

Entwicklungsstörungen im Nervensystem

Sonderforschungsbereich 665

Seit Juli 2005 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Sonderforschungsbereich 665 »Developmental Disturbances in the Nervous System«, der von der Charité geleitet wird. 15 Forscherteams aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der gemeinsamen Einrichtung der Freien Universität (FU) und der Humboldt-Universität zu Berlin (HU), sowie aus dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Institut für Biologie der FU forschen zusammen nach Wegen, Entwicklungsstörungen des Nervensystems aufzuklären. Durch die finanzielle Unterstützung der DFG wird es nun möglich, die Teilprojekte um 30 Mitarbeiterstellen und Forschungsmittel zu verstärken, um damit auch Krankheiten wie z.B. erbliche geistige Behinderung, Taubblindheit und Bewegungsstörungen noch besser verstehen zu lernen.

Die Bedeutung der Entwicklungsbiologie für die Medizin

Wie das Nervensystem während der Entwicklung ausgebildet wird, ist ausschlaggebend für seine spätere Funktion. Wie beim Hausbau, wo eine falsch verlegte Leitung, ein nicht gedichtetes Rohr erst viel später auftretende gravierende Folgen zeigen, können während der Gehirnentwicklung »architektonische« oder funktionelle Fehler unterlaufen, die seine spätere normale Funktion einschränken.

Fortschritte in der Genetik und der Molekularbiologie in den letzten zwei Jahrzehnten haben es ermöglicht, Moleküle zu analysieren, welche die Entwicklung des zentralen Nervensystems steuern, und genetische Veränderungen zu identifizieren, die zu einer Störung dieses Prozesses führen. Wenn beispielsweise in Erbkrankheiten durch eine *Mutation* (Kursiv gedruckte Begriffe siehe Glossar) ein wichtiges Protein in Zellen falsch oder gar nicht funktioniert, führt dies oft zu einer Kaskade weiterer »Bauprobleme«, die schließlich zu einer Anzahl klinischer Syndrome führen können, wie z.B. Schwerhörigkeit, Epilepsie oder Sprachstörungen.

Wie neuronale Schaltungen gebildet und aufrechterhalten werden, ist jedoch bis jetzt nur teilweise aufgeklärt. Die Herausforderung für Grundlagenforscher und klinische Neurowissenschaftler ist deshalb, das Verständnis von Entwicklungsstörungen bei Patienten mit dem Wissen über molekulare Mechanismen, welches durch Tiermodelle gewonnen wurde, zu integrieren. Wie können wir unsere Kenntnisse genetischer, zellulärer und biochemischer Zusammenhänge nutzen, um daraus Rückschlüsse auf den Ursprung und die Therapiemöglichkeiten menschlicher Krankheiten zu ziehen?

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 665

Langfristiges Ziel des SFB 665 ist es, Kausalzusammenhänge zwischen Mutationen und neurologischen Phänotypen aufzuklären und dadurch eine Basis für zukünftige Verbesserungen therapeutischer Strategien zu schaffen. Der SFB 665 stellt sich diesen Herausforderungen,

