

Robert Kemper
Dr. med.

Analyse zur Funktion des PI3K-Signaltransduktionsweges bei der Myelinisierung im zentralen Nervensystem

Geboren am: 20. Februar 1978 in Saarlouis
3. Staatsexamen am 6. Juni 2006 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Professor Dr. med. Klaus Unsicker

Im zentralen Nervensystem (ZNS) von Vertebraten stellt die Myelinisierung von Axonen durch Oligodendrozyten eine der komplexesten Zell-Zell Interaktionen in der Entwicklung des Nervensystems überhaupt und eine wichtige Voraussetzung zur schnellen, "saltatorischen" Erregungsleitung dar. Gleichzeitig sind aber die zugrunde liegenden Mechanismen der axo-glialen Kommunikation und insbesondere auch die Identität der „second messenger“ in der Oligodendrozyte, die die Myelinisierung regulieren, weitgehend ungeklärt.

Die vorliegende Arbeit weist darauf hin, dass der PI3Kinase-Signaltransduktionsweg, und damit auch das Signallipid Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat (PtdIns-3,4,5-P₃), wichtige Regulatoren der Myelinisierung im ZNS darstellen. Dies wurde gezeigt, indem PTEN (Phosphatase und Tensin Homolog auf Chromosom 10), eine Lipidphosphatase, die PtdIns-3,4,5-P₃ an der D3 Position des Inositolrings zu PtdIns-4,5-P₂ dephosphoryliert und damit den PI3Kinase-Signaltransduktionsweg antagonisiert, zelltypspezifisch mit Hilfe des Cre/loxP Systems inaktiviert wurde. In den so generierten konditionalen Mausmutanten führte der Cre-vermittelte Verlust von PTEN in Oligodendrozyten während der Entwicklung zu einer verstärkten Expression von Myelinen und einer progressiven Vergrößerung aller Bereiche der weißen Substanz des ZNS durch einen Akt/mTOR abhängigen Signaltransduktionsprozess. Histologische Analysen wiesen außerdem auf oligodendrozytäre Hypertrophie, nicht aber Hyperplasie hin. Auf ultrastruktureller Ebene konnte nachgewiesen werden, dass viele Axone (unabhängig von deren Durchmesser) von verdickten Myelinscheiden umgeben waren. Eine signifikante Hypermyelinisierung von axonalen Segmenten im Corpus callosum sowie im optischen Nerven konnte auch nach Tamoxifen-induzierter Inaktivierung des PTEN-Gens in Oligodendrozyten adulter Mäuse erreicht werden. Dies weist darauf hin, dass reife Oligodendrozyten lebenslang in der Lage sind, neue Myelinlamellen zu formen und identifiziert den PTEN Signalweg als einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt im Hinblick auf demyelinisierende Erkrankungen, wie Multiple Sklerose.

In Vorarbeit zur Analyse der Rolle der MAP-Kinase-Signalkaskade in der Oligodendrozytenentwicklung wurde im Rahmen diese Arbeit weiterhin eine Mauslinie generiert, in der durch Cre-vermittelte Rekombination eine konstitutiv aktive Form von MEK-1 (Mitogenaktivierte Protein Kinase Kinase 1) exprimierbar ist.