Schwerpunktprogramm 1757: "Functional Specializations of Neuroglia as Critical Determinants of Brain Activity"



Frank Kirchhoff und Christine R. Rose

Das am 22. April dieses Jahres von der DFG neu ausgeschriebene Schwerpunktprogramm 1757 wird sich der Erforschung der Heterogenität von Makrogliazellen des Gehirns widmen. Es beruht auf einer neuen Betrachtungsweise dieser lange Zeit nur als passive Stützelemente angesehenen Zellen. Das Konzept hierzu wurde nach mehreren gemeinsamen Treffen mit Neurowissenschaftlern verschiedener Disziplinen aus ganz Deutschland erstellt, neben den Autoren dieses Artikels waren Christian Lohr (Universität Hamburg) und Daniela Dieterich (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) maßgeblich an der Antragsstellung beteiligt. Das Schwerpunktprogramm wird im nächsten Frühjahr mit einem Volumen von etwa sechs Millionen Euro zunächst für drei Jahre starten, eine Verlängerung um weitere drei Jahre ist möglich. Anträge für die erste Förderperiode können bis zum 30. September 2013 eingereicht werden.

Das menschliche Gehirn ist eine außerordentlich komplexe Struktur. Es besteht aus etwa 80 Milliarden Nervenzellen, die miteinander über eine Vielzahl von Synapsen verknüpft sind. Zusätzlich beherbergt es eine ähnlich hohe Anzahl unterschiedlicher Gliazellen, zu denen die aus dem Mesoderm abstammenden Mikrogliazellen, sowie die Makrogliazellen, die neuroektodermaler Herkunft sind, zählen. Jede Sekunde werden etwa 10¹⁴ "arithmetische" Operationen im Gehirn durchgeführt; die die funktionelle Basis seiner Leistungen, von unbewussten regulatorischen Prozessen wie der Steuerung der Atmung bis hin zu Lernvorgängen, Gedächtnis und Bewusstsein, darstellen. Um diese diversen und vielschichtigen Aufgaben in der Informationsverarbeitung erfüllen zu können, sind die unterschiedlichen Nervenzelltypen (sensorische und Prinzipalneurone, Interneurone oder Motorneurone) jeweils hochspezialisiert und wurden daher funktionell in eine Vielzahl von Unterklassen eingeteilt.

Im Gegensatz dazu werden die Gliazellen des zentralen Nervensystems auch heute noch meist als jeweils homogene Gruppe angesehen und daher einfach als "die Astrozyten" oder "die Oligodendrozyten" angesprochen. Die bislang nachgewiesenen Funktionen dieser Makrogliazellen sind vielfältig. Astrozyten (Abbildung 1A) detektieren die Aktivität von Neuronen und reagieren darauf mit der Ausschüttung neuro- und vasoaktiver Substanzen. Dadurch können sie die Funktion von Synapsen und neuronalen Netzwerken beeinflussen und die Mikrozirkulation des Gehirns aktivitätsabhängig verändern. Astrozyten nehmen Glukose aus den Blutgefäßen auf, verstoffwechseln diese und versorgen umliegende Neurone mit wertvollen Stoffwechselprodukten. Oligodendrozyten (Abbildung 1B) bilden das Myelin, lipidreiche Membran-Lamellen. welche die Axone umhüllen und eine wesentliche Voraussetzung für eine schnelle und effiziente Weiterleitung von Aktionspotenzialen sind. Andere Makrogliazellen, wie die Radial-Glia oder die NG2-Zellen, können als neurale Stammzellen dienen, da sie sowohl im sich entwickelnden als auch im erwachsenen Gehirn in der Lage sind, neue Neurone oder Oligodendrozyten zu generieren.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass dieses Bild der Makrogliazellen als jeweils homogener Zelltypus nicht aufrechterhalten werden kann. Tatsächlich unterscheiden sich Astrozyten z. B. darin, dass sie verschiedene Proteine herstellen und andere Formen der Signalübertragung und des Molekültransports nutzen. Astrozyten oder Oligodendrozyten scheinen einzelne Subpopulationen zu bilden, die jeweils mit einem spezifischen Repertoire von Ionenkanälen, Rezeptoren, Transportern und Signalmolekülen ausgestattet sind. Dies legt den Schluss nahe, dass die Zellen spezifische Funktionen entwickelt haben, um in den unterschiedlichen Hirnarealen jeweils andere Aufgaben erfüllen zu können. Hinter dem einfachen erscheinenden Stichwort "gliale

