

Vincent Hagel

Dr. med.

## **Einfluss von Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) auf das Überleben von Spinalganglien- und autonomen Neuronen des Ganglion nodosum/jugulare**

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Unsicker

Der Wachstumsfaktor growth/differentiation factor 15 (GDF-15) wurde im Jahre 1997 nahezu zeitgleich von mehreren Forschergruppen als ein neues entferntes Mitglied der TGF- $\beta$  Superfamilie entdeckt.

GDF-15 ist in verschiedenen Geweben wie z.B. Leber, Lunge, Nieren, Gehirn und Nerven verbreitet. Im Zentralnervensystem findet sich die höchste Expression im Plexus choroideus, von wo aus das Protein in die Cerebrospinalflüssigkeit sezerniert wird. Neben der Expression von GDF-15 im peripheren Nervensystem lassen sich außerdem erhöhte Konzentrationen des Faktors in durch Läsionen geschädigten Neuronen nachweisen.

Funktionelle Studien zeigten in diesem Zusammenhang GDF-15 abhängige neurotrophe Effekte auf verschiedene Neuronpopulationen in vitro und in vivo.

Um die Rolle von GDF-15 für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des Nervensystems besser verstehen zu können, wurde in unserer Arbeitsgruppe eine GDF-15 knockout Maus hergestellt. Dabei wurde der GDF-15 kodierende Genabschnitt durch das lacZ-Gen ersetzt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich speziell mit Effekten, die durch das Fehlen von GDF-15 (GDF-15 knockout) im somatosensiblen und viszeroafferenten Anteil des peripheren Nervensystems entstehen.

In Vorarbeiten konnte bereits ein Verlust von etwa 20% der Hinterwurzelganglienneurone in GDF-15 defizienten Mäusen gezeigt werden. Da das Hinterwurzelganglion jedoch aus funktionell und morphologisch unterschiedlichen Neuronpopulationen besteht, stellte sich die Frage, wie sich der Verlust auf die einzelnen Untergruppen verteilt. Besonders interessierte

uns die Frage, ob primär stark myelinisierte Nervenzellgruppen von den Verlusten betroffen sein könnten.

Entgegen unserer Hypothese zeigten sich die größten Verluste jedoch im Bereich der schwach myelinisierten und unmyelinisierten Neurone. Dies sind TrkA- und GFR- $\alpha$ 3-exprimierende Zellen. Diese schwach bzw. unmyelinisierten Zellen der Hinterwurzelganglien sind für die Weiterleitung nozizeptiver und thermorezeptiver Signale an das Zentralnervensystem verantwortlich.

Neben dem somatosensiblen peripheren Nervensystem wurde im Rahmen dieser Arbeit außerdem auch ein autonomer Anteil des peripheren Nervensystems genauer untersucht. Strelau et al. (2009) konnten bereits nachweisen, dass GDF-15 in vivo keinen Einfluss auf den sympathischen Anteil des autonomen Nervensystems hat. Es blieb also die Frage, ob GDF-15 Auswirkungen auf einen afferenten Abschnitt ausübt. Dazu wurde das nodosal-petrosale Ganglion (NPG), als ein Vertreter des viszeroafferenten Systems, genauer analysiert. Wie jedoch im sympathischen Anteil, konnte auch im (viszero)afferenten Anteil des autonomen peripheren Nervensystems kein Einfluss von GDF-15 festgestellt werden.

Neben den schon bekannten Einflüssen von GDF-15 auf den somatomotorischen und sympathischen Anteil des Nervensystems konnte diese Arbeit durch die genauere Untersuchung des somatosensiblen und afferent-autonomen Anteils die Auswirkungen von GDF-15 auf das periphere Nervensystem vervollständigen.

Die an der GDF-15 knockout Maus gewonnenen Daten zeigen, dass GDF-15 ein neuer physiologischer Überlebensfaktor für bestimmte adulte somatosensible Neurone in vivo darstellt.

Auch wenn die pathophysiologischen Grundlagen, die zum Verlust von Neuronen in den Hinterwurzelganglien führen, noch weitestgehend unbekannt sind, so stellt GDF-15 doch einen viel versprechenden putativen Faktor für Ansätze zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, primär hinsichtlich peripherer Polyneuropathien, dar.