

Weitere Informationen zum DFG-Schwerpunktprogramm finden Sie auf der Website www.nicotine-research.com.

Literatur

- Ezzati, M. und Lopez, A.D. (2003): Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 362: 847–852.
- Furberg, H., Sullivan, P.F., Maes, H., Prescott, C.A., Lerman, C., Bulik, C. und Kendler, K.S. (2005): The types of regular cigarette smokers: A latent class analysis. *Nicotine Tobacco Research* 7: 351–60.
- Hertling, I., Ramskogler, K., Dvorak, A., Klingler, A., Saletu-Zyhlarz, G., Schoberberger, R., Walter, H., Kunze, M. und Lesch, O.M. (2005): Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *European Psychiatry* 20: 442–450.
- Hughes, J.R., Oliveto, A.H., Riggs, R., Kenny, M., Liguori, A., Pillitteri, J.L. und MacLaughlin, M.A. (2004): Concordance of different measures of nicotine dependence: two pilot studies. *Addictive Behavior* 29: 1527–1539.
- Li, M.D., Cheng, R., Ma, J.Z. und Swan, G.E. (2003): A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98: 23–31.
- Moolchan, E.T., Radzins, A., Epstein, D.H., Uhl, G., Gorelick, D.A., Cadet, J.L. und Henningfield, J.E. (2002): The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: do they diagnose the same smokers? *Addictive Behavior* 27: 101–113.
- Rukstalis, M., Jepson, C., Patterson, F. und Lerman, C. (2005): Increases in hyperactive-impulsive symptoms predict relapse among smokers in nicotine replacement therapy. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 28: 297–304.
- Vink, J.M., Willemsen, G. und Boomsma, D.I. (2005): Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behavior Genetics* 35: 397–406.
- Whalen, C.K., Jamner, L.D., Henker, B., Delfino, R.J. und Lozano, J.M. (2002): The ADHD spectrum and everyday life: experience sampling of adolescent moods, activities, smoking, and drinking. *Child Development* 73: 209–227.
- Winterer, G., Hariri, A.R., Goldman, D. und Weinberger, D.R. (2005): Neuroimaging and human genetics. *International Reviews of Neurobiology* 67: 325–383.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Winterer
 Koordinator des Schwerpunktprogramms
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Heinrich-Heine-Universität
 Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf
 Tel.: + 49 (0) 211 922 3495
 Fax: + 49 (0) 211 922 3498
 e-mail: georg.winterer@uni-duesseldorf.de
www.nicotine-research.com

Sonderforschungsbereich 665

Entwicklungsstörungen im Nervensystem

Constance Scharff

Seit Juli 2005 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Sonderforschungsbereich 665 „Developmental Disturbances in the Nervous System“, der von der Charité aus geleitet wird. 15 Forscherteams aus der Einrichtung „Charité – Universitätsmedizin Berlin“, die die Medizin der Freien Universität (FU) und der Humboldt-Universität (HU) umfasst, sowie aus dem Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Institut für Biologie der FU forschen zusammen nach Wegen, Entwicklungsstörungen des Nervensystems aufzuklären.

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 665

Langfristiges Ziel des SFB 665 ist es, Kausalzusammenhänge zwischen Mutationen und neurologischen Phänotypen aufzuklären und dadurch eine Basis für zukünftige Verbesserungen therapeutischer Strategien zu schaffen. Der SFB 665 stellt sich diesen Herausforderungen, indem er Grundlagenforscher und Kliniker zusammenbringt, die die Entwicklung des Nervensystems an Tiermodellen erforschen, die Funktionen des Nervensystems auf zellulärer,

biochemischer oder physiologischer Ebene untersuchen und die genetischen Ursachen von Entwicklungsstörungen bei Patienten identifizieren.

Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, exprimieren den Transkriptionsfaktor Lbx1 und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse-B-Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (dILA und dILB) entstehen in einem Salz- und Pfeffer-Muster. Die dILA-Neurone exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während dILB-Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen.

