

Paper of the month, June 2016

Zeb2 is essential for Schwann cell differentiation, myelination and nerve repair

Susanne Quintes, Bastian G Brinkmann, Madlen Ebert, Franziska Fröb, Theresa Kungl, Friederike A Arlt, Victor Tarabykin, Danny Huylebroeck, Dies Meijer, Ueli Suter, Michael Wegner, Michael W Sereda & Klaus-Armin Nave

Nature Neuroscience, Epub 2016 Jun 13

Oft spielen Signalwege in unterschiedlichen Vorgängen während der Organogenese, aber auch zu späteren Zeitpunkten eine Rolle. So können Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung nicht nur ein besseres Verständnis in einem Bereich der Organentwicklung liefern, sondern auch Einblicke in Prozesse der Organheilung. Die Erforschung von Erkrankungen, die mit Entwicklungsstörungen zusammenhängen und die Aufklärung von Signalwegen bei Heilungsprozessen können voneinander profitieren. Hilfreich sind dabei nicht zuletzt seltene Erkrankungen, welche die Bedeutung definierter Proteine im humanen System bestmöglich veranschaulichen.

Die Forscher aus dem CMT-Netzwerk zeigen dies beispielhaft an der Rolle von *Zeb2* in der Schwann-Zell-Differenzierung und der Nervenregeneration nach Verletzungen. Bisher konzentrierte sich die Erforschung der Schwann-Zell-Differenzierung vor allem auf transkriptionelle Aktivatoren. Diese Arbeit rückt transkriptionelle Repressoren in den Fokus. So wurde gezeigt, dass eine Hemmung der Neurogenese angrenzender Vorläuferzellen durch *Zeb2* das Gleichgewicht zwischen Schwann-Zellen und Neuronen beeinflussen kann. Im Tierversuch hemmt *Zeb2*-Defizienz die Schwann-Zell-Differenzierung in der Embryonalentwicklung sowie die Redifferenzierung und die Effizienz bei der Remyelinisierung nach Verletzungen. Dies stört das Axon-Sorting, hat aber keinen Einfluss auf deren Überleben. Die Folge ist, dass Axon-Bündel ohne Myelinschicht entstehen. Dies ist insofern interessant, da *ZEB2* mit den seltenen Erkrankungen Mowat-Wilson-Syndrom und Waardenberg-Syndrom assoziiert ist. Bei diesen Syndromen kommt es zu neuronalen Beeinträchtigungen beziehungsweise Auffälligkeiten in Organen, die sich aus der Neuralleiste entwickeln.

Die Publikation zeigt beispielhaft, dass - ausgehend von einer Assoziation eines Gens mit einer seltenen Erkrankung - grundlegende neue Erkenntnisse zur Organentwicklung, aber auch bei somatischen Heilungsprozessen erlangt werden können. So schlägt die Arbeit Brücken: von seltenen zu häufigen Erkrankungen, von der Embryonalentwicklung zu Erkrankungen des Kindes und Erwachsenen und nicht zuletzt von der Grundlagenforschung in die Klinik.

Signalling pathways may play various roles: in organogenesis as well as at later time points. Thus basic research may not only provide a better understanding in the field of organ development, but insight into healing processes. Therefore studies concerning developmental diseases and elucidation of signalling pathways from healing processes can benefit from each other. As in many cases, rare diseases are helpful to clarify the significance of defined genes and proteins in the human system.

Exemplary, researchers from the CMT network reveal the role of *Zeb2* in Schwann cell differentiation and neuronal regeneration after injury. Up to now, research on Schwann cell differentiation concentrated on transcriptional activators whereas this work focuses on transcriptional repression. The scientists showed that the repression of neurogenesis of neighbouring precursor cells by *Zeb2* influences the balance between Schwann cells and neurons. *Zeb2* deficiency represses Schwann cell differentiation during embryonic development as well as the redifferentiation and the efficiency of remyelination after injury in mouse models. Lack of *Zeb2* disturbs axon sorting but has no effect on axonal survival thus leading to axon bunches without myelin. This is interesting because *ZEB2* is associated with Mowat Wilson syndrome and Waardenburg syndrome, which are both rare diseases. Patients with these diseases have neuronal impairments or abnormalities in organs derived from the neural crest.

This publication exemplifies that - starting from an association of a gene with a rare disease - fundamental new insights can be obtained for both organogenesis and processes concerning somatic healing. This work builds bridges between rare and common diseases, between embryonic development and diseases in children and adults, but also from basic research to clinical application.

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de; tilmann.schober@med.uni-muenchen.de