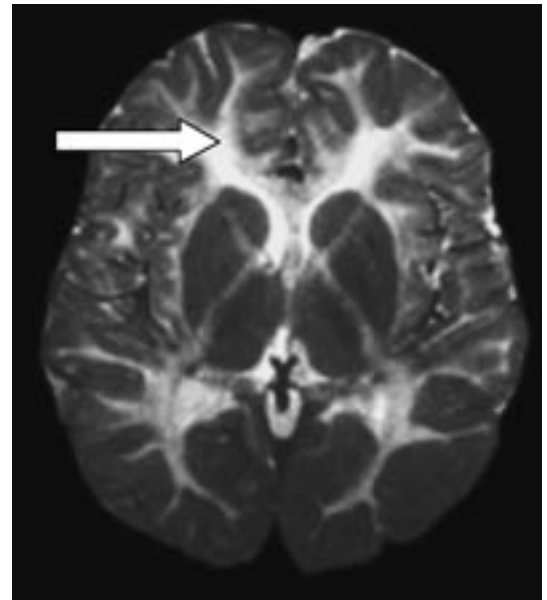


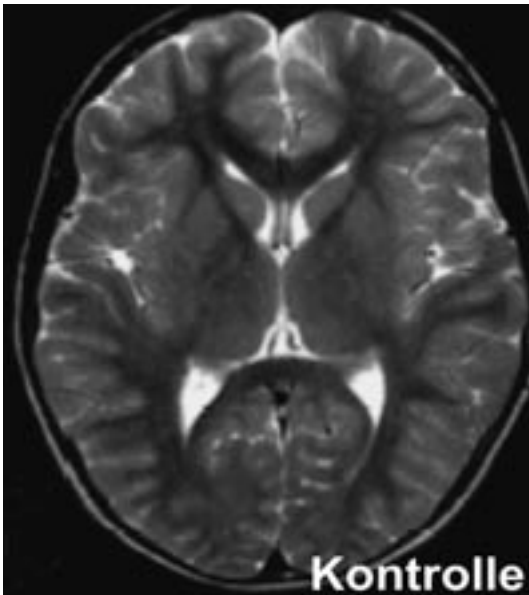
Abb. 1

Kernspintomographiebilder des Gehirns eines Patienten mit gestörter Ausbildung der weißen Hirnsubstanz (oben) sowie eines gesunden Kindes (rechte Seite). Die sich weiß darstellenden Flächen des Gehirns des Patienten weisen auf den Mangel an weißer Hirnsubstanz hin (siehe Pfeil).

indem er Grundlagenforscher und Kliniker zusammenbringt, die die Entwicklung des Nervensystems an Tiermodellen erforschen, die Funktionen des Nervensystems auf zellulären, biochemischen oder physiologischen Ebenen untersuchen und die genetischen Ursachen von Entwicklungsstörungen bei Patienten identifizieren.

Kooperierende Institutionen

Damit es gelingt, das molekulare und mechanistische Verständnis von Entwicklungsstörungen in Tiermodellen und die immer bessere Charakterisierung von Entwicklungsstörungen des menschlichen Gehirns in einen Verständniszusammenhang zu bringen, müssen Grundlagenforscher und Kliniker eng zusammenarbeiten. Einerseits untersuchen Grundlagenforscher z.B. mit Hilfe von Mausmutanten die Folgen eines Gendefekts auf die Funktion des Organismus und seines Verhaltens. Andererseits fragen Kliniker nach möglichen genetischen und funktionellen Ursachen von Krankheitsstörungen in ihrem Patientenkollektiv. Dabei werden seitens der klinischen Medizin zunehmend spezifische genetische Veränderungen charakterisiert, die *in vitro* und *in vivo* in grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen studiert werden können. Die enge Vernetzung der am SFB 665 beteiligten klinischen Forscherteams (siehe Infobox) mit den neurobiologischen und entwicklungsbiologischen Forschungslabors am MDC, der FU und der Charité ist hierfür Voraussetzung. In der Praxis bedeutet dies, dass verschiedene Gruppen bereits aktiv zusammenarbeiten und von verschiedener methodologischer Expertise und Ressourcen profitieren. Ein wesentlicher Beitrag zum erfolgreichen Transfer von Informationen zwischen Klinik und Tiermodell wird durch regelmäßige gemeinsame Seminare geleistet. Dies zeigte sich bereits bei dem inauguralen Wochenendseminar am 21./22. Oktober 2005, das vom herbstlichen Wannsee eingerahmt



auf Schwanenwerder stattfand. Vorträge über mutante Mausphänotypen wurden mehrfach durch Berichte über Ähnlichkeiten mit bestimmten humanen Krankheits-Phänotypen richtungweisend bereichert. Um diese Art von Austausch durchgehend zu gewährleisten, gründete sich ein Komitee für effizienten Transfer zwischen klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Information innerhalb des SFB 665.

Kurzübersicht über die Teilprojekte

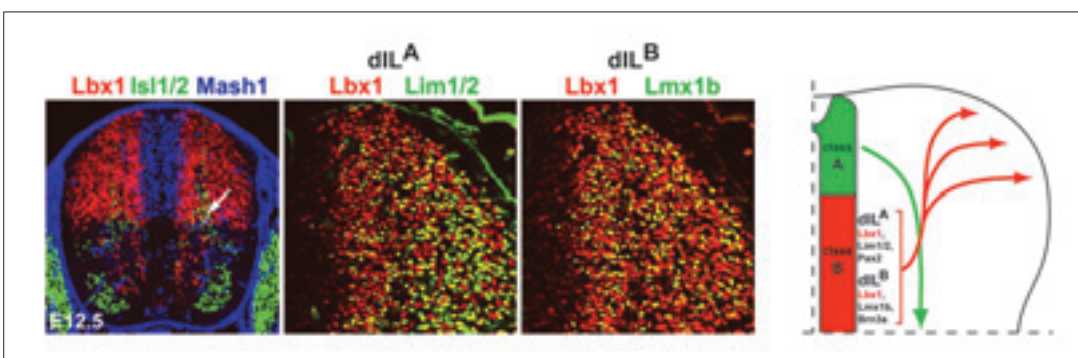
Gemeinsames Ziel aller Teilprojekte ist es, die Lücke zwischen Forschungsstrategien der entwicklungsbiologisch ausgerichteten Neurowissenschaften und ihrer klinischen Relevanz zu schließen. Explizit sollen besonders Mechanismen der Fehlsteuerung Gegenstand der Gesamtinitiative sein.