Kooperierende Institutionen

Um molekulare und zelluläre Grundlagen von Entwicklungsstörungen in Tiermodellen einerseits und die Charakterisierung von Entwicklungsstörungen des menschlichen Gehirns andererseits in einen Verständniszusammenhang zu bringen, müssen Grundlagenforscher und Kliniker eng zusammenarbeiten. Die enge Vernetzung der am SFB 665 beteiligten

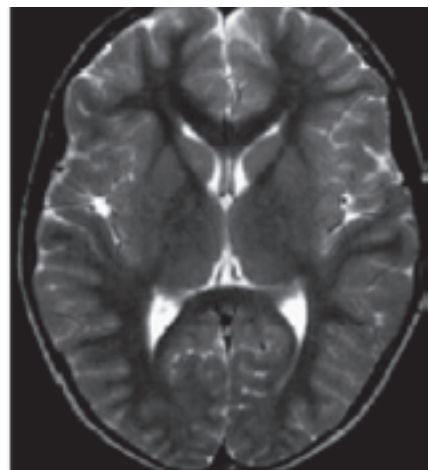
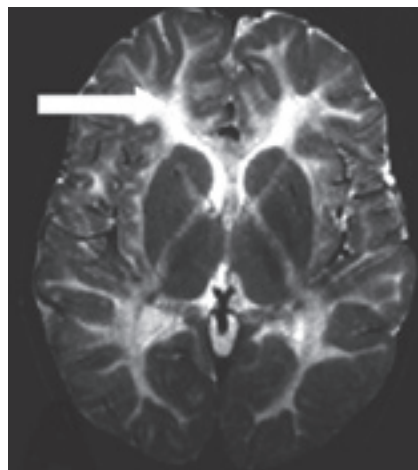


Abb.1: Kernspintomographiebilder des Gehirns eines Patienten mit gestörter Ausbildung der weißen Hirnsubstanz (oben) sowie eines gesunden Kindes (rechte Seite). Die im Bild weiß erscheinenden Bereiche im Gehirn des Patienten weisen auf einen Mangel an weißer Hirnsubstanz hin (siehe Pfeil).



klinischen Forscherteams mit den neurobiologischen und entwicklungsbiologischen Forschungslabors am MDC, der FU und der Charité sowie deren komplementäre methodologische Expertise und Ressourcen sind hierfür Voraussetzung. Ein wesentlicher Beitrag zum erfolgreichen Transfer von Informationen zwischen Klinik und Tiermodellforschung wird durch regelmäßige gemeinsame Seminare geleistet. Außerdem wurde innerhalb des SFB 665 ein Komitee für effizienten Transfer zwischen klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Information gegründet, um den gezielten Austausch der beteiligten Experten durchgehend zu gewährleisten.

Kurzübersicht über die Teilprojekte

Gemeinsames Ziel aller Teilprojekte ist es, die Lücke zwischen Forschungsstrategien der entwicklungsbiologisch ausgerichteten Neurowissenschaften und ihrer klinischen Relevanz zu schließen. Explizit sollen besonders Mechanismen der Fehlsteuerung Gegenstand der Gesamtinitiative sein.

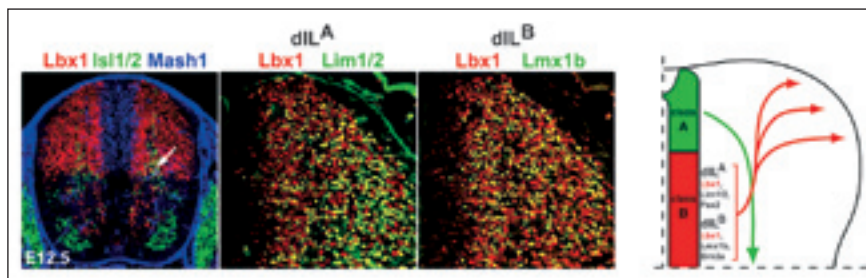


Abb. 2: Musterbildung im Rückenmark (von Müller, T. et al. (2002) Neuron 34:551-62, mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier Verlag)

Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, exprimieren den Transkriptionsfaktor *Lbx1* und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse-B-Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (*dIL^A* und *dIL^B*) entstehen in einem Salz-und-Pfeffer-Muster. Die *dIL^A*-Neurone exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während *dIL^B*-Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen.

