

Funktion und Mechanismen der Spezifizierung astroglialer Heterogenität im Vorderhirn

Antragsteller:

Professorin Dr. Magdalena Götz
Ludwig-Maximilians-Universität München
Biomedizinisches Centrum München
Physiologische Genomik

Förderungszeitraum:

Förderung seit 2014

Projekt Beschreibung:

Unser Projekt hat sich den Unterschieden zwischen Astrozyten aus dem Dienzephalon und dem zerebralen Cortex gewidmet. In der ersten Förderperiode ergab die Analyse zwischen dienzecephalen und kortikalen Astrozyten den Befund, dass erstere in vivo proliferieren und neue Astrozyten bilden. Sie zeigen zudem neurales Stammzellpotenzial in vitro, da sie multipotente, sich selbst erneuernde Neurosphären bilden. Durch unsere genomweite Expressionsanalyse konnten wir auch einen wichtigen Regulationsfaktor dieser besonderen Eigenschaften der dienzecephalen Astrozyten identifizieren, den Transkriptionsfaktor Smad4. Nach induzierbarer, astrozyten-spezifischer Deletion von Smad4 ist die Anzahl und Proliferation von dienzecephalen Astrozyten in vivo wie auch die Neurosphärenbildung in vitro vermindert. Diese spannenden Befunde über eine neue regions-spezifische Astrozytenpopulation, welche selbst im adulten Gehirn neue Astrozyten bildet, soll nun in der zweiten Förderperiode auf ihre funktionelle Bedeutung (Teilprojekt A) und die spezifizierenden Mechanismen (Teilprojekt B) hin untersucht werden. In Teilprojekt A planen wir zuerst die Art der Astrozytenneubildung im adulten Dienzephalon zu untersuchen; werden kontinuierlich neue Astrozyten hinzugefügt, oder gibt es einen Turn-over. Zudem soll untersucht werden, ob die proliferierenden Astrozyten im Dienzephalon besondere Netzwerkeigenschaften haben, und als letzter Ansatz um die Funktion dieser neuentdeckten Astrozytenbildung zu verstehen, werden wir eine Verhaltensanalyse mit den Mäusen durchführen, bei welchen dieser Vorgang auf Grund der Deletion von Smad4 gestört ist. Im zweiten Projektteil möchten wir den Mechanismen, die diese Unterschiede zwischen dienzecephalen und kortikalen Astrozyten spezifizieren, nachgehen. Transplantationen von kortikalen Astrozyten in das Dienzephalon sollen überprüfen, ob die dienzecephale Umgebung ausreichend ist, um Proliferation und Neurosphärenbildung auch in anderen (kortikalen) Astrozyten auszulösen. Im zweiten Ansatz möchten wir dann die Zielgene von Smad4 in dienzecephalen Astrozyten identifizieren, da Smad4 sowohl als extrinsischer Signalvermittler als auch intrinsischer Transkriptionsregulator fungiert. In einem letzten Ansatz möchten wir unseren neuen Befund, dass Astrozyten aus der Weissen Substanz des Cortex ebenfalls Neurosphären bilden und proliferieren können weiter verfolgen, und untersuchen, ob diese Fähigkeit durch dieselben Mechanismen, wie im Dienzephalon reguliert wird. Mit diesen Ansätzen können wir fundamentale Einblicke in ein neues Phänomen, nämlich die regions-spezifische Neubildung von Astrozyten im erwachsenen Säugerhirn gewinnen.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254847613>