Die Initiative ist nach zwei grundsätzlichen Themen der heutigen Entwicklungsneurowissenschaft organisiert: der Musterbildung (Abb. 2) und Spezifizierung

systems untersucht. Wie wird aus einer noch nicht spezialisierten Vorläuferzelle eine spezialisierte Zelle, die nur ganz bestimmte Aufgaben erfüllt? Welche Gene und Mechanismen bestimmen z.B., ob eine Rückenmarksnervenzelle »sensorisch« wird und Schmerzinformation aus der Haut verarbeitet, oder »motorisch«, und die Steuerung eines Fingermuskels mitbestimmt? Fehlsteuerungen bei der Festlegung von Zellidentitäten im Gehirn können auch zu bestimmten Formen geistiger Behinderung führen. In Teilprojekten im Bereich B wird untersucht, wie neuronale Netzwerke gebildet werden. Wie finden Nervenzellen den Weg von ihrem Geburtsort im sich entwickelnden Gehirn zu ihrer endgültigen Position? Welche Rolle spielen genetische Programme und elektrische Aktivität bei der präzisen »Verkabelung« von interagierenden Gehirnregionen? Die Funktion spezifischer Steuerungsmoleküle

Abb. 2

*Musterbildung im Rückenmark
Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, sind durch die Expression des Transkriptionsfaktors Lbx1 ausgezeichnet und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse B Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (dILA und dILB) entstehen in einem »Salz- und Pfeffer-Muster«. dILA exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während dILB Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen. (Von Müller T. et al. (2002) Neuron 34:551-62, mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier Verlag)*



von Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems (Projektbereich A), und der Schichtenbildung und Verschaltung von Nervenzellen (Projektbereich B). Durch diese thematische Bündelung wird den Mitgliedern des SFBs ermöglicht, vom Know-how und den Methoden der anderen Fachrichtungen bei der Analyse von Genfunktionen zu profitieren.

In Teilprojekten im Bereich A wird die Steuerung des Zellschicksals während des Heranreifens des Nerven-

und Signalwege sowie die Ausbildung von Zellstrukturen für die Funktionalität des heranreifenden Nervensystems sollen verstanden werden.

Teilprojekt A1: Britsch/Birchmeier, MDC

Rückenmark und Hirnstamm stellen im zentralen Nervensystem wichtige Stationen für die Verarbeitung und Weiterleitung sensorischer Informationen dar. Das Projekt bestimmt die molekularen Mechanismen, die die Spezifizierung, endgültige Differenzierung und den

Aufbau präziser Verschaltungen von sensorischen Interneuronen im Rückenmark und Hirnstamm steuern.

Teilprojekt A2: *Wulczyn/Schumacher/Nitsch, Charité*
 MikroRNAs sind kleine, natürlich vorkommende RNA-Moleküle, die die mRNA-Translation hemmen. Untersuchungen an Modellorganismen haben gezeigt, dass mikroRNAs in fundamentalen Entwicklungsvorgängen wie Zellteilung, programmierten Zelltod und Zelldiffe-

renzierung eingreifen. Das Projekt analysiert die Rolle von mikroRNA-Genen während der Hirnentwicklung.

Teilprojekt A3: *Krude, Charité*
 Die Koordination komplexer Bewegungen hängt von einer normalen Entwicklung bestimmter Vorderhirnregionen ab, die als Basalganglien bezeichnet werden. Patienten mit einer kürzlich identifizierten Mutation im *NKX2.1*-Gen haben eine komplexe Bewegungsstörung.

Glossar

Glia: Zusätzlich zu den informationsübertragenden Nervenzellen existieren im Nervensystem verschiedene Klassen von Glia (Astroglia, Oligodendroglia, Radialglia und Mikroglia). Sie sorgen u.a. für die elektrische Isolierung der Nervenzellen und tragen sowohl zur Versorgung der Nervenzellen als auch zur Botenstoff- und Flüssigkeitsbalance im Gehirn bei.

