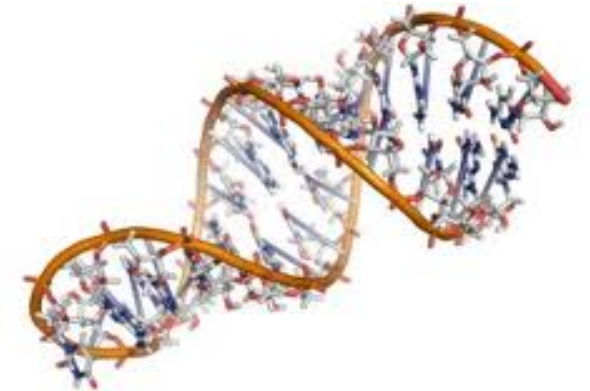
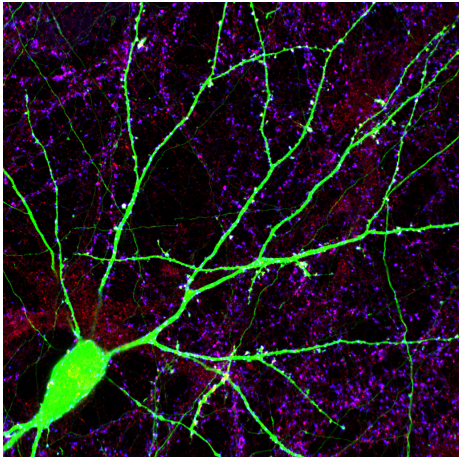


Kleine Moleküle ganz gross – wie mikroRNAs unsere Nervenzellen tunen



Basel, 12. März 2018

Prof. Dr. Gerhard Schratt

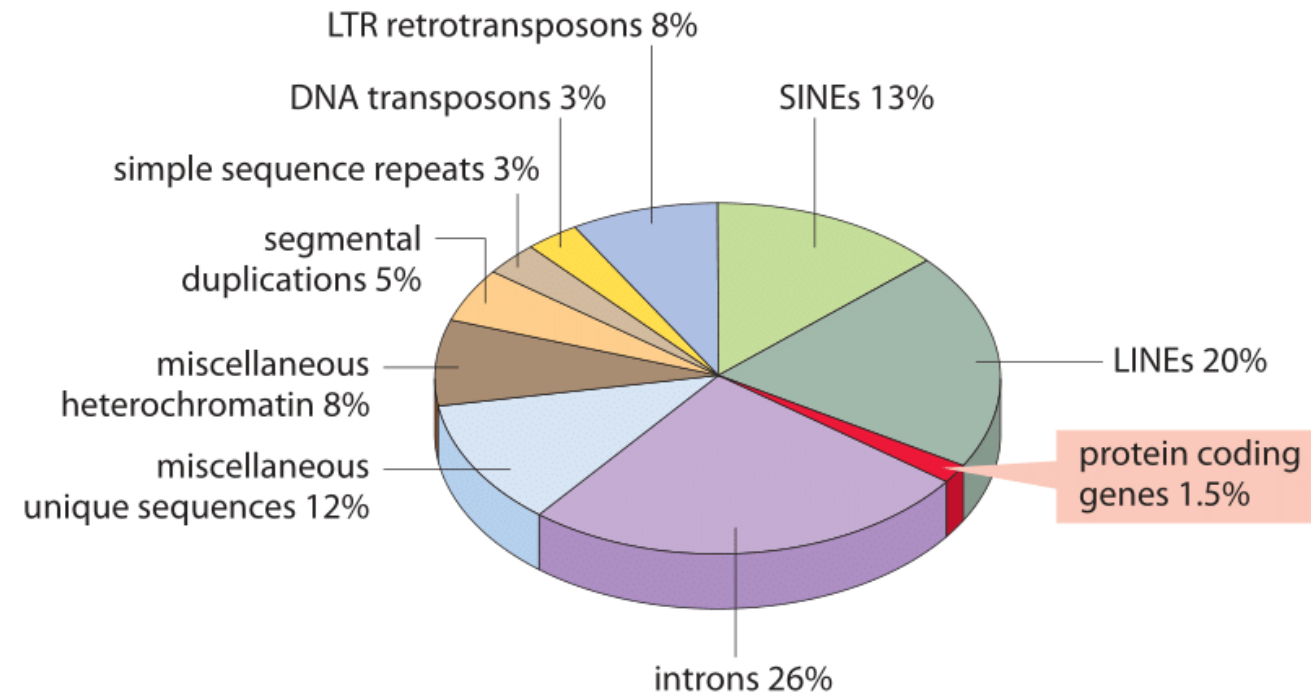
ETH Zürich, D-HEST, Institut für Neurowissenschaften

