



Doctoral Thesis

Effects of canonical Wnt/ β -catenin signaling on neural tube development

Author(s):

Ille, Fabian

Publication Date:

2006

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005283870> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH No. 16702

**Effects of canonical Wnt/ β -catenin signaling on neural
tube development**

for the degree of

Doctor of Natural Sciences

presented by

Fabian Ille

Diplom Biologe

Ruprecht Karls Universität Heidelberg

Born August 15, 1973

Citizen of Mannheim; Germany

Accepted on the recommendation of

Prof.Dr. Lukas Sommer

Prof.Dr. Ueli Suter, co-examiner

Prof.Dr. Stefan Neuhauss, co-examiner

1 Summary

An important aspect in neural development is spinal cord development. While many features of ventral spinal cord development have been elucidated in the past, comparably little has been known on mechanisms of dorsal spinal cord development. The role of the roofplate as an organizing center for dorsal neural tube development has been known for a long time. However, only recently the mechanisms by which signaling from the roofplate coordinates the complex process of dorsal neural tube development, have been studied in more detail. Members of the TGF β , FGF and Wnt family have been identified as major roofplate derived factors. Multiple signaling pathways regulate proliferation and differentiation of neural progenitor cells in the developing central nervous system (CNS). Wnt signaling has proven to be essential for neural development at various stages and across species. Wnts are involved in morphogenesis and patterning, and their proliferation-promoting role is a key function in stem cell maintenance and the expansion of progenitor pools. Moreover, Wnt signaling is involved in differentiation processes and lineage decision events during both central and peripheral nervous system development. β -catenin – an armadillo related protein – is involved in cadherin-mediated cell adhesion, and is a key component of canonical Wnt signaling. Upon Wnt signaling activation, β -catenin is accumulated in the cytoplasm, and translocated into the nucleus, where it binds to TCF/LEF transcription factors to activate gene expression.

In the first part of this thesis I describe how the ablation of β -catenin under the control of the Wnt1 promoter, and the resulting inactivation of canonical Wnt signaling, affects the development of the dorsal neural tube. I report transient morphological aberrations in the dorsal neural tube, that involve processes like proliferation and apoptosis. Additionally, I could show the requirement of β -catenin in roofplate development, as β -catenin ablation led to morphological distortions of the roofplate. These distortions were accompanied by a loss of proneural gene expression, and the loss of the first dorsal interneuron population, at the expense of other Class A interneurons.

In the second part of this thesis I address the question on how cell numbers are regulated in dorsal spinal cord development, by the interplay of Wnt/BMP signaling. In the

spinal cord, it has been proposed that dorsal BMP signaling acts primarily as a patterning signal, while canonical Wnt signaling promotes cell cycle progression in stem and progenitor cells. However, overexpression of Wnt factors or, as shown here, stabilization of the Wnt signaling component β -catenin, has a more prominent effect in the ventral than in the dorsal spinal cord, revealing local differences in signal interpretation. Intriguingly, Wnt signaling is associated with BMP signal activation in the dorsal spinal cord. This points to a spatially restricted interaction between these pathways. Indeed, BMP counteracts proliferation promoted by Wnt in cultures of neuroepithelial cells from the spinal cord. Conversely, Wnt antagonizes BMP-dependent neuronal differentiation. Thus, a mutually inhibitory crosstalk between Wnt and BMP signaling controls the balance between proliferation and differentiation, leading to maintenance of undifferentiated neural progenitors with a low proliferation rate. A model emerges in which dorsal Wnt/BMP signal integration links growth and patterning, by establishing interdependent gradients of mitogenesis and differentiation along the dorsoventral axis of the developing spinal cord.

