

Sebastian Prochnow
Dr. med.

Die Rolle des Wachstums-Differenzierungs-Faktors GDF-15 in der hippocampalen Entwicklung

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

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss von GDF-15 auf die hippocampale Entwicklung untersucht. Hierzu wurden Wildtyp- und GDF-15(-/-)-Mäuse im Alter von ein, drei, sechs und zwölf Monaten herangezogen. Die Hippocampi dieser Tiere wurden mittels immunhistochemischer Verfahren hinsichtlich Proliferation (BrdU, pHH₃), Neurogenese (GFAP, Nestin, NeuroD, DCX, Calretinin), Apoptose (TUNEL, „cleaved“-Caspase3) und strukturellem Aufbau (Calretinin, Calbindin, Parvalbumin, CaMKII α) analysiert.

Hierbei konnte innerhalb des Gyrus dentatus neben einer Erhöhung der Zellteilungsaktivität durch GDF-15 ein die Neurogenese verstärkender Effekt nachgewiesen werden. Diese Einflüsse sind dabei lediglich in Alterstufen zwischen ein und sechs Monaten zu beobachten und ab einem Alter von zwölf Monaten nicht länger verifizierbar. Weiterhin konnte GDF-15 Bedeutung hinsichtlich der Migration neuraler Präkursoren während der hippocampalen Entwicklung und dem damit bedingten strukturellen Aufbau der hippocampalen Formation beigemessen werden. Auswirkungen eines GDF-15-Mangels auf den Prozess der Apoptose in Zellkultur und in vivo waren nicht nachweisbar. Ebenso zeigten Defizite in der Proliferation und Neurogenese des Gyrus dentatus sowie der strukturellen Organisation der Region CA1 keine Auswirkung auf das Verhalten bzw. die Gedächtnisleistung adulter Tiere.

Als ursächlich für oben genannte Phänomene ist die durch Ciccolini et al. [209] beschriebene GDF-15 abhängige Expression des EGF-Rezeptors auf neuralen Vorläuferzellen anzusehen. Weitere direkte bzw. indirekte Veränderungen durch GDF-15 sind jedoch nicht auszuschließen und Gegenstand aktueller Forschung.