

Altersabhängige Veränderungen in Oligodendrozyten

Antragsteller:

Dr. Sandra Goebbels
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin (MPIEM)
Abteilung Neurogenetik

Förderungszeitraum:

Förderung von 2014 bis
2018

Projekt Beschreibung:

Im zentralen Nervensystem der Wirbeltiere sind lange Axone myelinisiert. Es wird generell angenommen, dass das Myelin über die gesamte Lebensspanne erhalten bleibt. Nichtsdestotrotz weisen die Myelinscheiden des alternden Gehirns spezifische ultrastrukturelle Veränderungen auf, z.B. eine Delamination der Myelinscheide und komma-förmige Myelinausfaltungen. Dieser Antrag basiert auf unseren vorläufigen Analysen, die zeigen, dass sich die molekulare Zusammensetzung des Myelins mit dem Alterungsprozess verändert. Von allen Myelinproteinen ist die Expression von CNP1 im Alter am meisten reduziert (im Vergleich zur Expression im jungen Myelin). Interessanterweise konnten wir kürzlich zeigen, dass eine reduzierte Expression dieses Proteins in Kombination mit dem natürlichen Alterungsprozess sowohl in Mäusen als auch bei Menschen ursächlich zu einem Syndrom führt, das durch Katatonie und Depression gekennzeichnet ist. Auch die nachweisbare Menge spezifischer alpha und beta Tubuline, der Hauptbestandteile der Mikrotubuli (MT), finden wir im Myelin des gealterten Gehirns signifikant reduziert. Sowohl CNP1 als auch Tubuline sind in den cytosolischen Kanälen des Myelins lokalisiert. Diese Beobachtungen liegen unserer ersten Hypothese in diesem Antrag zu Grunde. Hier verfolgen wir die These, dass die Funktion der cytosolischen Kanäle des Myelins von MT, Motorproteinen und CNP1 abhängt und deren Reduktion im gealterten Myelin ursächlich für eine Dysfunktion der Kanäle und dadurch bedingte Probleme der gesamten Myelinscheide sein könnte. Zellabstammungsanalysen in transgenen Mäusen haben Hinweise darauf erbracht, dass Oligodendrozyten auch im adulten Gehirn durch die Differenzierung von Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OPC) neu gebildet werden. Ob diese adult-gebildeten Oligodendrozyten bevorzugt absterbende Oligodendrozyten ersetzen, sich in das bereits vorhandene Netzwerk myelinisierter Axone integrieren oder gar bisher nackte Axone myelinisieren ist noch nicht ausreichend bekannt. In dem hier vorgeschlagenen zweiten Projekt wollen wir die Rolle dieser adult-gebildeten Oligodendrozyten in vivo untersuchen mit besonderem Fokus auf die Verhaltensanalyse. Hierzu verwenden wir Mäuse, in denen wir zu verschiedenen Alterszeitpunkten den Transkriptionsfaktor Sip1 (Zfhx1b) spezifisch in OPC inaktivieren. Wir gehen davon aus, dass die Funktion dieses Transkriptionsfaktors in OPC verzichtbar ist, aber essentiell an der Differenzierung dieser Zellen zu Oligodendrozyten beteiligt ist. Mit Hilfe dieses experimentellen Ansatzes versuchen wir demnach die Generierung neuer Oligodendrozyten im adulten Gehirn zu unterbinden, um die daraus resultierenden Konsequenzen analysieren zu können.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/255135649?language=de>