

Hippocampus: Gyrus dentatus (DG), Ammonshorn mit den Zonen CA1-CA3 und Subiculum (Sub).

Ulm – Hirnentwicklung

Faktor für Lernschwäche

■ Stefan Britsch stieß vor Jahren durch einen glücklichen Zufall auf einen faszinierenden Transkriptionsfaktor, der im Hippocampus für Kurzweil sorgt.

Der Mausgenetiker Stefan Britsch und die Molekularbiologin Ruth Simon sind eingefleischte Großstädter. Dennoch zogen beide vor vier Jahren in die kleine schwäbische Großstadt Ulm mit dem höchsten Kirchturm der Welt. Dort erforschen sie am Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie den Einfluss von Transkriptionsfaktoren auf die Entwicklung des Nervensystems. Speziell der Zinkfinger-Transkriptionsfaktor Bcl11b – auch als Ctip2 bekannt – und seine Rolle im Hippocampus hat es ihnen angetan (*EMBO J* 2012, 31:2922-36).

Frust und Lust der Neuroforscher

Sein Faible für das Nervensystem hat Britsch aus seiner Berliner Zeit am Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC) mitgebracht, wo er im Rückenmark auf Bcl11a und Bcl11b stieß. Aus dieser Zeit stammt auch die Enttäuschung darüber, dass ein ZNS-spezifischer Knockout von Bcl11b in der Maus zunächst keine offensichtlichen phänotypischen Auswirkungen auf das Rückenmark hatte. Seine damalige Doktorandin Heike Brylka ließ sich jedoch nicht abschrecken und entdeckte schließlich, dass Bcl11b nicht nur im Rückenmark, sondern auch im Hippocampus exprimiert wird, wo ein Knockout auffällige Läsionen vor allem im Gyrus dentatus, der Eingangstation des Hippocampus, hervorrief.

„So ist aus einer anfänglichen Frustration heraus die Faszination für ein neues Forschungsgebiet entstanden“, erzählt Britsch.

Der Hippocampus ist für die Erinnerung an Ortsinformationen und räumliches Lernen wichtig. „Wenn Sie unser Institut in einer Woche auf Anhieb wiederfinden, dann ist der Hippocampus daran beteiligt“,

erläutert Britsch. Zur Hippocampusformation gehören der Gyrus dentatus, der das Körnerzellband enthält, das Ammonshorn (Cornu ammonis) mit den Zonen CA1-CA3 sowie das Subiculum, das Übergangsfeld zum Neocortex.

Selbsterneuerer

Aufsehen erregte der Hippocampus vor einigen Jahren, als mit seiner Hilfe ein zentrales Dogma der Neurobiologie gestürzt wurde, wonach im erwachsenen ZNS keine neuen Nervenzellen mehr gebildet werden können. Im Hippocampus findet jedoch zeitlebens Neurogenese statt: Durch Teilung von neuralen Stammzellen innerhalb des Gyrus dentatus werden ständig neue Nervenzellen gebildet und funktionell in das bestehende Nervengewebe integriert. Warum ist unbekannt.

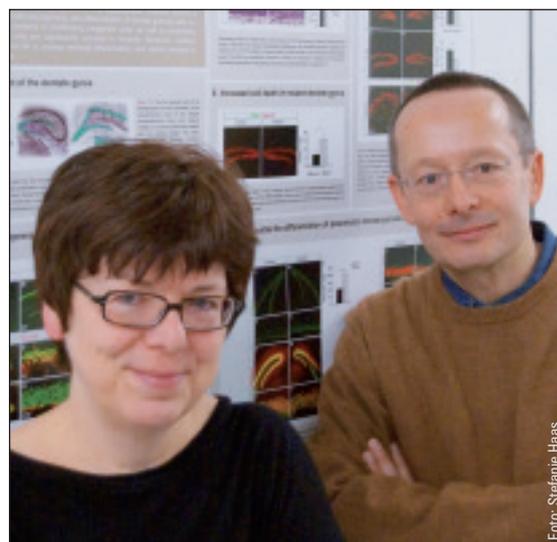
Bcl11b, das vor allem postnatal in ausdifferenzierten Körnerzellen exprimiert wird, nicht aber in proliferierenden Vorläuferzellen, scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Wie Britsch und Simon zeigten, führt ein lokaler Knockout von Bcl11b im Vorderhirn zu einem deutlich kleineren Gyrus dentatus mit verringerter Zellzahl, obwohl gleichzeitig die generelle Struktur des Hippocampus erhalten