Die Initiative ist nach zwei grundsätzlichen Themen der Entwicklungsneurowissenschaft organisiert: der Musterbildung (Abbildung 2) und Spezifizierung von Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems einerseits (Projektbereich A) und der Schichtenbildung und Verschaltung von Nervenzellen andererseits (Projektbereich B). In Teilprojekten im Bereich A wird die Bedeutung von Steuerungsmolekülen und Signalwegen für das Zellschicksal während des Heranreifens des Nervensystems untersucht. In Teilprojekten im Bereich B wird erforscht, wie neuronale Netzwerke gebildet werden und welche Rolle die Ausbildung von

Zellstrukturen für die Funktion des heranreifenden Nervensystems spielen.

Teilprojekt A1

Rückenmark und Hirnstamm sind wichtige Stationen des zentralen Nervensystems für die Verarbeitung und Weiterleitung sensorischer Informationen. Der Hirnstamm ist außerdem maßgeblich an der zentralen Regulation von Herz-Kreislauf- und Atemfunktion beteiligt. Hauptziel des Projekts ist es, die Rolle entwicklungsbiologisch wichtiger Transkriptionsfaktoren (*Lbx1*, *Gsh1/2*, *Gbx1/2*, *MafA* und *C*) zu bestimmen, die zur Steuerung der Spezifizierung, Differenzierung und zum Aufbau spezifischer Verschaltung von sensorischen Interneuronen im Rückenmark und Hirnstamm beitragen.

Teilprojekt A2

MikroRNAs sind kleine, endogene RNA-Moleküle, die inhibitorisch auf die mRNA-Translation wirken. Untersuchungen an

genugsstörung aufweisen. Um die Bedeutung des *Nkx2.1*-Gens für die Regulation der Motorik untersuchen zu können, werden Mäuse mit einer gezielten Inaktivierung des *Nkx2.1*-Gens im Pallidum sowie in kortikalen Interneuronen entwickelt.

Teilprojekt A4

Gesangslernen bei Vögeln weist Gemeinsamkeiten mit dem menschlichen Spracherwerb auf, die von der Verhaltensebene bis hin zur neuronalen Verarbeitung reichen. Gesangslernen wird daher als Modell für komplexes akustisches Kommunikationslernen genutzt, das nicht nur für die Grundlagenforschung bedeutsam ist, sondern auch Einsichten in klinische Krankheitsbilder wie z.B. Sprachstörungen verspricht. Das Gen *FoxP2*, welches bei Patienten mit schweren Sprachstörungen in defekter Form vorliegt, ist das erste und bislang einzige Gen, das direkt in Verbindung mit Sprechen und Sprache gebracht werden konnte. Am Modell des Zebrafinken wird untersucht, ob *FoxP2* für die Entwicklung der für das akustische Kommunikationslernen verantwortlichen Basalganglien-Schaltkreise im Gehirn notwendig ist, und ob *FoxP2* eine Rolle während des eigentlichen Lernprozesses spielt.

Teilprojekt A5

Das Signalprotein Sonic hedgehog (*Shh*) spielt eine Schlüsselrolle bei der embryonalen Musterbildung des Neuralrohrs. Mutationen von *Shh* oder Genen, die für Proteine der *Shh*-Signaltransduktionskaskade kodieren, verursachen beim Menschen eine Vielzahl von genetischen Syndromen, u. a. Holoprosencephalie (Abbildung 3), und treten in verschiedenen Tumoren auf. In diesem Projekt wird untersucht, wie die Aktivierung und Transkription von *Shh* molekular reguliert wird.

Teilprojekt A6

Daten zahlreicher Untersuchungen lassen vermuten, dass mitochondriale Gene, die oft als „Haushaltsgene“ abgetan werden, eine wichtige Rolle beim Neuronenwachstum und bei der Gehirnentwicklung spielen. Eine Dysfunktion mitochondrialer Gene kann zu definierten Hirnentwicklungsdefekten wie Pachygyrie, Heterotopie und Polymikrogyrie und bis zur Fehlbildung ganzer Hirnstrukturen führen. Kinder mit Mutationen im *NDUFV1*-Gen leiden oft am Leigh-Syndrom mit schwerer

Modellorganismen haben gezeigt, dass mikroRNAs in fundamentale Entwicklungsvorgänge wie Proliferation, Apoptose und Zelldifferenzierung eingreifen. Das Projekt analysiert die Rolle von mikroRNA-Genen während der Hirnentwicklung.