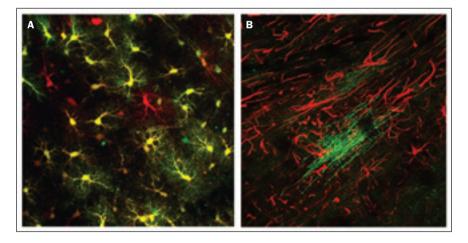


Abb. 1: Gliazellen im Mausgehirn. A: Astrozytenin einem akuten Hirnschnitt des Hippocampus. Grüne Fluoreszenz zeigt die zelluläre Expression von EGFP unter dem GFAP-Promotor an. Zusätzlich wurden die Schnitte mit dem Astrozyten-spezifischen Vitalfarbstoff SR101 gefärbt, der im roten Bereich fluoresziert. Zellen, die sowohl EGFP exprimieren, als auch SR101 markiert sind, erscheinen in der Überlagerung gelb. (Bild: Dr. Alexandra Schreiner, Institut für Neurobiologie, HHU Düsseldorf). Abb. 1B: Einzelner Oligodendrozyt mit Astrozyten im Striatum. Nach teilweiser Induktion einer Oligodendrozyten-spezifischen DNA-Rekombination wird membranständig Channelrhodopsin II (grün) exprimiert. In den Astrozyten wurde immunhistochemisch das saure Gliafaserprotein (GFAP, rot) markiert. (Bild: Dr. Anja Scheller, Institut für Physiologie, Universität des Saarlandes, Homburg).

126 Neuroforum 3/13

Heterogenität" verbirgt sich somit eine entwicklungs- und umgebungsabhängige funktionelle Spezialisierung der Gliazellen als Anpassung an die speziellen Anforderungen in unterschiedlichen Hirngebieten oder distinkten Netzwerken. Die gliale Heterogenität wurde bislang nicht bei Untersuchungen zur Hirnfunktion berücksichtigt, obwohl sie sich als ein kritisches Element erweisen könnte. Damit stehen wir vor einem Paradigmenwechsel: Statt einer rein "neurozentrischen" Sichtweise der Hirnfunktion muss Gliazellen ein neuer, zentraler Platz neben den Nervenzellen zugewiesen werden.

Dieses Konzept basiert jedoch bislang vielfach auf rein anekdotischen Hinweisen und steckt daher als solches noch in den Kinderschuhen. Hier wird das neue Schwerpunktprogramm ansetzen und als Konsortium die gliale Spezialisierung und ihren Beitrag zur Hirnfunktion durch eine koordinierte und strukturierte Vorgehensweise untersuchen. Dabei stehen die folgenden Fragen im Mittelpunkt des Interesses:

- Wo und wann tritt gliale Heterogenität auf?
- Durch welche Mechanismen entsteht gliale Heterogenität?
- Welche Konsequenzen hat gliale Heterogenität für die Hirnfunktion?

