



## Wenn Nervenzellen nicht mehr richtig wandern

# Irrläufer im Gehirn

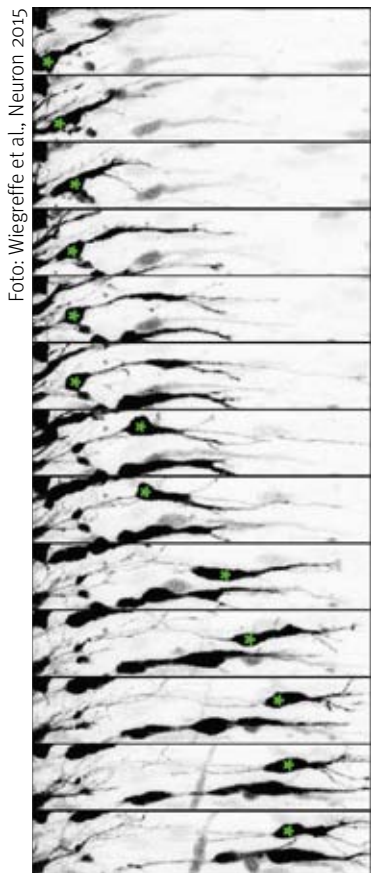


Foto: Wiegrefe et al., Neuron 2015

Die Zeitrafferaufnahmen oben im Bild zeigen ein migrierendes Kontrollneuron bei der Wanderung in einer Neocortexkultur

**Das menschliche Gehirn ist ein biologisches Meisterwerk. Eines der Hochleistungszentren in dieser komplexen Architektur aus Milliarden von Nervenzellen ist die Großhirnrinde, auch Neocortex genannt. Aufgebaut ist diese Hirnregion, in der unter anderem das Sprachzentrum des Menschen verankert ist, aus sechs verschiedenen Schichten, die parallel zur Oberfläche des Gehirns verlaufen. Neue Erkenntnisse zur Entwicklung dieses besonderen Gehirnareals liefern nun Wissenschaftler um den Ulmer Mediziner Professor Stefan Britsch in der jüngsten Ausgabe der Fachzeitschrift NEURON, die weltweit zu den führenden Journalen auf dem Gebiet der neurobiologischen Forschung zählt.**

„Eine Schlüsselrolle in diesem komplexen Prozess spielt die sogenannte neuronale Migration. Denn die zellulären Wanderungsbewegungen sorgen dafür, dass die neuronalen Vorläuferzellen ihren jeweiligen Bestimmungsort in den unterschiedlichen Schichten des Neocortex finden, bevor sie dort ausreifen und sich in die schichtspezifischen neuronalen Schaltkreise integrieren“, erklärt Professor Stefan Britsch. Der Leiter des Instituts für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Ulm hat gemeinsam mit seinem Mitarbeiter Dr. Christoph Wiegrefe einen neuen molekularen Mechanismus entdeckt, über den die Entwicklung des Neocortex reguliert wird. „Das Besondere an Gehirnarealen wie der Großhirnrinde ist, dass in den unterschiedlichen Schichten ganz spezifische Nervenzellen siedeln. Diese Neuronenpopulationen zeigen nicht nur unterschiedliche Verschaltungsmuster, sondern sie bilden auch so etwas wie eine eigene positionsabhängige Identität heraus und haben ganz spezifische Eigenschaften“, erläutern die Neuronenforscher.

### Der Transkriptionsfaktor Bcl11a steuert die Neuronenwanderung

In Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern aus der Berliner Charité, aus Großbritannien und den USA konnten die Ulmer Wissenschaftler zeigen, dass der Transkriptionsfaktor Bcl11a bei der Steuerung der neuronalen Migration im Neocortex eine entscheidende Rolle spielt. Das Forscherteam wies außerdem nach, dass über

diesen Genschalter die Expression eines bestimmten „Wegfindungsproteins“ (Sema3c) aus der Gruppe der sogenannten Semaphorine beeinflusst wird, das die radiale Migration der Nervenzellen steuert. Sie konnten dabei im Mausmodell zeigen, dass bei der vorderhirnspezifischen Mutation von Bcl11a nicht nur der Neocortex viel schmäler ist als im Normalfall, sondern auch die Schichtung des Gehirns nicht mehr klar abgegrenzt ist.

„Wir fanden zudem eindeutige Belege, dass fehlerhafte Wanderungsbewegungen von kortikalen Neuronen mit einer gestörten Polarität der Nervenzellen einhergehen“, ergänzt Dr. Christoph Wiegrefe. Ein weiteres beachtliches Ergebnis: Mit der „Rehabilitierung“ des axonalen Wegfindungsproteins verschwinden auch die Migrationsdefekte, und die Hirnentwicklung normalisiert sich. Per Live-Cell-Imaging gewannen die Wissenschaftler dabei faszinierende Einblicke in die Wanderungsbewegungen einzelner Neuronen.

Gleichwohl die Resultate das Ergebnis langwieriger Grundlagenforschung sind, haben sie zugleich erhebliche klinische Relevanz. So wurden vor Kurzem erstmals Mutationen von Bcl11a im Menschen entdeckt, die mit einer gestörten Entwicklung des Großhirns einhergehen. Bei den Betroffenen verzögern sich dadurch Sprachentwicklung und intellektuelle Reifung. Auch sogenannte Autismus-Spektrum-Störungen sind auf subtile Fehler bei der Neuronenwanderung zurückzuführen. „Dabei spielen sowohl das Migrationsverhalten der neokortikalen Nervenzellen selbst eine Rolle als auch damit verbundene zelluläre ‚Identitätsprobleme‘ und Verschaltungsstörungen“, so die Hirnforscher.

„Mit diesen neuen Erkenntnissen zur Neuronenwanderung konnten wir grundlegende Fragen bei der Gehirnentwicklung klären sowie ein besseres Verständnis für die Entstehung von Erkrankungen des Gehirns und des Nervensystems schaffen“, sind Britsch und Wiegrefe überzeugt. Gefördert wurde das Projekt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm im Rahmen des sogenannten Bausteinprogramms für junge Wissenschaftler. ■ wt

#### Literaturhinweis:

C. Wiegrefe, R. Simon, K. Peschkes, C. Kling, M. Strehle, J. Cheng, S. Srivatsa, P. Liu, N. A. Jenkins, N. G. Copeland, V. Tarabykin, S. Britsch: Bcl11a (Ctip1) Controls Migration of Cortical Projection Neurons through Regulation of Sema3c; in: Neuron, Volume 87, Issue 2, 15 July 2015, Pages 311–325; doi:10.1016/j.neuron.2015.06.023