

Rasem Mustafa

Dr. med. dent.

(The role of primary cilia in neuronal homeostasis and in neurodegenerative diseases)

Anatomie/ Institut für Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Joachim Kirsch

Zusammenfassung 1

Primäre Zilien sind nicht-motile, Mikrotubuli-basierte, umhüllte Ausstülpungen, die während des Wachstums und der Entwicklung aus den Basalkörpern an der zellulären Plasmamembran der meisten Säugetierzelltypen herausragen. Die primären Zilien haben mechanosensorische und chemosensorische Funktionen. Die intraflagellare Transportmaschinerie (IFT), die mit dem Transport der Motorproteine und IFT-Proteinkomplexe bidirektional (anterograd und retrograd) verbunden ist, verleiht den PC eine entscheidende Rolle in verschiedenen Zellsignalwegen, die für die Gewebedifferenzierung und Homöostase essentiell sind.

In dieser Studie haben wir die Rolle der primären Zilien für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von dopaminergen Neuronen untersucht. Durch konditionale Ablation des intraflagellären Proteins IFT88 haben wir die primären Zilien in differenzierten dopaminergen Neuronen, die bei der Parkinson-Krankheit (PD) progressiv verloren gehen, gestört. Durch eine unvoreingenommene stereologische Analyse haben wir festgestellt, dass der Verlust der primären Zilien die Anzahl der dopaminergen Neuronen sowohl in der SN als auch in der VTA verringert. Die dopaminergen axonalen Projektionen und der Dopamingehalt in den striatalen Projektionsbereichen waren ebenfalls reduziert. Überraschenderweise war, während die primären Zilien in dopaminergen Neuronen verloren gingen, die Länge der primären Zilien in striatalen medium spiny Neuronen signifikant erhöht.

Das Neurotoxin MPTP löst die Symptome von Morbus Parkinson aus, indem es die Anzahl der dopaminergen Neuronen und ihrer striatalen Projektionen beeinträchtigt. In dieser Studie haben wir herausgefunden, dass nach MPTP-Behandlung von Ift88 cKO mutierten Mäusen die Anzahl

der dopaminergen Neuronen sowohl im SN als auch im VTA und auch die striatale TH-Immunreaktivität nicht beeinträchtigt waren, was auf eine neuroprotektive Funktion des Verlustes der primären Zilien in dopaminergen Neuronen hindeutet. Darüber hinaus wurde die Länge der PC in den verbleibenden dopaminergen Neuronen der mutierten Mäuse nicht durch das Neurotoxin MPTP beeinflusst.

Außerdem war die Länge der primären Zilien in striatalen Neuronen sowohl in Ift88 cKO-Mäusen als auch in den MPTP-Mäusen erhöht, was konservierte primäre Zilien-abhängige neuroadaptive Reaktionen auf dopaminerge Läsionen in beiden Modellen unterstützt.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass dopaminerge primäre Zilien die nigrostriatale Homöostase regulieren und an der Übertragung von neurotoxischen Insulten, die auf dopaminerge Neuronen abzielen, beteiligt sind, während die Dysfunktion dopaminergere Neuronen von striatalen primären Zilien wahrgenommen wird. Diese Daten zeigen, dass primäre Zilien erforderlich sind, um die Integrität des Dopaminsystems zu erhalten. Hier stellen wir auch ein neues Mausmodell vor, um die molekulare, zelluläre und pathophysiologische Rolle der primären Zilien bei dopaminergen Neuronen und verwandten neurodegenerativen Störungen zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bei der Zeitschrift Antioxidants veröffentlicht (Mustafa et al., 2021).

Zusammenfassung 2

Primäre Zilien sind unbewegliche, kurze, haarähnliche Strukturen, die aus Mikrotubuli bestehen und aus der Membran verschiedener Zelltypen und der meisten Zellen von Wirbeltieren herausragen. Primäre Zilien spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung verschiedener Signalwege, einschließlich der Dopaminrezeptor-abhängigen Übertragung, der Autophagie und des mTOR-Wegs, die bei der Huntington-Krankheit (HD) beeinträchtigt sind. HD ist eine erbliche neurodegenerative Erkrankung, die pathophysiologisch durch die Dysfunktion und den Tod von dopaminergeptiven striatalen Neuronen gekennzeichnet ist, die durch die Toxizität des mHTT-Proteins über verschiedene Mechanismen verursacht werden.

In dieser Studie untersuchten wir die morphologische Veränderung der primären Zilien in MSNs des Striatums im zQ175 Knock-in Mausmodell der HD. Wir generierten konditional mutierte Mäuse, denen das Ift88-Gen fehlte (eine wichtige intraflagellare Transportkomponente, die für die Ziliengnese benötigt wird), um den Effekt des PC-Verlustes in den striatalen MSNs auf die Neuropathologie der HD zu untersuchen.

Wir haben herausgefunden, dass die Länge von PC in den striatalen MSNs (aber nicht in den kortikalen Neuronen) des zQ175-Mausmodells von HD in Verbindung mit der progressiven Akkumulation von mHTT betroffen ist. Wir analysierten auch die D1R-Expression als Überlebensmarker für MSNs des Striatums und stellten fest, dass der Verlust von PC in den striatalen Neuronen keinen Einfluss auf das Überleben und die Aufrechterhaltung von MSNs des Striatums im betrachteten Alter hat. Unsere Daten zeigten, dass der Dopamingehalt im Striatum durch den PC-Verlust in MSNs des Striatums in Ift88 cKO-Mäusen leicht erhöht war, was auf ein Ungleichgewicht der Dopaminübertragung im Striatum und aktive kompensatorische Mechanismen hindeutet. Der Verlust von PC in zQ175-Mäusen, denen das Ift88-Gen fehlt, führt zu einer Aktivierung des mTOR-Signalwegs und zu größeren mHTT-Kerneinschlüssen, was - zum ersten Mal - auf die Rolle eines Mangels an Ziliengnese bei der Progression der HD-Pathologie hindeutet.

In dieser Studie generierten wir ein neues genetisches Mausmodell mit defekter Ziliogenese in MSNs striataler Neuronen. Damit untersuchten wir die PC-Dysfunktion in den am meisten gefährdeten striatalen Neuronen und die Auswirkungen der defekten PC auf die Aufrechterhaltung der striatalen Neuronen und auf die HD-Pathogenese im Striatum.

Weitere Studien könnten helfen, das Fortschreiten der HD-Stadien zu verstehen und zu identifizieren, indem die Rolle der PC-Dysfunktion (in älteren Mäusen) bei der mHTT-Neurotoxizität untersucht wird.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in *Frontiers in Cellular Neuroscience* veröffentlicht (Mustafa et al., 2019).