

Sunanjay Bajaj
Dr. med.

Human Interneuron Migration: Principles of Regulation in Fused Cerebral Organoids

Fach/Einrichtung: Institut für Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. Thomas Kuner

Kortikale inhibitorische (GABAerge) Interneurone und erregende (exzitatorische) Pyramidenneuronen sind die beiden Hauptkomponenten der kortikalen Schaltkreise des menschlichen Vorderhirns. Trotz ihrer proportional geringeren Anzahl spielen GABAerge Interneurone eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der synaptischen Übertragung und der Modulation kortikaler Schaltkreise. Die Entwicklung von Interneurone unterscheidet sich jedoch stark von der lokalen Generation erregender Neuronen: GABAerge Interneurone werden in den Ganglionic Eminences des ventralen Vorderhirns erzeugt und durchlaufen eine lange tangentielle Migration, um die dorsalen kortikalen Regionen zu erreichen. Zunehmend wird die Bedeutung dieser Zellwanderung verstanden, sodass neben der räumlichen Positionierung dieser Migrationsprozess auch ein wesentlicher Bestandteil der Ausreifung von Interneuronen zu sein scheint. Daher können Änderungen in der Migration und damit Ausreifung erhebliche Konsequenzen für die Integration in kortikale Netzwerke und damit die Funktion des Gehirns haben. Aufgrund der Größe und der verlängerten Entwicklungszeit des menschlichen Gehirns durchlaufen menschliche Interneurone eine verlängerte Wanderung, welche sie zusätzlich anfälliger Veränderungen und äußere Einflüsse macht. Die molekularen Mechanismen, der Migration menschlicher Interneuronen sind jedoch nicht gut verstanden und insbesondere die Rolle extrazellulärer Signale wie Neurotransmitter bleibt größtenteils unverstanden.

Diese Studie stellt die erstmalige Beschreibung der Migrationseigenschaften menschlicher Interneuronen dar. Unter Verwendung von fusionierten zerebralen Organoiden aus humanen embryonalen Stammzellen als Modell der ventral-dorsalen Vorderhirnachse, wurde die Reifung von Interneuronen entlang der ventral-dorsalen Migrationsroute nachgewiesen. Es konnten migrierende menschliche Interneuronen anhand ihrer transkriptionellen Identität identifiziert werden. Diese, zuvor noch nicht gelungene, präzise Isolation migrierender Interneurone ermöglichte die Etablierung eines halbautomatischen, umfassenden Assays zur genauen Quantifizierung der Migrationsspuren menschlicher Interneuronen. Durch die Untersuchung der Migrationslinien von knapp 4000 Interneuronen gelang eine erste grundlegende Charakterisierung der Migrationsverhalten von Interneuronen. Die Vermutung, dass Interneurone verschiedene Migrationsmodi durchlaufen müssen, wurden durch diese quantitative Analyse verstärkt. Schließlich konnte die Regulation der Migration menschlicher Interneurone durch vier wesentliche Neurotransmitter dargestellt werden. GABA, das von Interneurone selbst produziert wird, unterstützt die initiale, schnelle Migration junger Interneurone und im Verlauf die Verteilung der reifenden Interneurone im entwickelnden Neocortex durch seine Wirkung auf drei

unterschiedlichen GABA-Rezeptoren. Glutamat, das von exzitatorischen Neuronen im Neocortex gebildet wird, hat eine maßgebliche Rolle in der Aktivierung der gerichteten Migration migrierender Interneurone in Richtung des sich bildenden Kortex. Glycin, welches GABA untergestellt ist und als sekundäres inhibitorisches Signal funktioniert, scheint eine unterstützende Funktion bei der Schichtverteilung von Interneuronen während der Migration. Zum Schluss legt diese Studie nahe, dass Serotonin eine zentrale Rolle in der Zuordnung von migrierenden Interneuronen in präzisen Schichten reguliert. Insgesamt bringt diese Studie ersten Hinweise auf die Schlüsselposition von endogenen Neurotransmitter in dem Regulieren dieses elementaren Prozesses der Hirnentwicklung. Sie deutet weiter darauf hin, dass eine Fehlregulierung dieser Neurotransmittersysteme zu Migrationsfehler und folglich möglicherweise zur Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen beitragen kann.

Zusammenfassend, ist diese Studie ein weiterer Beweis für die Eignung fusionierter zerebraler Organoide als Modell für die Untersuchung menschlicher neurologischer Entwicklungsprozesse. Das Organoid-Modell zusammen mit dem GABAergen-spezifischen Reporter in dieser Studie eröffnen neue Wege für das Studium einer Vielzahl von Aspekten der Interneuron-Biologie. Die halbautomatische Tracking-Segmentierung in Kombination mit der Quantifizierungsplattform TrackPal ermöglicht eine schnelle, breit angelegte Migrationsanalyse, die auch auf die Untersuchung anderer wandernder Zellen jenseits von Interneuronen übertragen werden kann. Schließlich zeigt diese Studie durch die Aufklärung der Schlüsselrollen von Neurotransmittern bei der Regulierung der Interneuron-Migration die Notwendigkeit weiterer Studien, die die Rolle der intra- und extrazellulären Mechanismen der Modulation der Interneuronmigration und damit ihre mögliche Rolle bei der Entwicklung neuropsychiatrischer Störungen untersuchen.