ETH zürich

Die (Gen)-Wüste lebt!

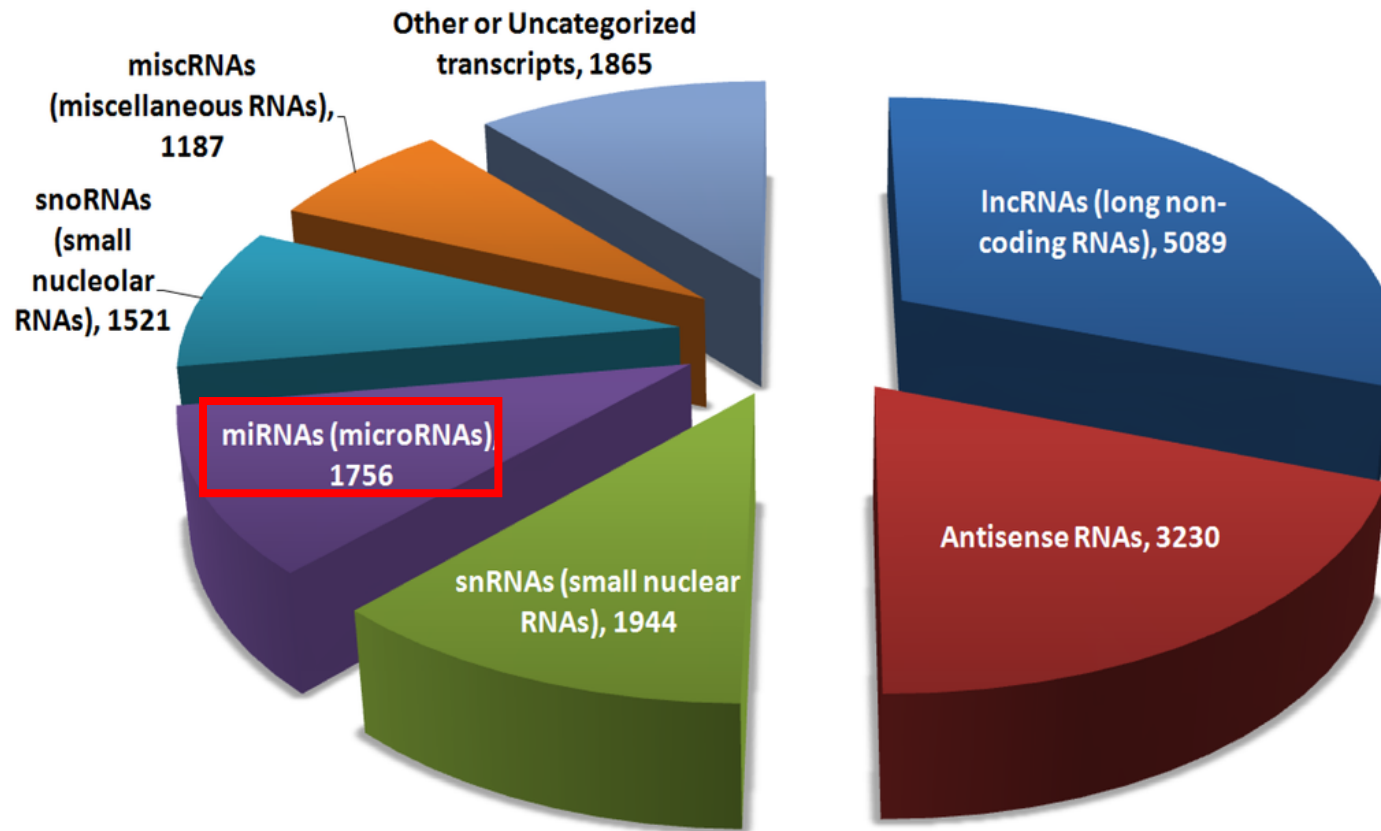


main components of the human genome



- Bis zu 80% unserer genetischen Information wird in Ribonukleinsäuren (RNA) übersetzt
- Nur ca. 1.5% der Genkopien werden zum Aufbau von Eiweissen (Proteine) verwendet