bleibt (*EMBO J* 2012, 31(13):2922-36). Während der Embryonalentwicklung ist dieser Effekt noch nicht feststellbar. Das liegt wahrscheinlich daran, dass sich der Gyrus dentatus hauptsächlich innerhalb der ersten vier Wochen nach der Geburt ausbildet und Bcl11b erst in dieser Phase für eine normale Entwicklung essenziell zu sein scheint.

Chaotische Axone

Die Ulmer Wissenschaftler konnten nachweisen, dass die reduzierte Zahl an postmitotischen Körnerzellen im Hippocampus Bcl11b-mutanter Mäuse zum einen durch eine gesteigerte Apoptoserate dieser Zellen bedingt ist und dass es zum anderen zu einem Verlust von Progenitorzellen kommt, die überdies weniger stark proliferieren. Wie kann nun aber ein Transkriptionsfaktor, der nur in ausdifferenzierten Zellen gefunden wird, einen Einfluss auf die Anzahl und die Teilungsfähigkeit von Stammzellen haben? Auch wenn sich diese Frage momentan noch nicht abschließend beantworten lässt, so ist klar, dass es sich um einen indirekten Signalweg handeln muss.

Wie Britsch und Simon außerdem herausfanden, ist Bcl11b für die Differenzie-



Stefan Britsch (re.) und Ruth Simon (li.) einen große Erwartungen an den Transkriptionsfaktor Bcl11b. Er spielt nicht nur eine Rolle beim räumlichen Lernen, wie sie zusammen mit dem Magdeburger Anatomen Herbert Schwegler (Bild rechts) zeigten – möglicherweise ist er auch an der zunehmenden Vergesslichkeit im Alter nicht ganz unbeteiligt.

rung und die funktionelle Integration von Neuronen innerhalb des Gyrus dentatus notwendig. Fehlt Bcl11b, kommt es nämlich zu Störungen bei der Signalverarbeitung innerhalb des Hippocampus. Informationen gelangen dort über afferente Bahnen aus dem Cortex zunächst zu den Körnerzellneuronen des Gyrus dentatus und werden von dort über Moosfaseraxone in die CA3-Region des Hippocampus geleitet.

„Diese Verknüpfung ist die Achillesferse der Signalverarbeitung im Hippocampus!“, meint Britsch. Während das Projektionsmuster hippocampaler Moosfasern normalerweise einer strengen Ordnung unterliegt, verlaufen Moosfasern bei Mäusen ohne Bcl11b im Hippocampus ungeordnet und entlang ungewöhnlicher Routen. „Die Moosfasern bilden Synapsen mit den CA3-Neuronen über sogenannte *thorny excrescences*“, erklärt Simon weiter. „Deren Anzahl ist bei den Bcl11b-Mutanten ebenfalls stark reduziert.“

Orientierungsverlust

Welche Auswirkungen das hat, konnten die Forscher gemeinsam mit ihrem langjährigen Kooperationspartner Herbert Schwegler vom Institut für Anatomie der Uni Magdeburg in Verhaltensexperimenten zeigen. Gegenüber Wildtyp-Mäusen war das räumliche Lernen, die Kernfunktion des Hippocampus, bei Bcl11b-Mutanten stark eingeschränkt. „Die Schwere des Lerndefizits war für uns überraschend“, sagt Britsch. Noch erstaunlicher war, dass die Ulmer Mausgenetiker ein direktes Zielgen des Transkriptionsfaktors Bcl11b entdeckten, das für das Zelladhäsionsmolekül Desmoplakin kodiert. Wie passen Neurogenese und Zelladhäsion zusammen?