In vivo/in vitro: Biologische Abläufe in lebenden Organismen werden als »*in vivo*« bezeichnet. Prozesse, die in Petrischalen oder im Reagenzglas ablaufen, bezeichnet man als »*in vitro*«.

Mitochondrien sind membranumgebene, bakterien-große Zellbestandteile, die das »Kraftwerk« der Zelle enthalten, d.h für die Synthese des »Treibstoffs« ATP sorgen. Mitochondrien verfügen über eigenes, unabhängig von zellulärer DNA vermehrtes Erbgut.

Mutation: Eine Mutation ist eine Veränderung der in der DNA gespeicherten Erbinformation, z.B. ausgelöst durch UV- oder Röntgen-Strahlen. Diese Veränderung kann dazu führen, dass einzelne Merkmale

(der Phänotyp) verändert werden oder Krankheiten entstehen.

Myelin ist eine fettthaltige Substanz, die von spezialisierten Gliazellen (sog. Schwannzellen im peripheren Nervensystem und Oligodendrozyten im Zentralnervensystem) gebildet wird. Myelin formt die elektrische Isolationshülle, welche die Nervenzellen von Säugetieren spiralförmig umwickelt.

Rezeptoren sind winzige Zellstrukturen, die aus der Oberfläche einer Biomembran herausragen. An Rezeptoren können in der Regel jeweils nur bestimmte Substanzen andocken, welche in der Zelle biochemische Signalprozesse auslösen.

RNA (Ribonukleinsäure) ist die Transport- und Arbeitsform des genetischen Materials, DNA. RNA ist meist eine der Übersetzung in ein Protein dienende Kopie der DNA (»messenger-RNA«) oder übt andere verwandte Funktionen aus (z.B. »ribosomaleRNA«, »transportRNA«).

Sensorisch: »die Sinne betreffend«. Sensorische Zellen verarbeiten Sinneseindrücke, wie z.B. Geruch, Gehör und Geschmack.

Schichtenbildung: Die Grosshirnrinde (Kortex) wird während der Entwicklung schichtweise angelegt. Die sechs Schichten zeichnen sich durch unterschiedliche Zusammensetzung jeweils verschiedener Nervenzelltypen mit charakteristischen Verbindungen zu anderen Gehirnarealen aus.

Transkription: Umschreibung und Übertragung des genetischen Materials von DNA in RNA durch das Enzym Transkriptase.

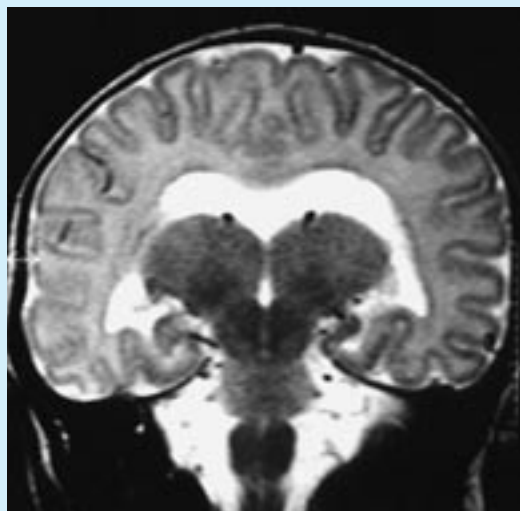


Abb. 5
 Bei Patienten mit Holoprosencephalie, die oft durch Mutation ausgelöst wird, sind die frontalen kortikalen Hemisphären abnormal fusioniert, siehe Pfeil (mit freundlicher Genehmigung von Dr. I. Scheer, Pädiatrische Radiologie).

Dies weist auf eine wichtige Rolle des *NKX2.1*-Gens für die Entwicklung und die Funktion der Basalganglien hin. In diesem Projekt wird untersucht, welche Rolle das *Nkx2.1*-Gen bei der Entwicklung der Motorik spielt.

Teilprojekt A4: Scharff, FU

Gesangslernen bei Vögeln und menschlicher Spracherwerb ähneln sich in vielen Aspekten. Deswegen werden Singvögel als Modell für komplexes akustisches Kommunikationslernen genutzt. Das *FOXP2*-Gen, welches bei Patienten mit schweren Sprachstörungen in defekter Form vorliegt, ist bislang das einzige Gen, das direkt in Verbindung mit Sprechen und Sprache gebracht werden konnte. Am Modell des Zebrafinken soll untersucht werden, ob *FoxP2* für die Entwicklung der Basalganglien-Schaltkreise im Gehirn, die für das akustische Kommunikationslernen verantwortlich sind, notwendig ist, und ob *FoxP2* eine Rolle während des eigentlichen Lernprozesses spielt.