- Der Grossteil der RNA ist “nicht-kodierend”, Funktion weitestgehend unbekannt

Ribonukleinsäure (RNA)-Vielfalt



Größenvergleich:

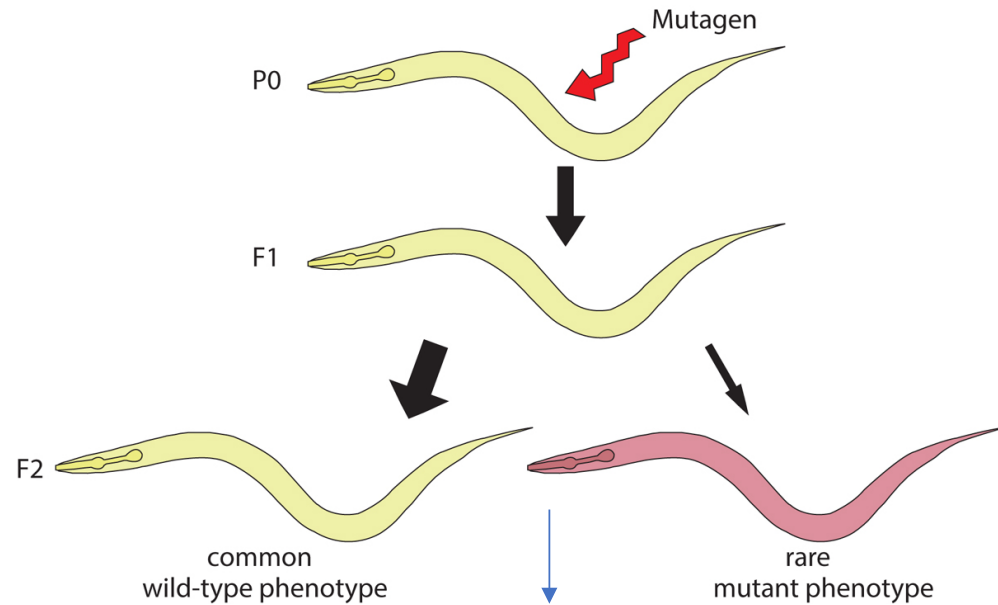
mRNA	nt
Dystrophin	11.055
FoxP2	2.145
Survivin	426
mikoRNA	21-23

