

Principal Investigator Grant

Projekt

Rosa Paolicelli

“Microglial TDP-43-dependent regulation of RNA splicing and cellular function in neurodegeneration”

Bewilligter Betrag	CHF 300'000
Projektbeginn	1.6.2024
Projektdauer	36 Monate



Antragstellerin

PhD Rosa Chiara Paolicelli
Department of Biomedical Sciences (DSB)
Université de Lausanne
Rue du Bugnon 7
1005 Lausanne

Mikrogliale TDP-43-abhängige Regulierung des RNA-Spleißens und der zellulären Funktion bei der Neurodegeneration

In mehreren neurodegenerativen Krankheiten, wie ALS, FTD und Alzheimer, findet man sogenanntes TDP-43 Eiweiss-Ablagerungen im Gehirn von Patienten und Patientinnen. Leider versteht man jedoch den Zusammenhang zwischen der TDP-43 Ablagerung und der Entstehung einer neurodegenerativen Krankheit noch immer nicht. Normalerweise befindet sich das TDP-43 Protein im Zellkern von Nervenzellen. Bei pathologischen Veränderungen im Gehirn von Patienten findet man das Protein jedoch als Ablagerung im Zytoplasma, also in der Zellflüssigkeit ausserhalb des Zellkerns. Noch immer ist nicht klar, ob die Krankheitsentstehung darauf basiert, dass TDP-43 seine Funktion im Zellkern nicht mehr ausüben kann, oder ob die Ablagerung im Zytoplasma die Ursache der Krankheitsentstehung ist. Die Frage ist also, ob die Krankheit durch einen Funktionsverlust oder durch eine neue, falsche Funktion (Loss- or Gain-of-Function) verursacht wird.

Erschwerend für das Verstehen der Pathologie dieser TDP-43-abhängigen neurodegenerativen Krankheiten ist, dass TDP-43 auch in angeborenen Immunzellen des Gehirns, den sogenannten Mikroglia-Zellen, vorkommt. Aus verschiedenen Studien weiss man, dass Mikroglia-Zellen bei verschiedenen Formen von Demenz eine Rolle spielen.

Mit dem vorliegenden Projekt soll die Funktion von TDP-43 in Mikroglia-Zellen untersucht werden. Als Grundlage für die Studie dient ein Mausmodell, wo das TDP-43-Protein in Mikroglia-Zellen fehlt. Trotzdem zeigen die Mäuse Symptome einer Neurodegeneration. Diese Beobachtung legt nahe, dass TDP-43 eben nicht nur in Nervenzellen, sondern auch in Mikroglia-Zellen eine wichtige Rolle spielt. Diese Studie kann dazu beitragen, die Pathologie von TDP-43-abhängigen neurodegenerativen Krankheiten besser zu verstehen. Dies ist eine Voraussetzung für eine verbesserte Diagnostik und schlussendlich der Entwicklung von Medikamenten.