Teilprojekt A5: Schwabe/Mundlos, Charité

Das Signalprotein Sonic hedgehog (*Shh*) spielt eine Schlüsselrolle bei der embryonalen Gehirnentwicklung. Mutationen von *Shh* und von Genen, die für die Funktion von *Shh* ebenfalls wichtig sind, verursachen beim Menschen eine Vielzahl genetischer Syndrome (Abb. 5) und treten auch in Tumoren des Zentralnervensystems auf. In diesem Projekt wird untersucht, wie die Aktivierung und *Transkription* von *Shh* molekular reguliert wird.

Teilprojekt A6: Schuelke/Kann, Charité

Daten zahlreicher Untersuchungen weisen darauf hin, dass *mitochondriale* Gene eine wichtige Rolle beim Neuronenwachstum und bei der Gehirnentwicklung spielen. Eine Dysfunktion mitochondrialer Gene kann zu definierten Hirnentwicklungsdefekten führen. Kinder mit Mutationen im *NDUFV1*-Gen leiden oft am Leigh-Syndrom (Abb. 3) mit schwerer Epilepsie und Entwicklungsverzögerung. In diesem Projekt wird im Tiermodell die Auswirkung einer Fehlfunktion der Mitochondrien auf die Hirnentwicklung untersucht.

Teilprojekt A7: Grütters-Kieslich/Schweizer, Charité

Die Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gehirns und des peripheren Nervensystems. Mutationen im Schilddrüsenhormontransporter Monocarboxylat-transporter 8 (*MCT8*)

führen zu schwachem Muskeltonus und Fehlen motorischer oder kognitiver Entwicklung. Bei Patienten mit defektem *MCT8*-abhängigem Schilddrüsenhormontransport fehlt die Wirkung des mütterlichen Schilddrüsenhormons schon während der frühen Embryonalentwicklung. Deshalb sollen mit Mausmutanten, die das fehlerhafte *MCT8*-Gen tragen, die frühen Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Entwicklung des Nervensystems histologisch und molekular untersucht werden.

Teilprojekt B1: Müller/Garratt/Birchmeier, MDC

Neuregulin-1 ist ein Wachstumsfaktor, der via *Rezeptoren* der ErbB-Familie die Zellteilung, Zellwanderung und Differenzierung während der embryonalen Gehirnentwicklung regulieren kann. Veränderungen des Neuregulin-1/ErbB-Signals sind mit verschiedenen Krankheiten assoziiert. Es wird *in vivo* untersucht, wie Neuregulin-1 und ErbB-Rezeptoren an bestimmten Entwicklungsprozessen beteiligt sind. Das besondere Interesse gilt den Effekten der Neuregulin-1/ErbB Mutationen auf die Entwicklung und Funktion von *myelinisierender* und nicht-myelinisierender *Glia* im peripheren Nervensystem.

Teilprojekt B2: Rathjen/Schmidt, MDC

In diesem Projekt wird untersucht, welche Rolle die cGMP-vermittelte Signaltransduktion für die Verzweigung von Nervenzellen während der neuralen Entwicklung spielt. Untersuchungen über die Mechanismen von Verzweigungsmustern könnten zum Verständnis

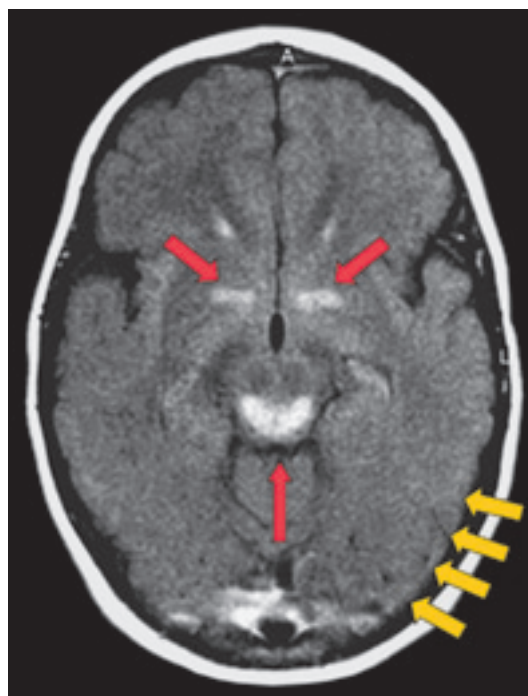


Abb. 3

Kernspintomographie des Gehirns eines Kindes mit Leigh-Syndrom. Dies ist eine Entwicklungsstörung der Hirnrinde (gelbe Pfeile) welche zusätzlich durch Abbau von Hirnsubstanz in den Basalganglien und im Hirnstamm (rote Pfeile) gekennzeichnet ist.

