



## Doctoral Thesis

# Studies on vertebrate nervous system myelination the role of Cdc42, Rac1, and profilin 1 signaling in oligodendrocyte and Schwann cell biology

**Author(s):**

Thurnherr, Tina

**Publication Date:**

2006

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005293155> →

**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. 16771

**Studies on vertebrate nervous system myelination:  
The role of Cdc42, Rac1, and profilin 1 signaling in  
oligodendrocyte and Schwann cell biology**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH  
for the degree of

**Doctor of Natural Sciences**

presented by

**TINA THURNHERR**

Dipl. Nat. ETHZ

Swiss Federal Institute of Technology, Switzerland

born 1.5.1979  
citizen of Reitnau, Aargau

accepted on the recommendation of:

Prof. Dr. Ueli Suter, examiner

Prof. Dr. Martin Schwab, co-examiner

Dr. João B. Relvas, co-examiner

2006

## 1. SUMMARY

My doctoral thesis has focused on the characterization of cellular and molecular mechanisms regulating myelination in the vertebrate nervous system. Myelination is carried out by oligodendrocytes in the central nervous system (CNS) and by Schwann cells in the peripheral nervous system (PNS). These cells extend processes that repeatedly wrap around axons to produce myelin, a lipid-rich biological membrane. The resulting myelin sheaths act as insulators, enabling the rapid, saltatory conduction of electrical signals along the axons. The importance of the myelination process is illustrated by the neurological deficits caused by demyelinating diseases, such as Multiple Sclerosis (MS) in the CNS and peripheral neuropathies in the PNS.

To sense their environment and to regulate their developmental program accordingly, oligodendrocytes and Schwann cells need to interpret instructive cues originating within the extracellular environment, among which growth factors and proteins of the extracellular matrix (ECM) are essential components. GTPases of the Rho subfamily integrate many extracellular signals and activate a variety of signaling pathways to regulate the actin and microtubule cytoskeleton, vesicle transport, and gene expression. Therefore, they are good candidate molecules to regulate several aspects of oligodendrocyte and Schwann cell biology including those associated with the ensheathment and myelination of axons.

In the first part of this thesis, we examine the role of the small Rho GTPases Cdc42 and Rac1 during myelination of the developing CNS using tissue-specific conditional gene ablation in a mouse model. Our results reveal an essential role for these proteins in myelination of the CNS. Ablation of *Cdc42* or *Rac1* produces a unique and stage-specific phenotype characterized by the extraordinary enlargement of the inner tongue of the oligodendrocyte process as a result of abnormal accumulation of large amounts of cytoplasm in this region. Moreover, we show that Cdc42 and Rac1 synergize to regulate the late stages of myelination, when oligodendrocyte processes ensheath axons and form compact myelin sheaths.

In the second part of this thesis we show that Cdc42 and Rac1 are also essential for myelination of the PNS. Sciatic nerves of *Cdc42* and *Rac1* mutant mice contain large

bundles of unsorted axons throughout development, indicating that Cdc42 and Rac1 are important for the radial sorting of axons. Our data also indicate that Cdc42 is necessary for Schwann cell proliferation and later in development for the proper myelination of axons.

The mechanisms controlling oligodendrocyte and Schwann cell proliferation, migration, axon ensheathment, and myelination are likely to involve a dynamic reorganization of the actin cytoskeleton. Profilin 1 is a G-actin-binding protein necessary for the dynamic reorganization of the actin cytoskeleton. Therefore, we investigate the function of profilin 1 in myelination of the nervous system, again using a conditional gene ablation strategy in a mouse model. We demonstrate that profilin 1 is required for proper myelination of the PNS but is dispensable for CNS myelination. Schwann cells lacking profilin 1 migrate and proliferate normally, but their differentiation is impaired. Our results indicate that the requirements for profilin 1 signaling in CNS myelination are different from those in PNS myelination.

Overall, our studies reveal an essential role for Cdc42, Rac1 and profilin 1 in the myelination of the nervous system. In addition, the phenotype observed in the CNS of *Cdc42* and *Rac1* mutant mice challenges the commonly held view that the formation of the spiral multilamellar myelin sheath implicates the continuous progression of the inner tongue over the axon surface. An important task for the future will be to identify the intracellular signaling pathways involved in the formation of the different phenotypes described here.