Dystrophin

mikoRNA

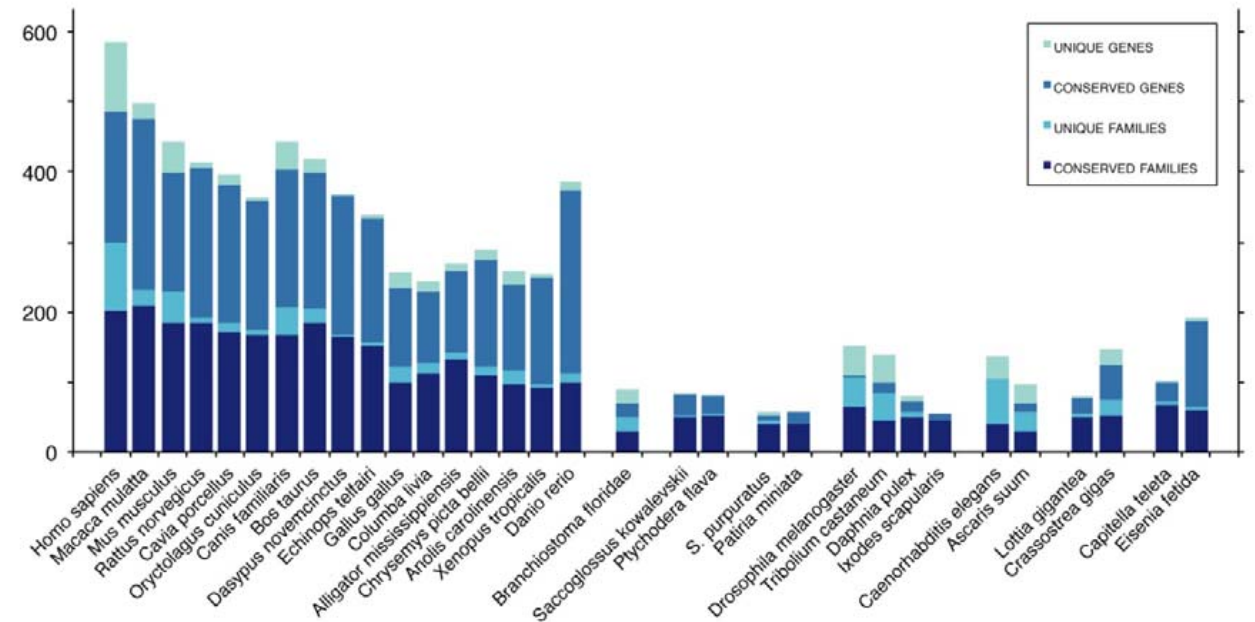
> “nicht-kodierende” RNA

Die Entdeckungsgeschichte der mikroRNA



Lin-4 Mutante (Entwicklungsdefekt)

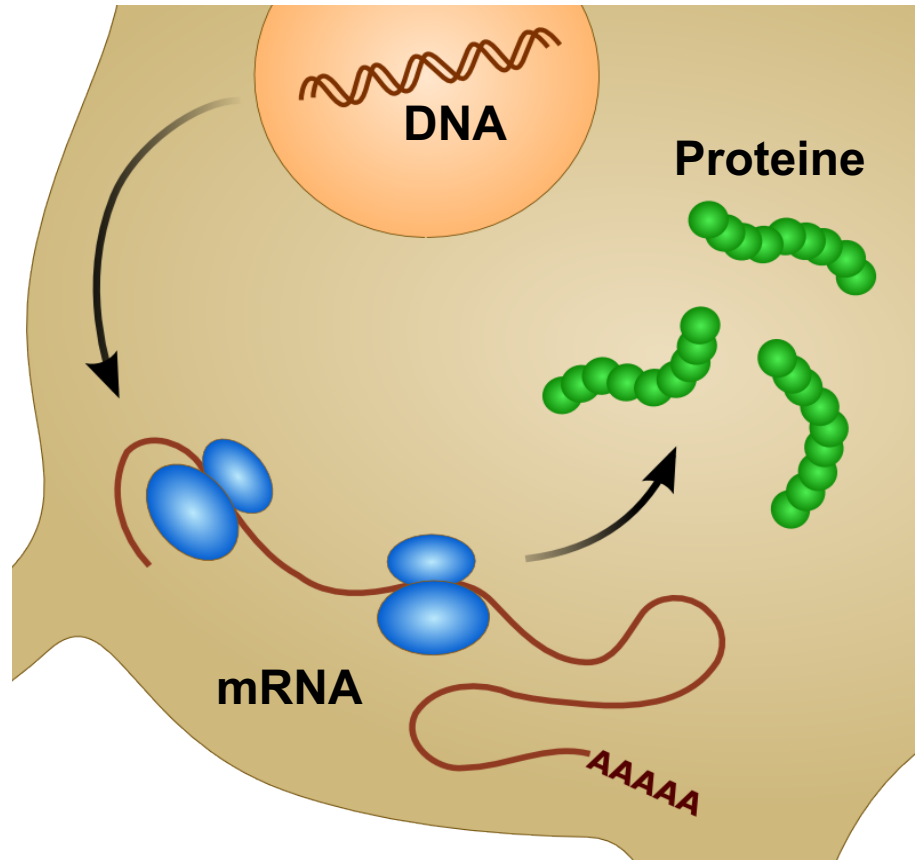
- Mutation nicht in Protein-kodierendem Gen
- Kurze Gensequenz (<30 bp) verantwortlich