Infobox

Beteiligte Wissenschaftler/innen und Einrichtungen am SFB 665:

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. *Manfred Gross*, Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Tel.: 8445 6812, E-Mail: manfred.gross@charite.de

Prof. Dr. med. *Annette Grüters-Kieslich*, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Tel.: 450 566 261, E-Mail: annette.grueters@charite.de

Dr. med. *Oliver Kann*, Centrum für Physiologie, Institut für Neurophysiologie, Tel.: 450 528 357, E-Mail: oliver.kann@charite.de

PD Dr. med. *Heiko Krude*, Pädiatrische Endokrinologie, Tel.: 450 566 039, E-Mail: heiko.krude@charite.de

Prof. Dr. med. *Stefan Mundlos*, Institut für Medizinische Genetik, Tel.: 450 569 121 E-Mail: stefan.mundlos@charite.de

Prof. Dr. *Robert Nitsch*, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie, Tel.: 450 528 002, E-Mail: robert.nitsch@charite.de

Jun.-Prof. Dr. med. *Dietmar Schmitz*, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, Tel.: 450 539 054, E-Mail: dietmar.schmitz@charite.de

Prof. Dr. med. *Markus Schülke-Gerstenfeld*, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Tel.: 450 566 468, E-Mail: markus.schuelke@charite.de

Dr. rer.physiol. *Stefan Schumacher*, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie, Tel.: 450 528 323, E-Mail: stefan.schumacher@charite.de

Dr. med. *Georg Schwabe*, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Tel.: 450 566 455, E-Mail: georg.schwabe@charite.de

Dr. rer.nat. *Ulrich Schweizer*, Institut für Experimentelle Endokrinologie, Tel.: 450 539 041, E-Mail: Ulrich.Schweizer@charite.de

Dr. med. *Birgit Uhlenberg*, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Tel.: 450 566 112, E-Mail: birgit.uhlenberg@charite.de

Dr. rer.nat. F. *Gregory Wulczyn*, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie, Tel.: 450 528 459, gregory.wulczyn@charite.de

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

Prof. Dr. *Carmen Birchmeier*, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion, Tel.: 9406 2403, E-Mail: cbirch@mdc-berlin.de

PD Dr. med. *Stefan Britsch*, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion, Tel.: 9406 3701, E-Mail: sbritsch@mdc-berlin.de

Alistair Garratt, Ph.D., Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion, Tel.: 9406 3785, E-Mail: agarratt@mdc-berlin.de

Ines Ibañez-Tallon, Ph.D., Molekulare Neurobiologie, Tel.: 9406 3411, E-Mail: ibanezi@mdc-berlin.de

Prof. Dr. rer.nat. *Helmut Kettenmann*, Zelluläre Neurowissenschaften, Tel.: 9406 3325, E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de

Prof. *Gary Lewin*, Ph.D., Wachstumsfaktoren und Regeneration, Tel.: 9406 2430, E-Mail: glewin@mdc-berlin.de

Dr. rer.nat. *Thomas Müller*, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion, Tel.: 9406 2842, E-Mail: thomu@mdc-berlin.de

Prof. Dr. rer.nat. *Fritz Rathjen*, Entwicklungsneurobiologie, Tel.: 9406 3709, E-Mail: rathjen@mdc-berlin.de

Dr. rer.nat. *Elvira Rohde*, Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie, Tel.: 9406 3350, E-Mail: erohde@mdc-berlin.de

Dr. rer.nat. *Hannes Schmidt*, Entwicklungsneurobiologie, Tel.: 9406 3583, E-Mail: Hannes.Schmidt@mdc-berlin.de

Freie Universität Berlin

Prof. *Constance Scharff*, Ph.D., Institut für Biologie, Verhaltensbiologie, Tel.: 8385 3848, E-Mail: scharff@zedat.fu-berlin.de

Vorstand:

Sprecher:

Prof. Dr. *Robert Nitsch*, Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie

Stellvertretende Sprecherinnen:

Prof. Dr. *Carmen Birchmeier*, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion in Nerven und Muskelzellen

Prof. Dr. *Annette Grüters-Kieslich*, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Sekretärin:
Prof. *Constance Scharff*, Ph.D., Freie Universität Berlin, Institut für Biologie, Verhaltensbiologie

Fördereinrichtung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum:

07/2005 – 06/2009 (erste Förderperiode)

genetisch bedingter Erkrankungen, die auf Fehlverschaltungen basieren, beitragen.