## 2. ZUSAMMENFASSUNG

Das Hauptziel dieser Doktorarbeit war die Charakterisierung von zellulären und molekularen Mechanismen, welche die Myelinisierung des Vertebraten-Nervensystems regulieren. Oligodendrozyten sind die myelin-bildenden Zellen des Zentralnervensystems (ZNS), während das periphere Nervensystem (PNS) von den Schwann'schen Zellen myelinisiert wird. Myelin ist eine lipidreiche Membran, die sich spiralförmig um die Axone windet und die schnelle Übertragung von Nervenimpulsen ermöglicht. Der Verlust dieser Myelinscheiden führt zur Entstehung von schweren Krankheiten wie der Multiplen Sklerose im ZNS und peripheren Neuropathien im PNS.

Sowohl Oligodendrozyten als auch Schwann'sche Zellen passen ihr Entwicklungsprogramm der Umgebung an. Dafür ist es nötig, dass sie extrazelluläre Signale wahrnehmen und integrieren. Rho GTPasen, insbesondere Cdc42, Rac1 und RhoA, regulieren eine grosse Anzahl zellulärer Vorgänge in Abhängigkeit vom Umfeld der Zelle. Dazu gehört die Regulierung des Zytoskeletts, der Genexpression und des Transports von Vesikeln. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Proteine auch eine wichtige Rolle während der Myelinisierung spielen, ist gross.

Im ersten Teil dieser Doktorarbeit haben wir die Funktion von Cdc42 und Rac1 während der Myelinisierung des Zentralnervensystems mittels konditioneller Gen-Inaktivierung im Mausmodell untersucht. Wir zeigen, dass Cdc42 und Rac1 für die Bildung von Myelinscheiden im Zentralnervensystem wichtig sind. Der Verlust von Cdc42 oder Rac1 manifestiert sich in einem neuartigen Phänotyp, der sich durch eine Vergrösserung der inneren Schlaufe der Myelinscheide auszeichnet. Diese wird wahrscheinlich durch eine Ansammlung von Zytoplasma hervorgerufen und führt im Verlauf der Myelinisierung zu grossen fokalen Ausstülpungen der Myelinscheide. Im Gegensatz zur abnormalen Veränderung der Myelinscheide hat der Verlust von Cdc42 keinen Einfluss auf die Zellteilung, die gerichtete Migration und die morphologische Entwicklung von Oligodendrozyten *in vitro*. Schliesslich zeigt die Analyse verschiedener Cdc42/Rac1 Doppelmutanten eine positive Korrelation zwischen der Anzahl rekombinierter Allele und der Intensität des Phänotyps.

Im zweiten Teil dieser Arbeit beweisen wir, dass Cdc42 und Rac1 auch die normale

Myelinisierung des peripheren Nervensystems regulieren. Unsere Resultate zeigen, dass Cdc42 und Rac1 unterschiedliche Vorgänge während der Entwicklung der Schwann'schen Zelle beeinflussen. Während Cdc42 die Teilung der Schwann'schen Zellen und die Ausbildung von Myelinscheiden reguliert, ist Rac1 unerlässlich für das Sortieren einzelner Axone aus embryonalen Axonbündeln.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Myelinisierung, die Migration und die Zellteilung der Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen eine Veränderung des Aktin Zytoskeletts erfordern. Profilin 1 ist ein Aktin-bindendes Protein und übernimmt eine wichtige Funktion in der Regulation des Aktin Zytoskeletts. Mittels konditioneller Gen-Inaktivierung im Mausmodell haben wir die Rolle von Profilin 1 während der Myelinisierung des Nervensystems untersucht. Unsere Resultate zeigen, dass Profilin 1 die Myelinisierung des peripheren Nervensystems reguliert, nicht jedoch die Bildung von Myelin im Zentralnervensystem. Der Verlust von Profilin 1 in Schwann'schen Zellen hat keinen Einfluss auf die Teilung oder die Migration dieser Zellen, beeinträchtigt aber deren Entwicklung zu myelin-bildenden Zellen.

Zusammengefasst zeigen unsere Resultate die zentrale Bedeutung von Cdc42, Rac1 und Profilin 1 für die Myelinisierung des Nervensystems. Ausserdem stellt der Phänotyp, den wir im ZNS von Cdc42 und Rac1 Mutanten beobachten, eine vorherrschende Hypothese in Frage, die besagt, dass die Rotation der inneren Schlaufe um das Axon zur Bildung der spiralförmigen Myelinscheide führt. Eine wichtige Aufgabe wird nun die Identifikation der beteiligten Signalübertragungswege sein.