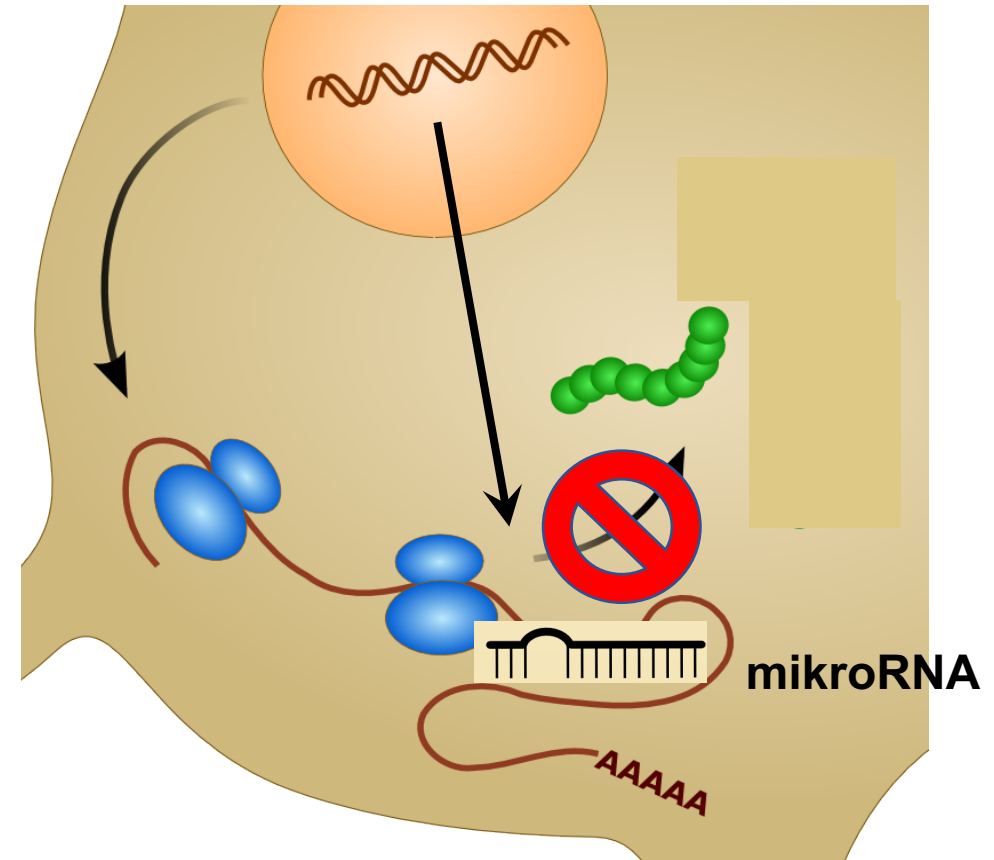
- Mehrere hundert unterschiedliche mikroRNA werden Im Gehirn von Säugetieren hergestellt
- Funktionen sind weitestgehend unbekannt

