

Identität und Funktionalität von aus adulten neuronalen Stammzellen generierten oligodendroglialen Zellen

Antragsteller:

Professor Dr. Patrick Küry, Ph.D.
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Neurologie

Förderungszeitraum:

Förderung von 2014 bis
2019

Projekt Beschreibung:

Im adulten zentralen Nervensystem findet Zellersatz nur bedingt statt. Dazu befähigt sind zwei spezielle Zellpopulationen des Gehirns und Rückenmarks. Bei der ersten Population handelt es sich um Oligodendrozyten-Vorläuferzellen, während die zweite Population aus neuronalen Stammzellen besteht. Während Oligodendrozyten-Vorläuferzellen weit und gleichmäßig verbreitet sind, und in Folge ihrer Aktivierung myelinisierende Oligodendrozyten generieren, sind adulte neurale Stammzellen in zwei diskreten Nischen lokalisiert und besitzen einen multipotenten Charakter. Unsere Forschung befasst sich mit glialen Differenzierungsmechanismen und regulatorischen Aspekten der Myelinisierung. In diesem Zusammenhang haben wir einen starken intrinsischen Regulator, der durch das p57kip2 Gen kodiert wird, identifiziert. Wir konnten zeigen, dass das Protein p57kip2 sowohl die peripheren Schwanzzellreifung als auch die oligodendrogliale Differenzierung effizient blockiert. Zusätzlich dazu haben wir jüngst auch p57kip2 als Regulator des Differenzungsschicksals adulter neuraler Stammzellen identifiziert. Unterdrückung der p57kip2 Expression resultiert zum einen in einer starken Herunterregulation astrozytärer Marker und zum anderen zu einer Hochregulation früher Oligodendrozytenmarker, sowohl in vitro als auch in vivo. Dies wirft die Frage auf, ob aus p57kip2 unterdrückten adulten neuronalen Stammzellen generierte oligodendrogliale Zellen zu reifen Oligodendrozyten ausdifferenzieren können oder diese nur Oligodendrozyten-ähnliche Zellen darstellen, und in welchem Maße diese Stammzellen daher zur Gliazellheterogenität des erwachsenen Gehirns beitragen. Darüber hinaus gilt es molekulare Mechanismen der Zellschicksalsbestimmung deutlich von Prozessen der (beschleunigten) zellulären Differenzierung abzugrenzen. In der hier beantragten Studie soll untersucht werden, ob diese Stammzellderivate gleichermaßen in weißer- oder grauer Substanz reifen können und ob sie sich eher wie oligodendrogliale Zellen der grauen Substanz - oder der weißen Substanz verhalten. Zu diesem Zweck werden wir mittels Genexpressionsanalyse den Zellschicksalsprozess, der mittels einer erzwungenen p57kip2 Herunterregulation herbeigeführt wird, analysieren. Daraus resultierende Muster werden wir mit Genexpressionsmustern von oligodendroglialen Zellen der weißen und grauen Substanz vergleichen. Darüber hinaus findet auch ein Abgleich mit Genexpressionsmustern von Vorläuferzellen aus Neugeborenen und Erwachsenen statt. Um diese Zellen funktionell zu charakterisieren, werden wir Kontrollstammzellen sowie p57kip2 unterdrückte Stammzellen in die graue und weiße Substanz des erwachsenen Gehirns transplantieren. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden wir die ortsspezifische Differenzierung, Gewebeintegration, die neurophysiologischen Eigenschaften sowie die Myelinbildung der eingesetzten Zellen untersuchen.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/255145969>