MAPPING CELL-TYPE SPECIFICITY OF THE GENOMIC IMPRINTOME IN THE BRAIN



Projektträger:
Institute of Science and Technology Austria (IST Austria)

Wissenschaftliche Leitung:
Simon Hippenmeyer

Forschungsfeld:
Neurologie, Genetik

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS13-002

Projektbeginn: 01. März 2015

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 245.000,00

Kurzzusammenfassung:
Genomische Prägung, ein epigenetischer Regulationsmechanismus, führt zu bevorzugter Expression des mütterlichen oder aber des väterlichen Allels einer bestimmten Gruppe von Genen. Genomische Prägung ist unabdingbar für die pränatale Entwicklung und regelt wichtige Aspekte der Gehirnfunktion und Homöostase. Eine Deregulierung der genomischen Prägung führt zu einem Ungleichgewicht der Genexpression und kann Krankheitszustände einschließlich Krebs, neurologische Störungen und psychiatrische Erkrankungen verursachen. Das Verständnis der funktionellen Bedeutung der genomischen Prägung auf individueller Zellebene ist jedoch noch sehr gering. Es ist daher unerlässlich zu klären, inwieweit die Zelltyp-Spezifität der genomischen Prägung in diversen Nervenzellgruppen eine Rolle beim Aufbau und/oder der Funktion neuronaler Schaltkreise spielt, und damit Auswirkungen auf das Verhalten haben könnte. Aufgrund mangelnder Analysenmethoden ist die Zelltyp-Spezifität der genomische Prägung im Gehirn zur Zeit völlig unklar. Um diese Einschränkung zu überwinden, haben wir vor kurzem die bisher einzigartige genetische MADM (Mosaic Analysis with Double Markers) Technologie, weiterentwickelt. MADM bietet die einmalige Vorgehensweise in Mäusen um verstreute Klone, einzelene Zellen und Untergruppen genetisch definierter Neuronen zu visualisieren und gleichzeitig zu manipulieren. Im Rahmen dieses Projekts schlagen wir vor, die MADM Strategie zu verwenden um 1) die Auswirkungen der genomischen Prägung mit beispielloser Auflösung auf der Ebene der einzelnen Nervenzelle zu studieren; und 2) die Spezifität der genomischen Prägung in verschiedenen Gruppen von Nervenzellen zu bestimmen, und auf dessen Relevanz für die funktionellen neuronalen Schaltkreise im Gehirn zu prüfen. Die Ergebnisse werden voraussichtlich grundlegende Einsichten in die Rolle der genomischen Prägung für die Entwicklung und Funktion des Gehirns bieten. In einem breiteren Kontext wird das Projekt deutlich die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung in Niederösterreich fördern und stärken. Die Resultate sollen vor allem auch zu einem besseren Verständnis der pathologischen molekular-genetischen Grundlagen verheerender Neuroentwicklungsstörungen und psychiatrischen Erkrankungen führen. Dadurch soll dieses Projekt auch insgesamt zu einer besseren Gesundheitsversorgung in Niederösterreich und für unsere Gesellschaft im Allgemeinen beitragen.

Schlüsselbegriffe:

Neuronal Development, Single Cell Analysis, Genomic Imprinting, Mosaic Analysis with Double Markers (MADM)