Teilprojekt A3

Die Koordination komplexer Bewegungen hängt von einer normalen Entwicklung der Basalganglien ab, zu denen Globus pallidus und Striatum gehören. Kürzlich wurden Patienten mit einer heterozygoten *NKX2.1*-Genmutation identifiziert, die eine komplexe Choreoathetose ähnliche Bewe-

Epilepsie und Entwicklungsverzögerung (Abbildung 4). Durch eine gehirnspezifische Inaktivierung des *Ndufv1*-Gens des mitochondrialen Atmungskettenkomplexes I werden im Tiermodell die Auswirkungen einer Fehlfunktion der Mitochondrien auf die Hirnentwicklung untersucht.

Teilprojekt A7

Die Schilddrüsenhormone spielen bei der Entwicklung des Gehirns und des peripheren Nervensystems eine wichtige Rolle. Mutationen im Schilddrüsenhormontransporter Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) führen zu schwachem Muskeltonus und Fehlen motorischer oder kognitiver Entwicklung. Bei Patienten mit defektem MCT8-abhängigem Schilddrüsenhormontransport fehlt die Wirkung des mütterlichen Schilddrüsenhormons schon während der frühen Embryonalentwicklung. Im Teilprojekt A7 werden mit Mausmutanten, die das fehlerhafte MCT8-Gen tragen, die frühen Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Entwicklung des Nervensystems histologisch und molekular untersucht.

Teilprojekt B1

Das Gen *Neuregulin-1* kodiert einen Wachstumsfaktor der EGF-Familie, der Proliferation, Migration und Differenzierung regulieren kann. Diese drei Prozesse erfüllen wichtige, unterschiedliche Funktionen während der Embryonalentwicklung, und verschiedene Krankheiten sind mit Veränderungen des *Neuregulin-1*/ErbB-Signals verknüpft. Es wird *in vivo* untersucht, welche zellulären Antworten von definierten *Neuregulin-1*/ErbB-induzierten intrazellulären Signalen ausgelöst werden, und welche *Neuregulin-1*-Isoformen und ErbB-Rezeptoren an bestimmten Entwicklungsprozessen beteiligt sind. Das besondere Interesse gilt den Effekten der Mutationen auf die Entwicklung und Funktion von myelinisierender und nicht-myelinisierender Glia im peripheren Nervensystem.

Teilprojekt B2

Zum besseren Verständnis der Entstehung von Verzweigungen an Dendriten und Axonen untersuchen wir die Mechanismen der cGMP-vermittelten Signaltransduktion während der neuralen Entwicklung. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die cGMP-abhängige Kinase I (cGKI) für die Bildung von Verzweigungen der

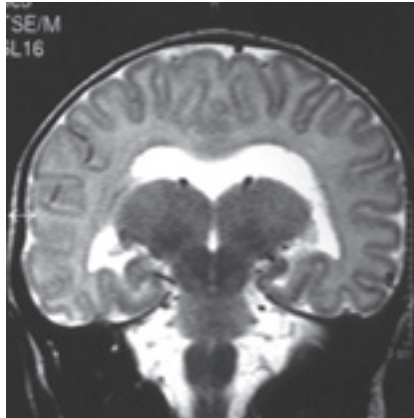


Abb.3: Bei Patienten mit Holoprosencephalie, die durch SHH-Mutationen verursacht wird, sind die frontalen kortikalen Hemisphären fusioniert, siehe Pfeil (mit freundlicher Genehmigung von Dr. I. Scheer, Pädiatrische Radiologie).

sensorischen Axone in der dorsalen Eintrittszone (DREZ) des Rückenmarks von funktioneller Bedeutung ist. Mit Hilfe biochemischer Untersuchungen, In-vitro-Versuchssystemen sowie der Analyse genetischer Mausmodelle sollen weitere Komponenten der cGMP-vermittelten Signalübertragung identifiziert werden, die in Neuronen an der Bildung von Verzweigungen beteiligt sind.

Teilprojekt B3

In diesem Projekt wird eine neue Gruppe von Genen, genannt PRGs (plasticity-related genes), untersucht, die bei der kortikalen Schichtenbildung und Verschaltung eine Rolle spielen (Abbildung 5). PRGs sind neuronenspezifische Komponenten des Lysophosphatsäure (LPA)-Signaltransduktionsweges. PRG-1 und 2 können den LPA-Signalweg während der Entwicklung des Nervensystems spezifisch modulieren.