Teilprojekt B3: Nitsch, Charité

Dieses Projekt erforscht eine neue Gruppe von Genen, *PRGs* (plasticity-related genes) genannt, die bei der Ausbildung von *Schichten* im Kortex und deren Verschaltung eine Rolle spielen (Abb. 4). Die Untersu-

Teilprojekt B6: Lewin/Gross, MDC/Charité

In diesem Projekt wird die Entwicklung der Funktion einer bestimmten Klasse von Nervenzellen im Rückenmark, die u.a. auf Berührung der Haut reagieren, untersucht. Die Arbeitshypothese ist, dass – vergleichbar zu den Haarzellen im Ohr – hierbei unkonventionelle Myosin-Motor-Proteine beteiligt sind. Hierzu werden im eigenen Labor entwickelte elektrophysiolo-

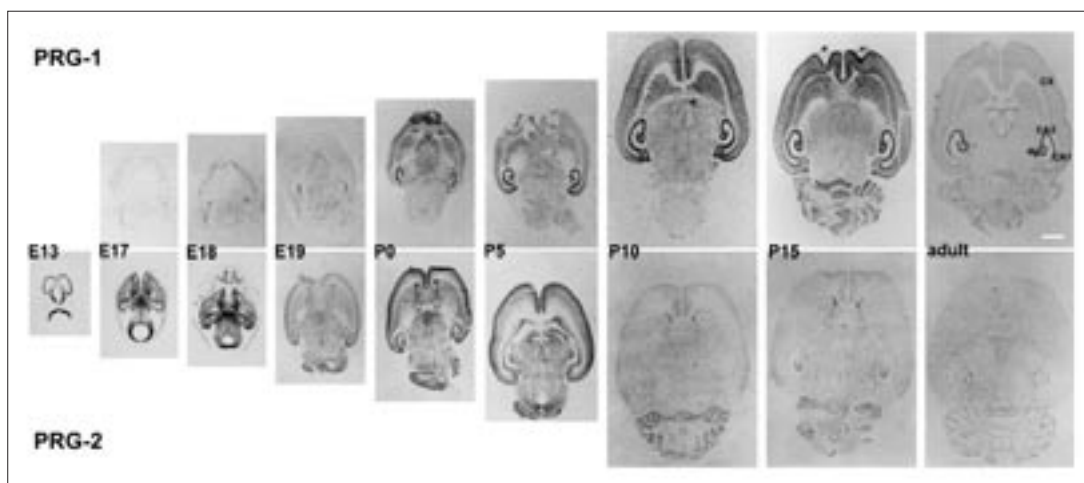


Abb. 4
Schichtenbildung im Kortex:
Inverse Expressionsprofile von PRG 1 und PRG 2 während der Entwicklung des Gehirns (Ratte). PRG 1 zeigt sich (als dunkel markierte Bereiche) erst kurz vor der Geburt in der Hirnrinde, wohingegen PRG 2 schon sehr früh in der Embryonalentwicklung auftaucht. Diese inversen Expressionsprofile deuten auf spezifische Funktionen im Rahmen von Entwicklungsvorgängen im Gehirn hin.

chungen analysieren in Einzelzell- und Schnittkulturen, wie lebende Nervenzellen wandern, wachsen und sich untereinander verschalten. Der hohe Grad an DNA-Sequenzähnlichkeit bei Wirbeltieren inklusive des Menschen sowie das spezifische Expressionsmuster von *PRGs* im Gehirn weisen auf eine mögliche Rolle dieser Gene bei Entwicklungsstörungen des menschlichen Nervensystems hin.

Teilprojekt B5: Ibañez-Tallon, MDC

Hörverlust kann auftreten, wenn *sensorische* Haarzellen oder Nerven, mit denen sie in Verbindung stehen und deren Informationen sie an das Zentralnervensystem weiterleiten, geschädigt werden. Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle in Zellmembranen kodieren, wurden mit Taubheit in Verbindung gebracht. Ziel ist es, den Beitrag dieser Ionenkanäle zur Funktion des zentralen Hörsystems in ein übergreifendes Modell des Hörapparates zu integrieren.

gische Methoden eingesetzt. Parallel zu den gewonnenen Labordaten sollen mit Hilfe der ausführlichen Patientendatei der Klinik für Audiologie und Phoniatrie an der Charité jugendliche Patienten mit Hörstörungen identifiziert und zugrundeliegende genetische Auffälligkeiten analog zur Maus untersucht werden.