2 Zusammenfassung

Ein wichtiger Gesichtspunkt der Neuralentwicklung ist die Entwicklung des Rückenmarks. Während in der Vergangenheit im Wesentlichen Eigenschaften der ventralen Rückenmarksentwicklung erforscht wurden, war vergleichsweise wenig über die Mechanismen der Entwicklung des dorsalen Rückenmarks bekannt. Die Rolle der Dachplatte als Signalzentrum für die Entwicklung des dorsalen Rückenmarks ist seit langem bekannt. Es wurde jedoch erst seit kurzem begonnen, die Mechanismen, durch die die Signale der Dachplatte den komplexen Prozess der dorsalen Entwicklung des Neuralrohrs koordinieren, genauer zu erforschen. Verschiedene Signalwege steuern die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen während der Entwicklung des Zentralnervensystems. Es stellte sich heraus, dass der Wnt-Signalweg zu verschiedenen Entwicklungsstadien artenübergreifend eine wesentliche Rolle in der neuralen Entwicklung spielt. Wnt-Proteine sind sowohl an der Morphogenese, als auch an der Musterbildung wesentlich beteiligt. Ihre Rolle als proliferationsfördernde Faktoren verleiht ihnen eine Schlüsselfunktion in der Erhaltung von Stammzellen und bei der Expansion von Vorläuferzellen. Des Weiteren ist die Wnt-Signalwirkung für den Prozess der Differenzierung und der Bildung von Zelltypen wichtig. Dies sowohl in der Entwicklung des zentralen als auch in der Entwicklung des peripheren Nervensystems. β -Catenin, ein Protein aus der Armadillo-Familie, trägt zur Cadherin-vermittelten Zelladhäsion bei und spielt eine Schlüsselrolle im kanonischen Wnt-Signalweg. Nach der Aktivierung des Wnt-Signalwegs, wird β -Catenin im Zytoplasma angereichert und wandert in den Zellkern, wo es an TCF/LEF-Transkriptionsfaktoren bindet und die Genexpression aktiviert.

Im ersten Teil meiner Dissertation beschreibe ich, wie die Ablation von β -Catenin unter der Kontrolle des Wnt1-Promotors und die daraus resultierende Inaktivierung des kanonischen Wnt-Signalwegs die Entwicklung des dorsalen Neuralrohrs beeinträchtigen. Es wird eine vorübergehende morphologische Missbildung im dorsalen Neuralrohr aufgezeigt, an der Prozesse der Proliferation, der Differenzierung und der Apoptose beteiligt sind. Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß β -Catenin während der Entwicklung der Dachplatte erforderlich ist, da die Ablation des Proteins zur Fehlbildung der Dachplatte führt. Diese

Fehlbildungen wurden vom Verlust proneuraler Genexpression begleitet, sowie dem Verlust der ersten dorsalen Interneuron-Population zugunsten der übrigen Klasse A Interneurone.

Im zweiten Teil meiner Dissertation stellte ich die Frage, wie Zellzahlen während der Entwicklung des dorsalen Neuralrohrs durch das Zusammenspiel von Wnt und BMP Signalen reguliert werden. Es wurde vorgeschlagen, dass die BMP-Signalwirkung im Rückenmark hauptsächlich musterbildend ist, während die Wnt-Signalwirkung für das Fortschreiten des Zellzyklus in Stammzellen sowie in Vorläuferzellen verantwortlich ist. Die Überexpression von Wnt-Faktoren, oder wie hier gezeigt werden konnte, die Stabilisierung der Wnt-Signalweg-Komponente β -Catenin, hat eine ausgeprägtere Wirkung auf das ventrale, als auf das dorsale Rückenmark. Dabei werden lokale Unterschiede in der Interpretation der Signale offenbar. Erstaunlicherweise sind Wnt-Signalwirkung und BMP-Signalwirkung im dorsalen Neuralrohr miteinander verknüpft. Dies deutet auf eine räumlich begrenzte Interaktion der beiden Signalwege hin. In neuroepithelialen Zellkulturen wirkt BMP tatsächlich der Wnt-induzierten Proliferation entgegen. Umgekehrt antagonisiert Wnt die BMP-abhängige neuronale Differenzierung. Demzufolge kontrolliert eine gegenseitig-inhibitorische Regulation zwischen Wnt und BMP die Balance zwischen Proliferation und Differenzierung. Dies führt zum Erhalt undifferenzierter neuraler Vorläuferzellen, die eine niedrige Teilungsrate besitzen. Daraus ergibt sich ein Modell, in welchem dorsale Wnt/BMP-Signalintegration, das Wachstum und die Musterbildung während der Entwicklung des Rückenmarks verknüpft, indem voneinander abhängige Mitogenese- und Differenzierungsgradienten gebildet werden.