

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
www.neuropathologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
bluemcke@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- neuropathologische Klassifikation fokaler Epilepsien des Menschen
- epigenetische Mechanismen der Epileptogenese
- molekulare Myopathologie

Struktur des Instituts

Professuren: 2
Beschäftigte: 17
• Ärzte: 3
• Wissenschaftler: 5
(davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 2

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- europäisches Referenzzentrum für Neuropathologie bei seltenen Epilepsien (European Reference Network „EpiCare“)
- neuropathologisches Referenzzentrum für Epilepsie-Chirurgie
- European Epilepsy Brain Bank
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Deutschen Hirntumor-Referenzzentrums
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Neuromuskulären Referenzzentrums der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Forschung

Das Neuropathologische Institut beschäftigt sich wissenschaftlich mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Skelettmuskulatur. Unsere international ausgewiesenen Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Epilepsie und Muskelerkrankungen. Unsere Forschungsarbeiten werden durch extramurale und kompetitiv vergebene Drittmittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Union finanziell unterstützt. Unser Institut nimmt auch regelmäßig internationale Gastwis-

senschaftler auf, um sie im Umgang mit menschlichen Gewebeproben bei wissenschaftlichen Analysen wie auch bei der klinischen Diagnostik auszubilden, z. B. aus Australien (2018), Brasilien (2017, 2018), Mexiko (2018) und den Niederlanden (2018).

Neuropathologische Klassifikation fokaler Epilepsien des Menschen

PI: Prof. Dr. I. Blümcke

Der wissenschaftliche Schwerpunkt fokussiert auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Uns interessiert vor allem die molekulare Pathogenese Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen, z. B. die Hippocampussklerose, glioneuronale Tumoren und fokale kortikale Dysplasien (FCD). Die Arbeitsgruppe hat bei diesen strukturellen Läsionen systematische Untersuchungen zu zellulären und molekularen Veränderungen in Epilepsie-chirurgisch entfernten Gehirnproben durchgeführt, und zusammen mit der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) konnten wir neue Diagnosestandards etablieren (ILAE-Klassifikation der Hippocampussklerose 2013; ILAE-Klassifikation der FCD 2011).

Wir haben die European Epilepsy Brain Bank gegründet und können mittlerweile auf eine histopathologische Datensammlung von über 10.000 Epilepsie-chirurgischen Resektaten aus 35 Zentren in 12 europäischen Ländern zurückblicken. Im European Reference Network für seltene und schwer-behandelbare Epilepsien „EpiCare“ leiten wir im Workpackage 6 den Aufbau einer gemeinsamen digitalen Mikroskopie-Plattform.
Förderung: EU

Epigenetische Mechanismen der Epileptogenese

PI: Dr. K. Kobow

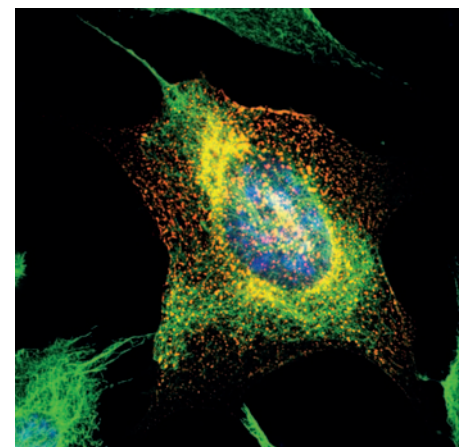
Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt in der Analyse des Methylierungsprofils, der zugrundeliegenden epigenetischen Steuerungsmechanismen, wie z. B. Histonmodifikationen oder miRNA, und in der Analyse der therapeutisch nutzbaren Effekte durch ketogene Diät. Neben der Untersuchung Epilepsie-chirurgischer Gehirngewebe haben wir ein experimentelles Zellkulturmodell aus dem Hippocampus der Ratte etabliert, in welchem wir den epigenetischen Signalweg in zeitlicher Abhängigkeit der gesteigerten neuronalen Aktivität entschlüsseln möchten. Gemeinsam mit der AG „Fokale Epilepsien des Menschen“ möchten wir die Integration (epi-)genetischer und histomorphologischer Veränderungen nutzen, um neue Biomarker für Diagnostik und Therapie zu etablieren.
Förderung: EU

Molekulare Myopathologie

PI: Prof. Dr. R. Schröder

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Krankheitsentstehung von myofibrillären Skelettmuskel-Erkrankungen. Diese zumeist genetisch bedingten Myopathien und Kardiomyopathien sind morphologisch durch das Vorkommen von pathologischen Eiweißaggregaten innerhalb der quergestreiften Muskelzellen gekennzeichnet. Eine spezifische Therapie für diese progressiven und häufig tödlich verlaufenden Erkrankungen besteht derzeit nicht.

