

Paper of the month, April 2017

Aberrant neuronal activity-induced signaling and gene expression in a mouse model of RASopathy.

Altmüller F1,2, Pothula S1, Annamneedi A3, Nakhaei-Rad S4, Montenegro-Venegas C3, Pina-Fernández E1, Marini C3, Santos M5, Schanze D2, Montag D6, Ahmadian MR4, Stork O5,7, Zenker M2, Fejtova A1,7,8.

PLoS Genet. 2017 Mar 27;13(3):e1006684. doi: 10.1371/journal.pgen.1006684. eCollection 2017 Mar.

Der Ras/MAPK – Signalweg steuert verschiedenste Funktionen im Organismus und spielt auch eine Rolle bei der Steuerung von Funktionen des Nervensystems wie der Wahrnehmung, dem Lernen und dem Gedächtnis. Erkrankungen, denen aufgrund von Genmutationen eine Störung dieses Signalweges zugrunde liegt, werden als RASopathien bezeichnet. Diese Gruppe seltener genetischer Erkrankungen, zu denen auch das Noonan Syndrom (NS) zählt, zeichnet sich durch typische körperliche Anomalien, Wachstumsstörungen und variable Einschränkungen kognitiver Funktionen bis hin zu geistigen Behinderungen aus. Die genauen Mechanismen, die zu den verschiedenen körperlichen und geistigen Defiziten führen, sind noch wenig erforscht. An diesem Punkt ist nun dem Forschungsverbund „German Network for Rasopathy Research (GeNeRARE)“ ein wichtiger Schritt zu einem besseren Verständnis der Auswirkungen der für RASopathien verantwortlichen Genmutationen auf die Funktion von Nervenzellen gelungen. Es wurde ein Mausmodell etabliert, in dem eine RASopathie-typische Mutation im PTPN11-Gen, dem häufigsten Gen für das NS, in bestimmten Bereichen des Großhirns exprimiert wird. Diese Mutation sorgt durch eine zweifache Aktivitätssteigerung des Enzyms „Protein Tyrosin Phosphatase“ (PTP) für eine Überaktivierung des Ras/MAPK – Signalweges. Die gentechnisch veränderten Mäuse zeigten keine körperlichen Auffälligkeiten und Erkrankungen, wie diese bei Expression der Mutation im ganzen Körper der Fall ist, sie wiesen allerdings reduzierte Neugier und schlechtere Gedächtnisleistungen auf, was die Bedeutung des PTPN11-Gens und des RAS/MAPK – Signalwegs in Nervenzellen unterstreicht.

Zur Entschlüsselung der molekularen Mechanismen dieser Hirnfunktionsstörung wurden Nervenzellen, welche die überaktivierende PTPN11-Mutation exprimieren, umfangreichen Analysen unterzogen. Hierbei zeigten sich Verschiebungen des Gleichgewichts in der Oberflächenexpression der Glutamatrezeptoren AMPA und NMDA an den Synapsen. Synaptische Glutamatrezeptoren spielen bei der Potenzierung der Neurotransmission im Hippocampus und damit in der Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle. Als möglicher Mechanismus, durch den diese Verschiebungen zustande kommen, wurden Veränderungen im Transport der Rezeptoren in die Zelle und an die Synapse nachgewiesen. Eine wesentliche neue Erkenntnis der Studie besteht darin, dass die basale Überaktivierung des RAS/MAPK – Signalwegs dazu führt, dass bei neuronaler Stimulation die physiologische Aktivierung des Signalwegs deutlich geringer ausfällt als in Nervenzellen ohne Mutation. Dies wurde auch auf der Ebene der Veränderungen im Genexpressionsmuster nach Stimulation bestätigt. Das bedeutet, dass die Reaktionsfähigkeit der Zelle auf einen Stimulus letztlich deutlich abgeschwächt ist.

Diese Erkenntnisse haben Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien, mit denen möglicherweise kognitive Defizite bei RASopathien verbessert werden können. Sie zeigen aber auch, dass bei der Erforschung neuer Therapieansätze mit Inhibitoren des RAS/MAPK – Signalwegs auch der Tatsache Rechnung getragen werden muss, dass im biologischen System diese Mutationen sich wahrscheinlich weniger durch die Steigerung der basalen Aktivität, sondern durch den Verlust der dynamischen Regulierbarkeit auswirken. Ebenfalls konnten Veränderungen im JAK/STAT, im PI3K, sowie im mTOR- Signalweg festgestellt werden, die als mögliche Angriffspunkte für eine Therapie der NS nützlich sein könnten.

Kommentar von:

Jessica Ritter,

ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, April 2017

Aberrant neuronal activity-induced signaling and gene expression in a mouse model of RASopathy.

Altmüller F1,2, Pothula S1, Annamneedi A3, Nakhaei-Rad S4, Montenegro-Venegas C3, Pina-Fernández E1, Marini C3, Santos M5, Schanze D2, Montag D6, Ahmadian MR4, Stork O5,7, Zenker M2, Fejtova A1,7,8.

PLoS Genet. 2017 Mar 27;13(3):e1006684. doi: 10.1371/journal.pgen.1006684. eCollection 2017 Mar.

Ras/MAPK-signaling pathway controls different functions in the organism and plays an important role in controlling neural system functions like awareness, learning and memory. Diseases, which are based on a defect of this signaling pathway caused by a gene mutation, are called Rasopathy. This group of rare genetic diseases including Noonan syndrome (NS) is characterized by typical physical developmental disorders, growth failures and variable restrictions in cognitive functions up to mental disabilities. The exact mechanisms causing physical and mental deficiencies are scanty researched. At this point the research cooperation "German Network for Rasopathy Research (GeNeRARE)" made a big step to a better understanding of Rasopathy causing gene mutation effects on neuronal cell function. A mouse strain with typical Rasopathy causing mutation in PTPN11 gene, which is the most common related gene for NS, only expressed in certain parts of cerebrum, was established. This mutation ensures through a doubled enzyme activity of "protein tyrosin phosphatase (PTP)" an overexpression of Ras/MAPK- signaling pathway. The genetically modified mice showed no physical abnormalities and diseases, like mice expressing this mutation all over the body, but a lower exploratory activity and reduced memory specificity. This points up the importance of PTPN11 gene and Ras/MAPK-signaling pathway in neuronal cells.

To decipher the molecular mechanisms of this brain function disorder, neuronal cells expressing the overactive PTPN11 mutation were analyzed extensively. In this connection, shifts in balance of glutamate receptors AMPA and NMDA surface expression on synapses could be shown. Synaptic glutamate receptors play an important role in potentiation of neurotransmission at hippocampus and therefore in memory formation. As a possible mechanism causing these shifts, changes in transport of the receptors into cells and on synapses were detected. An essential new discovery of this study is that basal overexpression of Ras/MAPK-signaling pathway causes a lower physiological activation of this pathway on neuronal stimulation, than seen in neuronal cells without mutation. This was also verified through changes in gene expression clusters after stimulation. Therefore the ability of the cell to react on a stimulus is distinctly attenuated. These findings are fundamental in the development of new therapy strategies which may be able to improve cognitive deficits in Rasopathies. They also indicate that while researching new therapies using inhibitors of the RAS/MAPK signaling pathway, it has to be taken in account that these mutations do probably not increase the basal activity, but instead lead to a loss of the dynamic regulation in the biological system. Furthermore, alterations in the signaling pathways of JAK/STAT, PI3K and mTOR were verified. Using them as possible points of attack for therapy of NS could prove useful.