mikroRNA unterdrücken die Bildung von Proteinen

Genetischer Informationsfluss
ohne mikroRNA



Genetischer Informationsfluss
mit mikroRNA



Der Hippokampus als zentrale Struktur für kognitive und emotionale Verarbeitung

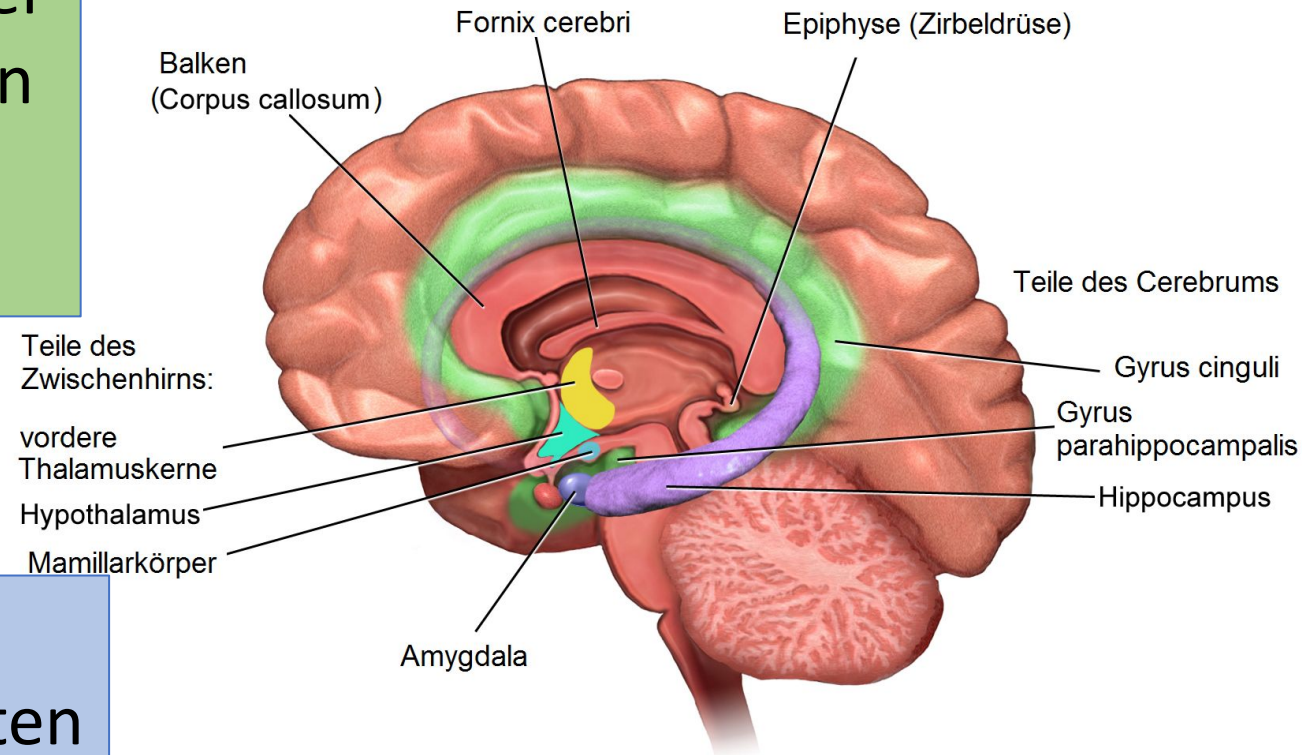
Kognition

- Bildung neuer Erinnerungen