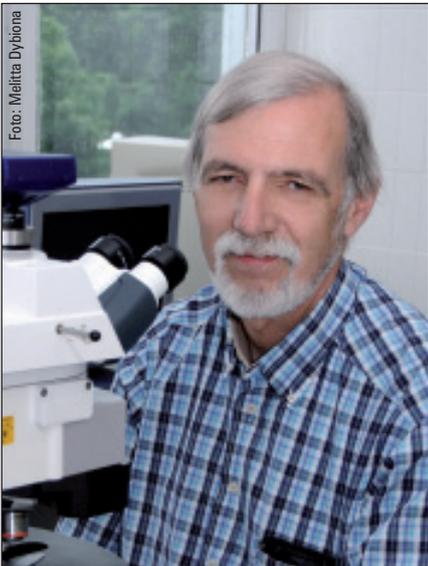


Foto: Melitta Dybiona

Ein auf das Vorderhirn begrenzter Desmoplakin (Dsp)-Knockout hatte einen ähnlichen Phänotyp wie der Bcl11b-Knockout: Der Gyrus dentatus war kleiner, enthielt weniger Zellen und die Proliferationsrate der Stammzellen war im Vergleich zum Wildtyp herabgesetzt. Allerdings waren diese Veränderungen schwächer ausgeprägt als bei der Bcl11b-Mutante. Und die Entwicklung des Moosfasersystems war im Vergleich zu den Bcl11b-Mutanten unauffällig, was darauf hindeutet, dass es weitere *downstream*-Zielgene von Bcl11b geben muss.

Rolle bei Alterung?

„Unser großes Ziel ist es, die molekularen Signalwege von Bcl11b im Hippocampus aufzuklären“, fasst Simon zusammen. „Wie steuern Bcl11b und Desmoplakin die Neurogenese, die Proliferation und die Differenzierung von Vorläuferzellen im Hippocampus? Gibt es noch weitere Zielgene von Bcl11b? Daran arbeiten wir momentan.“

„Was wir auch sehr spannend finden, ist die Funktion von Bcl11b bei der Alterung“, ergänzt Britsch. Man weiß bereits, dass die Neurogenese im Laufe des Lebens um fast 90 Prozent abnimmt – ein Grund für zunehmende Vergesslichkeit?

Interessant wäre auch zu erforschen, ob es einen Zusammenhang mit der Bcl11b-Expression und der generellen Lernfähigkeit gibt. Ermöglicht eine hohe Bcl11b-Expression womöglich, schneller und nachhaltiger zu lernen?

Von einem Minimum an Bcl11b ist dabei übrigens bei jedem Menschen auszugehen, da eine Nullmutation sehr wahrscheinlich letal wäre. Grund dafür könnte sein, dass der Transkriptionsfaktor weitere wichtige Funktionen im Immunsystem einnimmt. „Es wäre aber durchaus interessant zu wissen, ob es hypomorphe Punktmutationen gibt und ob diese die Lernkapazität beeinflussen“, meint Britsch. Ein möglicher Ansatz, das zu überprüfen, könnten groß angelegte Genomanalysen sein.

Vielleicht bietet die kleine Schwabenmetropole Ulm gerade aufgrund ihrer Größe ideale Voraussetzungen für die zügige Aufklärung der Bcl11b-Signalwege, ist doch für das räumliche Lernen in der Donaustadt weit weniger Bcl11b notwendig als in einer Millionenmetropole wie New York oder Berlin. Etwaige Überschüsse könnten somit leicht in andere Lernprozesse investiert werden.

STEFANIE HAAS

Ready-to-use Reagenzien ...



... und
CHEMIKALIEN
für jeden und
den speziellen Bedarf!



Direkt und kostenfrei bestellen
unter **0800/5699 000**
oder
bestellungen@carlroth.de
oder
www.carlroth.de

Laborbedarf - Life Science - Chemikalien

Carl Roth GmbH + Co. KG

Schoemperlenstraße 3-5 - 76185 Karlsruhe

Tel: 0721/5606 0 - Fax: 0721/5606 149

info@carlroth.de - www.carlroth.de