Die Untersuchungen schließen die genaue Beschreibung von axonalem Wachstum, Zellmigration und Synaptogenese bei Einzelzell- und Schnittkulturen mittels Live-Imaging-Methoden ein. Der hohe Grad an Sequenzhomologie bei Vertebraten sowie das exklusiv neuronenspezifische Expressionsmuster von PRGs deuten auf eine mögliche Rolle bei Entwicklungsstörungen des menschlichen Nervensystems hin.

Teilprojekt B5

Sensorischer und allgemeiner Hörverlust treten auf, wenn sensorische Haarzellen

oder Nerven, mit denen sie in Verbindung stehen, geschädigt werden. Mutationen in Genen, die Ionenkanäle kodieren, stehen mit Taubheit in Verbindung. Der Beitrag der verschiedenen Ionenkanäle zur normalen Hörfunktion ist jedoch trotz des Wissens um ihren Expressionsort und ihrer funktionellen Eigenschaften vorerst unklar. Dieses Projekt untersucht die Rolle des *Pkd2*-Gens, eines in den auditorischen Spiralganglien stark exprimierten Kalziumionenkanals, im Kontext normaler Hörfunktion. Ziel ist es, den Beitrag dieser Ionenkanäle zur Funktion des zentralen Hörsystems in ein übergreifendes Modell des Hörapparates zu integrieren.

Teilprojekt B6

In dieser Studie wird die Rolle zweier unkonventioneller Myosinproteine für die Entwicklung sensorischer Neurone beim Erwerb der Mechanotransduktion durch Spinalganglien untersucht. Mutationen in den Genen *Myo7a* und *Myo6*, die für diese beiden Proteine kodieren, führen zu Hörstörungen bei Mensch und Maus. Die Proteine werden zudem für die Adaption des sensorischen Transduktionsprozesses in den Mechanorezeptoren der Haut benötigt. Unsere Arbeitshypothese ist, dass - vergleichbar mit den sensorischen Haarzellen des Ohres - der Aufbau mechanotransduktoriischer Komplexe in sensorischen Ganglienzellen durch die Aktivität



Abb. 4: Kernspintomographie des Gehirns eines Kindes mit Leigh-Syndrom, einer Entwicklungsstörung der Hirnrinde (gelbe Pfeile), die zusätzlich durch Abbau von Hirnsubstanz in den Basalganglien und im Hirnstamm (rote Pfeile) gekennzeichnet ist.



unkonventioneller Myosin-Motor-Proteine geschieht. Es werden neuartige elektro-physiologische Methoden angewendet, um den genauen zeitlichen Ablauf des Erwerbs mechanosensitiver Kanäle durch sensorische Neurone während der Mausentwicklung zu bestimmen. Parallel dazu wird die ausführliche Patientendatei der Klinik für Audiologie und Phoniatrie an der Charité genutzt, um Kinder und junge Erwachsene mit syndromaler und nicht-syndromaler Hörstörung zu identifizieren und genetische Auffälligkeiten analog zur Maus zu untersuchen.

Teilprojekt B7

Mutationen im GJA12-Gen, das für das Gap Junction Protein alpha 12 kodiert, sind mit der autosomal rezessiven Pelizaeus-Merzbacher-ähnlichen Erkrankung (PMLD), einer schweren hypomyelinisierenden Störung des Zentralnervensystems, assoziiert. Es wird der Einfluss von GJA12 auf den Myelinisierungsprozess und die Kommunikation zwischen Oligodendrozyten und Astrozyten untersucht. In beiden Systemen wird das Ausmaß der interzellulären Paarung erfasst. Klinisch werden weitere Patienten mit PMLD charakterisiert.

Teilprojekt B8

Fieberkrämpfe gehören zu den am häufigsten auftretenden Krampfanfällen und betreffen ca. 5% aller Kleinkinder. Die Auswirkung dieser Anfälle auf die Entwicklung der hippokampalen Formation und ihre Bedeutung für die Ausbildung eines späteren Temporallappenepilepsie (TLE) sind wenig verstanden. In diesem Projekt wird im Tiermodell untersucht, welche Veränderungen in den Eigenschaften bestimmter Rezeptoren in hippokampalen Pyramidenneuronen und/oder Interneuronen nach einem Fieberkrampf auftreten. Weitere Experimente sollen klären, ob Fieberkrämpfe die funktionelle Entwicklung der Kommunikation zwischen bestimmten hippokampalen Nervenzellen beeinträchtigen.

