

Frank Wigger  
Dr. med.

## **Signaltransduktion des Tenascin-C beim Neuritenwachstum von Hippokampusneuronen**

Geboren am 20.01.1970 in Rostock  
Reifeprüfung am 01.07.1988 in Rostock  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1997  
Physikum am 10.08.1992 an der Universität Rostock  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Columbia (Missouri, USA)  
Staatsexamen am 13.06.1997 an der Universität Heidelberg

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

Das Glykoprotein Tenascin-C (TN-C) gehört zu einer wachsenden Familie von Extrazellulär-matrixproteinen. Während der Entwicklung des Zentralnervensystem (ZNS) wird TN-C transient von Astrozyten gebildet. Das adulte ZNS zeigt mit Ausnahme von einigen Regionen eine geringe Expression. Bei lokaler Schädigung kommt es jedoch zu einer Hochregulierung des TN-C im betroffenen Gebiet, was als Zeichen für eine Mitbeteiligung des TN-C an den Umbauprozessen nach einer Läsion gedeutet werden kann. TN-C besitzt adhäsive und repulsive Eigenschaften, unterstützt die Migration von Neuronen und fördert das Auswachsen von Neuriten.

Die unterschiedlichen Eigenschaften des TN-C wurden mit dem multimodularen Aufbau des TN-C-Moleküls in Zusammenhang gebracht, wobei einzelnen Domänen oder Domänenabschnitten diese spezifischen Funktionen zugeschrieben werden. Bei Experimenten mit monoklonalen Antikörpern gegen das TN-C-Molekül (J1/tn2) wurde eine Reduktion des Gesamtneuritenwachstums von hippokampalen Neuronen (E18-Ratte) in Kultur gezeigt. Da der Bindungsort des Antikörpers im Bereich der D-Domäne des TN-C-Moleküls lokalisiert wurde, vermuten wir die neuritenwachstumsfördernde Komponente ebenfalls in dieser Region.

Mit Hilfe einer Bibliothek von rekombinanten Proteinen (hergestellt durch Dr. Bernhard Götz und Dr. Angret Joester, Graduiertenkolleg Heidelberg), die einzelne Abschnitte des TN-C-Moleküls darstellen, konnte ich in Zellkulturversuchen den Domänen BD eine neuriten-

wachstumsstimulierende Eigenschaft zuschreiben. Hippokampale Neurone (E18) wurden dazu auf polyornithinbeschichtetem Plastik oder zusätzlich auch auf den rekombinanten Proteinen in geringer Zelldichte kultiviert.

Ausgehend von diesem Befund wurden weitere Experimente mit der Domäne BD durchgeführt, da sie unter den untersuchten Konstrukten die deutlichste Stimulation des Neuritenwachstums bewirkte. Bei Anwesenheit verschiedener Substanzen, die Signaltransduktionvorgänge beeinflussen können, wurde das Wachstum der längsten Fortsätze signifikant reduziert.

Die erhaltenen Daten dieser Experimente deuten auf eine Beteiligung von aus intrazellulären Speicher freigesetztem Kalzium, Phospholipase C und Proteinkinase C als wichtige Mediatoren in der Signaltransduktion des TN-C, ohne Beteiligung von G-Proteinen, hin. Weiterhin konnte durch Antikörperhemmversuche auch eine Beteiligung von Integrinen gezeigt werden.