke; Heinze, Hans-Jochen; Matzke, Mike; Mawrin, Christian; Rommer, Paulus; Kovacs, Gabor G.; Mitter, Christian; Reindl, Markus; Brück, Wolfgang; Wandinger, Klaus-Peter; Lassmann, Hans; Höftberger, Romana; Leypoldt, Frank
ADEM-like presentation, anti-MOG antibodies, and MS pathology - two case reports
In: Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation: official journal of the American Academy of Neurology - Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 4.2017, 3, Art.-Nr. e335, insges. 3 S.

Mawrin, Christian
Animal models of meningiomas
In: Chinese clinical oncology: CCO - [S.l.]: AME Publ, Bd. 6.2017, Suppl. 1, Art.-Nr. S6, insges. 10 S.

Mawrin, Christian
Hereditäre Tumorsyndrome in der Neuropathologie
In: Der Pathologe: Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie, der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen

- Berlin: Springer, Bd. 38.2017, 3, S. 186-196
[Imp.fact.: 0,509]

Mawrin, Christian
Looking for the needle in the haystack - proteome-based identification of treatment targets in NF2-related nervous system tumors
In: EBioMedicine - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 16.2017, S. 6-7

Müller, Ulf Joachim; Schiltz, Kolja; Mawrin, Christian; Dobrowolny, Henrik; Frodl, Thomas; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Truebner, Kurt; Steiner, Johann
Total hypothalamic volume is reduced in postmortem brains of male heroin addicts
In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 267.2017, insges. 6 S.
[Imp.fact.: 3,569]

Sahm, Felix; Schrimpf, Daniel; Stichel, Damian; Jones, David T. W.; Hielscher, Thomas; Schefzyk, Sebastian; Okonechnikov, Konstantin; Kölsche, Christian; Reuss, David; Capper, David; Sturm, Dominik; Wirsching, Hans-Georg; Berghoff, Anna Sophie; Baumgarten, Peter; Kratz, Annekathrin; Huang, Kristin; Wefers, Annika K.; Hovestadt, Volker; Sill, Martin; Ellis, Hayley P.; Kurian, Kathreena M.; Okuducu, Ali Fuat; Jungk, Christine; Drüschler, Katharina; Schick, Matthias; Bewerunge-Hudler, Melanie; Mawrin, Christian; Seiz-Rosenhagen, Marcel; Ketter, Ralf; Simon, Matthias; Westphal, Manfred; Lamszus, Katrin; Becker, Albert; Koch, Arend Wolfgang; Schittenhelm, Jens Florian; Rushing, Elisabeth J.; Collins, V. Peter; Brehmer, Stefanie; Chavez, Lukas; Platten, Michael; Hänggi, Daniel; Unterberg, Andreas; Paulus, Werner; Wick, Wolfgang; Pfister, Stefan; Mittelbronn, Michel Guy André; Preusser, Matthias; Herold-Mende, Christel; Weller, Michael; Deimling, Andreas
DNA methylation-based classification and grading system for meningioma - a multicentre, retrospective analysis
In: The lancet <London> / Oncology - London: The Lancet Publ. Group, Bd. 18.2017, 5, S. 682-694
[Imp.fact.: 33,900]

Tuchen, Marcus; Wilisch-Neumann, Annette; Daniel, Evelyn A.; Baldauf, Lisa; Pachow, Doreen; Scholz, Johannes; Angenstein, Frank; Stork, Oliver; Kirches, Elmar; Mawrin, Christian
Receptor tyrosine kinase inhibition by regorafenib/sorafenib inhibits growth and invasion of meningioma cells
In: European journal of cancer - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 73.2017, S. 9-21
[Imp.fact.: 6,029]

Wallesch, Maren; Pachow, Doreen; Blücher, Christina; Firsching, Raimund; Warnke, Jan-Peter; Braunsdorf, Werner E. K.; Kirches, Elmar; Mawrin, Christian
Altered expression of E-Cadherin-related transcription factors indicates partial epithelial-mesenchymal transition in aggressive meningiomas
In: Journal of the neurological sciences: official journal of the World Federation of Neurology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 380.2017, S. 112-121
[Imp.fact.: 2,295]

Yesilöz, Ümmügülsüm; Kirches, Elmar; Hartmann, Christian; Scholz, Johannes; Kropf, Siegfried; Sahm, Felix; Nakamura, Makoto; Mawrin, Christian
Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence
In: Neuro-Oncology: official journal of the World Federation of Neuro-Oncology - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 19.2017, 8, S. 1088-1096
[Imp.fact.: 7,786]

Zeremski, Vanja; Mawrin, Christian; Fischer, Thomas; Schalk, Enrico
Diagnostic and therapeutic challenges in extragonadal yolk sac tumor with hepatoid differentiation - a case report
In: Molecular and clinical oncology: an international journal devoted to oncology - Athens: Spandidos Publ, Bd. 6.2017, 1, S. 79-82

Dissertationen

Schifferer, Lara Sophie; Vielhaber, Stefan Antonius [AkademischeR BetreuerIn]; Weis, Joachim [AkademischeR BetreuerIn]
Untersuchungen zur Expression von Genen des Eisenstoffwechsels bei Morbus Alzheimer. - Magdeburg Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2017, XIII, 120 Blätter, Illustrationen, Diagramme