Zentralprojekt Z1

Zellkultur oder *in-vitro*-Experimente können nur beschränkt zur Identifikation einer Genfunktion im Gesamtorganismus herangezogen werden. Gezielte Mutagenese durch homologe Rekombination und die embryonale Stammzelltechnologie ermöglichen es, Gene in der Maus gezielt zu verändern und ihre Funktion in diesem

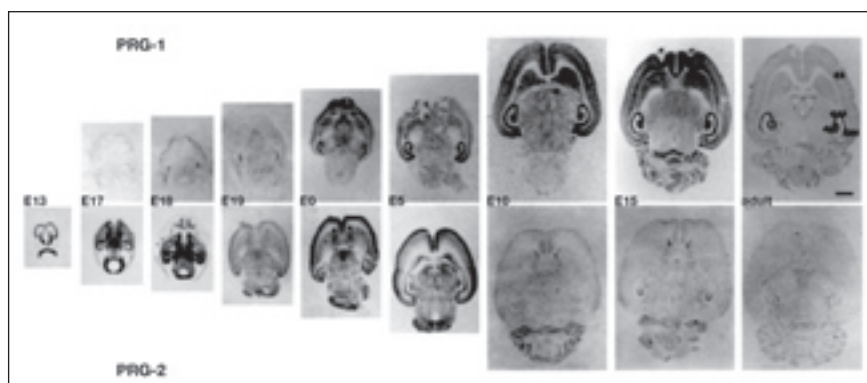


Abb. 5: Schichtenbildung im Kortex: Inverse Expressionsprofile von PRG 1 und PRG 2 während der Entwicklung des Gehirns (Ratte). PRG 1 zeigt sich (als dunkel markierte Bereiche) erst kurz vor der Geburt in der Hirnrinde, wohingegen PRG 2 schon sehr früh in der Embryonalentwicklung auftaucht. Diese inversen Expressionsprofile deuten auf spezifische Funktionen im Rahmen von Entwicklungsvorgängen im Gehirn hin.

Modellorganismus *in vivo* zu bestimmen. Um die Anwendung der aufwändigen Technologie für alle Interessenten zu ermöglichen und die Ausführung genetischer Tierexperimente zu optimieren, bietet das Zentralprojekt zur Herstellung genetisch veränderter Tiere folgende Serviceleistungen:

- Beratung und technische Hilfe bei der Herstellung von targeting-Vektoren
- Einschleusen der Vektoren in embryonale Stammzellen (ES) mittels Elektroporation, Selektion von ES-Zellkolonien und technische Hilfe bei der Identifizierung von ES-Zellen, die den Vektor mittels homologer Rekombination in ihr Genom eingebaut haben
- Beratung und technische Hilfe bei der Genotypisierung und Phänotypisierung von mutanten Mausstämmen.

Vorstand/Sprecher:

Prof. Dr. Robert Nitsch
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie

Stellvertretende Sprecherinnen:

Prof. Dr. Carmen Birchmeier
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion in Nerven und Muskelzellen

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Koordinatorin:

Prof. Constance Scharff, Ph.D.
Freie Universität Berlin, Institut für Biologie, Verhaltensbiologie

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Robert Nitsch
Centrum für Anatomie
Institut für Zell- und Neurobiologie
Schumannstraße 20-21
10098 Berlin
Tel.: (030) 450 528 002
Fax: (030) 450 528 902
e-mail: robert.nitsch@charite.de
www.charite.de/sfb665/

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Eckert, Dr. Anne (vormals: Frankfurt)
Gaida, Dr. Wolfram (vormals: Ingelheim)
Geiger, Dr. Kathrin (vormals: Frankfurt/Main)
Jaeger, Dr. Gunther (vormals: Köln)
Koroll, Michael (vormals: Berlin)
Kunz, PD Dr. Dieter (vormals: Basel)
Maskri, Lyntha (vormals: Bochum)
Schlack, Anja (vormals: Bochum)
Schmitz, Dr. Frank (vormals: Homburg)
Zappe, Anne-Catherin (vormals: Stuttgart)

Für Hinweise sind wir dankbar.