Teilprojekt B7: Uhlenberg/Kettenmann, Charité/MDC

Mutationen im *GJA12*-Gen sind assoziiert mit der Pelizaeus-Merzbacher-ähnlichen Erbkrankheit (PMLD), einer schweren Störung des Zentralnervensystems, die auf mangelnder *Myelinisierung* beruht (Abb.1). Das betroffene Protein ist an der Kommunikation zwischen benachbarten Zellen durch sogenannte Gap Junctions beteiligt. Es wird untersucht, welche Rolle das *GJA12*-Protein bei der Myelinisierung und bei der Kommunikation zwischen verschiedenen Gliazellen spielt. Klinisch sollen weitere Patienten mit PMLD charakterisiert werden.

Teilprojekt B8: Schmitz, Charité

Die Auswirkung von Fieberkrampfanfällen auf die Entwicklung der Hippocampus genannten Gehirnformation ist wenig verstanden, besonders im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Ausbildung einer späteren Epilepsie. Mit diesem Projekt ist beabsichtigt, im Tiermodell Veränderungen in den Eigenschaften bestimmter Rezeptoren in hippokampalen Pyramidenneuronen



Prof. Constance Scharff, Ph.D.

Jg. 1959. Studium der Biologie an der Philipps-Universität in Marburg und der Rockefeller University in New York. Wissenschaftlich tätig in Paris und New York. Seit 2001 C3 Professur am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin. Seit 2004 C4 Professur für Verhaltensbiologie an der FU Berlin.
 Forschungsthemen: Neurobiologie des Gesangslernens von Singvögeln, adulte Neurogenese, Entwicklung von Geschlechtsunterschieden im Gehirn, Neurogenetik des Gesangs-/Sprechenlernens. Seit 2005 Chief Administrative Officer des SFB 665.



Prof. Dr. Robert Nitsch

Jg. 1962. Studium der Medizin und Philosophie in Kiel, Frankfurt und Christchurch, NZ. Postdoc in Frankfurt, Freiburg und Yale, USA. C4-Professor für Neuroanatomie seit 1995. Prodekan der Charité seit 1997. Mitglied des Fachkollegiums »Neurowissenschaften« der DFG seit 2003.
 Forschungsthemen: Plastizität während der Entwicklung und bei der Reorganisation nach Schädigung des ZNS; Charakterisierung von axonalen Wegfindungsmolekülen; immunologische Prozesse bei Umbauvorgängen im Gehirn nach Schädigung. Seit 2005 Sprecher des SFB 665.

und/oder Interneuronen nach einem Fieberkrampf zu bestimmen. Es soll zusätzlich untersucht werden, ob Fieberkrämpfe die funktionelle Entwicklung der Kommunikation zwischen bestimmten hippocampalen Nervenzellen beeinträchtigen.

Zentralprojekt Z1: *Rohde/Birchmeier, MDC*

Zellkultur oder *in-vitro*-Experimente können nur beschränkt zur Bewertung von Genfunktionen im Gesamtorganismus herangezogen werden. Gezielte Mutagenese und die embryonale Stammzelltechnologie erlauben es, Gene in der Maus zu verändern und ihre Funktion in diesem Modellorganismus zu bestimmen. Um die Anwendung der aufwändigen Technologie für alle Interessenten zu ermöglichen und die Ausführung genetischer Tierexperimente zu optimieren, bietet das Zentralprojekt zur Herstellung genetisch veränderter Tiere folgende Serviceleistungen:

- Beratung und technische Hilfe bei der Herstellung von *targeting*-Vektoren zum Einschleusen von Erbmaterial in Eizellen.
- Einbringen der Vektoren in embryonale Stammzellen (ES), Identifizierung embryonaler Stammzellen, die den Vektor in ihr Genom eingebaut haben.
- Beratung und technische Hilfe bei der genetischen, anatomischen und verhaltensbiologischen Beschreibung von Mausmutanten.

Kontakt

SFB 665
 Humboldt-Universität zu Berlin
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Centrum für Anatomie
 Institut für Zell- und Neurobiologie
 Schumannstr. 20/21
 D-10098 Berlin

Kimberly Rosegger
 Tel.: +49 30 450 528 072
 sfb665@charite.de

Andre Gronau
 Tel.: +49 30 8445 1534
 sfb665@charite.de

SFB 665 online:
www.charite.de/sfb665