In der ersten Förderperiode soll die Heterogenität der Makroglia im Gehirn von Säugetieren im Detail analysiert, die molekularen Mechanismen dieser Heterogenität entschlüsselt und die funktionellen Auswirkungen der glialen Heterogenität auf die umgebenden neuronalen Netzwerke bestimmt werden. In der zweiten Förderperiode soll dieses Wissen auf die Systemebene erweitert werden, d. h. der Einfluss glialer Heterogenität auf die Leistung definierter Hirnregionen sowie auf der Verhaltensebene analysiert werden. Schlussendlich werden die Forschungsaktivitäten innerhalb des Schwerpunkts auch neue Wege eröffnen, die molekulare und zelluläre Rolle der Gliazellen bei der Entstehung und Progression von Erkrankungen des Nervensystems zu untersuchen. Diese werden dringend benötigt, um neue Therapieansätze zur Behandlung und Heilung von Hirnschäden und Hirnerkrankungen zu entwickeln.

In dem neuen Schwerpunkt werden Experten aus unterschiedlichen Disziplinen wie Physiologie, Molekularbiologie, Biochemie, Neuroanatomie oder Neuroinformatik eng zusammenarbeiten. Das Schwerpunktprogramm bietet hierfür optimale Rahmenbedingungen, um die einzelnen Projekte untereinander zu koordinieren, Wissen und Techniken auszutauschen und maximale Synergieeffekte zu erreichen. Um eine

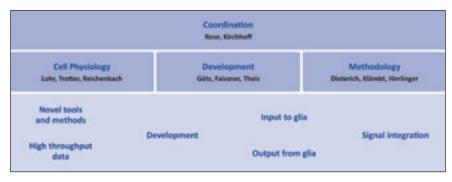


Abb. 2: Koordinierungsstruktur. Bereichskoordinatoren unterstützen die Vernetzung in den Bereichen Zellphysiologie, Entwicklung und Methodik.

Fokussierung bei der Zusammenarbeit zu erreichen, werden die folgenden Ansätze und Themen ausgeschlossen: Gliazellen des peripheren Nervensystems; Mikrogliazellen; Vergleiche zwischen verschiedenen Makroglia-Zelltypen (z. B. zwischen Oligodendrozyten und Astrozyten); Pathologie von Hirnerkrankungen, Hirnverletzungen

Darüber hinaus wird das Schwerpunktprogramm aktive Unterstützung für Nachwuchswissenschaftler bereitstellen sowie einen besonderen Schwerpunkt auf Gleichstellungsaspekte legen. Nicht zuletzt wird das Schwerpunktprogramm besondere Maßnahmen zur Vereinbarkeit einer Karriere in der Wissenschaft und Familie realisieren.



Frank Kirchhoff und Christine R. Rose

sowie Degenerations- und Regenerationsprozesse; Projekte, die ausschließlich auf Zellkulturen beruhen.

Eine weitere Grundlage zum Erreichen dieser Ziele werden die technischen und methodischen Entwicklungen der letzten Jahre darstellen, vor allem im Bereich glialer Physiologie, hochauflösender Imaging-Verfahren, Genexpressionsanalyse sowie die ständig steigende Zahl verfügbarer transgener Mäuse. Die Akquise, Analyse und Bereitstellung zellspezifischer Genexpressionsdaten sowie die gemeinsame Nutzung von Tiermodellen werden besonders im Fokus stehen. Die einzelnen Antragsteller werden zusätzlich durch spezielle "Bereichskoordinatoren" Unterstützung in den Gebieten (1) Zellphysiologie, (2) Entwicklung und (3) Methodik erhalten (Abbildung 2).

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Molekulare Physiologie, Institut für Physiologie, Universität des Saarlandes Gebäude 58, 66421 Homburg

Tel.: +49 6841 1626489
Fax: +49 6841 1626496
E-Mail: frank.kirchhoff@uks.eu
Web: www.kirchhoff-lab.de

Prof. Dr. Christine R. Rose

Institut für Neurobiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universität Dussetaorj

Universitätsstraße 1; Gebäude 26.02.00

40225 Düsseldorf Tel +49 211

Tel.: +49 211 8113416 Fax: +49 211 8113415 E-Mail: rose@uni-duesseldorf.de Web: www.glia-network.de/

Neuro *forum* 3/13