Der Themenschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Generierung und Charakterisierung von transgenen Maus- und Zellkulturmodellen für die Desmin-, VCP- und Filamin C-assoziierten Myopathien und Kardiomyopathien. Die klinischen, morphologischen, biochemischen und molekulargenetischen Analysen an diesen Modellen liefern wesentliche Einblicke in die sequentielle und kausale Entstehung von pathologischen Proteinaggregationen und die progressive Schädigung der quergestreiften Muskulatur und bilden die Basis für die Validierung neuer und zielgerichteter Therapieansätze.
Förderung: DFG, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke



Transfektion von Desmin in Fibroblasten
Die Abbildung zeigt eine Zelle der 3T3-Fibroblasten-Zelllinie aus der Maus 18 Stunden nach Transfektion mit einer Kardiomyopathie verursachenden menschlichen Desmin-R406W-Mutante. Die Zelle wurde gefärbt mit Antikörpern gegen Vimentin (grün) und Desmin (rot). Im Gegensatz zum normalen Vimentin-Filament-Netzwerk bildet Desmin-R406W pathologische, punktförmige Aggregate.

Lehre

Das Neuropathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie dem Studiengang Molekulare Medizin. Besonders

hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 (klinisch-pathologische Konferenz) zusammen mit den Kliniken für Neurochirurgie und Neurologie. Zudem laden wir regelmäßig zur International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery ein. Die 6. Summer School fand vom 27.-30.4.2017 an der Cleveland Clinic (USA) statt, die 7. Summer School vom 22.-25.7.2017 in Campinas (Brasilien), die 8. Summer School vom 26.-29.7.2018 in Erlangen und die 9. Summer School vom 17.-20.9.2018 in Peking (China). Insgesamt haben wir bereits über 300 Teilnehmer aus über 40 Ländern in unseren Summer Schools zum Thema Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen in praktischen Workshops am Mikroskop und mithilfe innovativer digitaler Pathologie-Programme ausgebildet. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Blümcke I et al. Histopathological findings in brain tissue obtained from epilepsy surgery. *New England Journal of Medicine* 2017 Oct 26;377(17):1648-1656

Capper D et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474

D’Gama AM, Woodworth MB, Hossain AA, Bizzotto S, Hatem NE, LaCoursiere CM, Najm I, Ying Z, Yang E, Barkovich AJ, Kwiatkowski DJ, Vinters HV, Madsen JR, Mathern GW, Blümcke I, Poduri A, Walsh CA. Somatic Mutations Activating the mTOR Pathway in Dorsal Telencephalic Progenitors Cause a Continuum of Cortical Dysplasias. *Cell Rep*. 2017 Dec 26;21(13):3754-3766

Kiese K, Jablonski J, Hackenbracht J, Wrosch JK, Groemer TW, Kornhuber J, Blümcke I, Kobow K. Epigenetic control of epilepsy target genes contributes to a cellular memory of epileptogenesis in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Oct 31;5(1):79

Di Liberto G et al. Neurons under T Cell Attack Coordinate Phagocyte-Mediated Synaptic Stripping. *Cell*. 2018 Oct 4;175(2):458-471.e19

Winter L, Unger A, Berwanger C, Spörrer M, Türk M, Chevessier F, Strucksberg KH, Schlötzer-Schrehardt U, Wittig I, Goldmann WH, Marcus K, Linke WA, Clemen CS, Schröder R. Imbalances in protein homeostasis caused by mutant desmin. *Neuropathology Appl Neurobiol* 2018 Sep 4

Internationale Zusammenarbeit

International League against Epilepsy

Prof. F. Cendes, Department of Neurology, UNICAMP, Campinas: Brasilien

Prof. A. El-Osta, The Alfred Center, Monash University, Melbourne: Australien

Dra. I. Wang and L. Jehi; Epilepsy Center, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio: USA

Dr. J. Zurmanova, Dept. of Physiology, Charles University Prag: Tschechien