

Sabrina Zechel
Dr.med.

Expression von LRRK2 und physiologische Funktion von FGF2 im nigrostriatalen System

Geboren am 29.09.1979 in Bad Hersfeld
Staatsexamen am 14.12.2007 an der Universität Heidelberg

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

In der vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche Ansätze der Erforschung des Morbus Parkinson verfolgt. Zum einen wird die Lokalisation der Kinase LRRK2 (PARK8), die im Falle einer Genmutation eine hereditäre Form des Morbus Parkinson verursachen kann, ermittelt, andererseits wird die physiologische Bedeutung des Fibroblastenwachstumsfaktors 2 (FGF2) im nigrostriatalen System untersucht. Mutationen im LRRK2-Gen sind zurzeit die häufigste hereditäre Erkrankungsursache für das Parkinson-Syndrom. Bezüglich der Funktion dieses Proteins konnte in Zellkultursystemen gezeigt werden, dass LRRK2 das Auswachsen der Neuriten reguliert und sowohl mit dem Mikrotubulus-Apparat, als auch mit dem Aktintergerüst interagieren kann. Da grundlegende Entwicklungsprozesse des ZNS einen zytoskeletalen Umbau erfordern, könnte das Expressionsmuster von LRRK2 während der Entwicklung wichtige Hinweise auf die Funktion des Proteins liefern. Eine Expression von LRRK2 kann beginnend mit dem achten Entwicklungstag im Mausembryo nachgewiesen werden. Dabei ist die Lokalisation von LRRK2 nicht nur auf das Zentralnervensystem beschränkt, sondern auch in peripheren Organen vorhanden. Aufgrund der frühen und weitläufigen Verteilung könnte LRRK2 eine essentielle Rolle bei der Regulation der Ausprossung und Verzweigung von Dendriten spielen. Während der Entwicklung wird LRRK2 von neuronalen und glialen Vorläuferzellen sowie postmitotischen frühen Neuronen exprimiert. LRRK2-mRNA und -Protein kann nicht nur im embryonalen, sondern auch im Hirngewebe adulter Tiere in verschiedenen Regionen, einschließlich der beim Morbus Parkinson betroffenen Areale, wie z.B. dem Striatum oder der Substantia nigra, detektiert werden. Da LRRK2-Mutationen ein Parkinson-Syndrom hervorrufen können, wurde das Expressionsniveau von LRRK2 in nigrostriatalen Strukturen in einem experimentellen Parkinson-Modell untersucht. Es zeigt sich jedoch weder in der Substantia nigra noch im Striatum ein signifikanter Unterschied in der Expression von LRRK2 im Vergleich zur Kontrolle.

Der Fibroblastenwachstumsfaktor 2 (FGF2) ist einer der bedeutendsten neurotrophen und mitogenen Faktoren für verschiedene Zellpopulationen. Die Zugabe von FGF2 zu kultivierten dopaminergen Vorläuferzellen bewirkt eine Zunahme der Dopaminaufnahme, ein gesteigertes Neuritenwachstum und eine vermehrte Proliferation der Zellen. Um die physiologische Relevanz von FGF2 zu untersuchen, wurde die Zelldichte Tyrosinhydroxylasepositiver Neurone in der Substantia nigra, die Dichte dopaminerg Fasern im Striatum und verschiedenen amygdaloiden Kernen, sowie der striatale Dopamingehalt von FGF2-defizienten Mäusen bestimmt. Die Zelldichte dopaminerg Neurone der Substantia nigra und

ihrer Projektionen in das Striatum und die Amygdala sowie der striatale Dopamingehalt von FGF2-defizienten Mäusen zeigen sich im Vergleich zu Kontrolltieren unverändert. Der Verlust von endogenem FGF2 hat somit auf die Entwicklung und Morphologie des nigrostriatalen Systems keinen wesentlichen Einfluss. Da FGF2 *in vitro* regenerative und neuroprotektive Eigenschaften gegenüber dopaminergen Zellen in einem Tiermodell des Morbus Parkinson, der MPTP-Intoxikation, zeigt, könnte der Verlust von FGF2 erst bei einer Schädigung des nigrostriatalen Systems durch unzureichende Kompensation zu Tage treten, sodass die Bedeutung von FGF2 im Läsionsmodell untersucht wurde. Die Applikation des Neurotoxins MPTP führt zu einer Reduktion des striatalen Dopamingehalts um ca. 80% und einer Verminderung der Dichte dopaminergener Zellen um ca. 71 %. Jedoch treten weder Unterschiede in den dopaminergen Zell- und Faserdichten noch im striatalen Dopamingehalt zwischen FGF2-defizienten Mäusen und Kontrolltieren auf. Unsere Ergebnisse zeigen somit, dass endogenes FGF2, abgesehen von seiner pharmakologischen Potenz als neuroprotektiver Faktor, keine wesentliche Rolle für die strukturelle Integrität des nigrostriatalen Systems unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen spielt.