- Räumliches Gedächtnis

Emotionen

- Sozialverhalten
- Angstverhalten

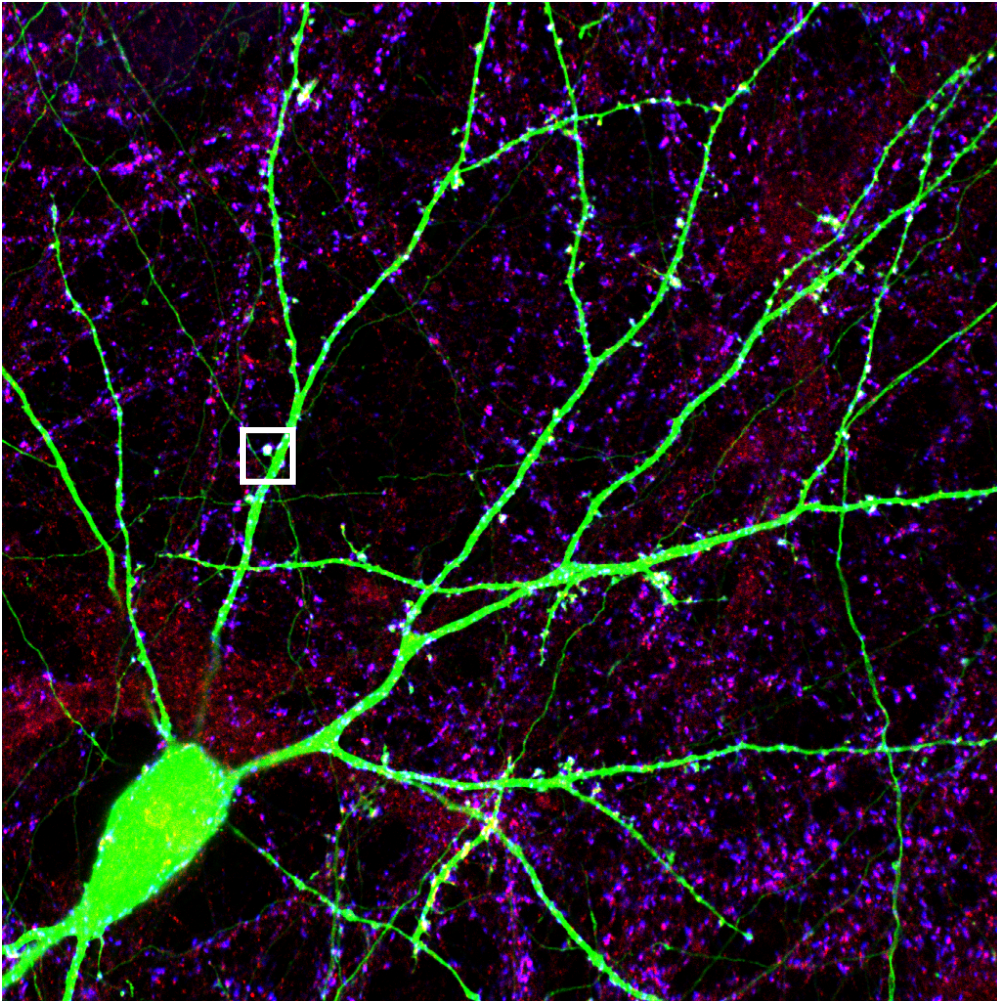
Das limbische System



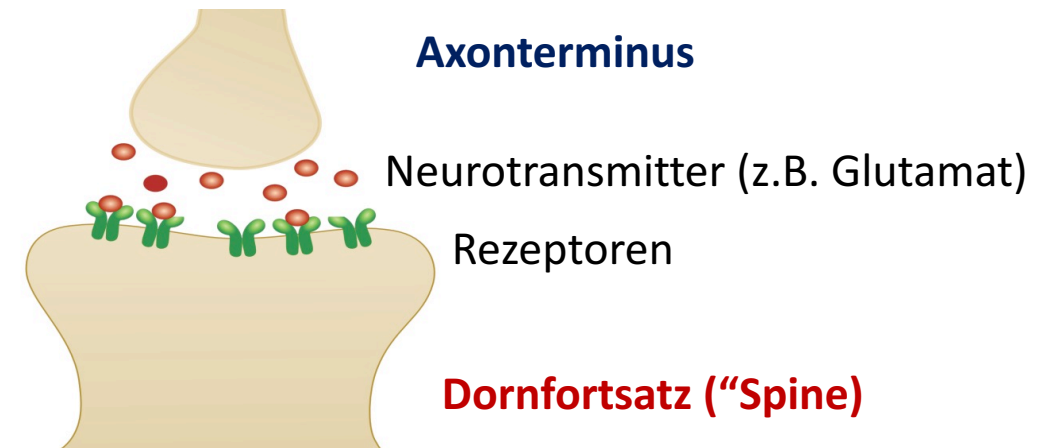
Erkrankungen

- Amnesie
- Epilepsie
- Autismus
- Schizophrenie
- Depression

Nervenzellen kommunizieren über Synapsen

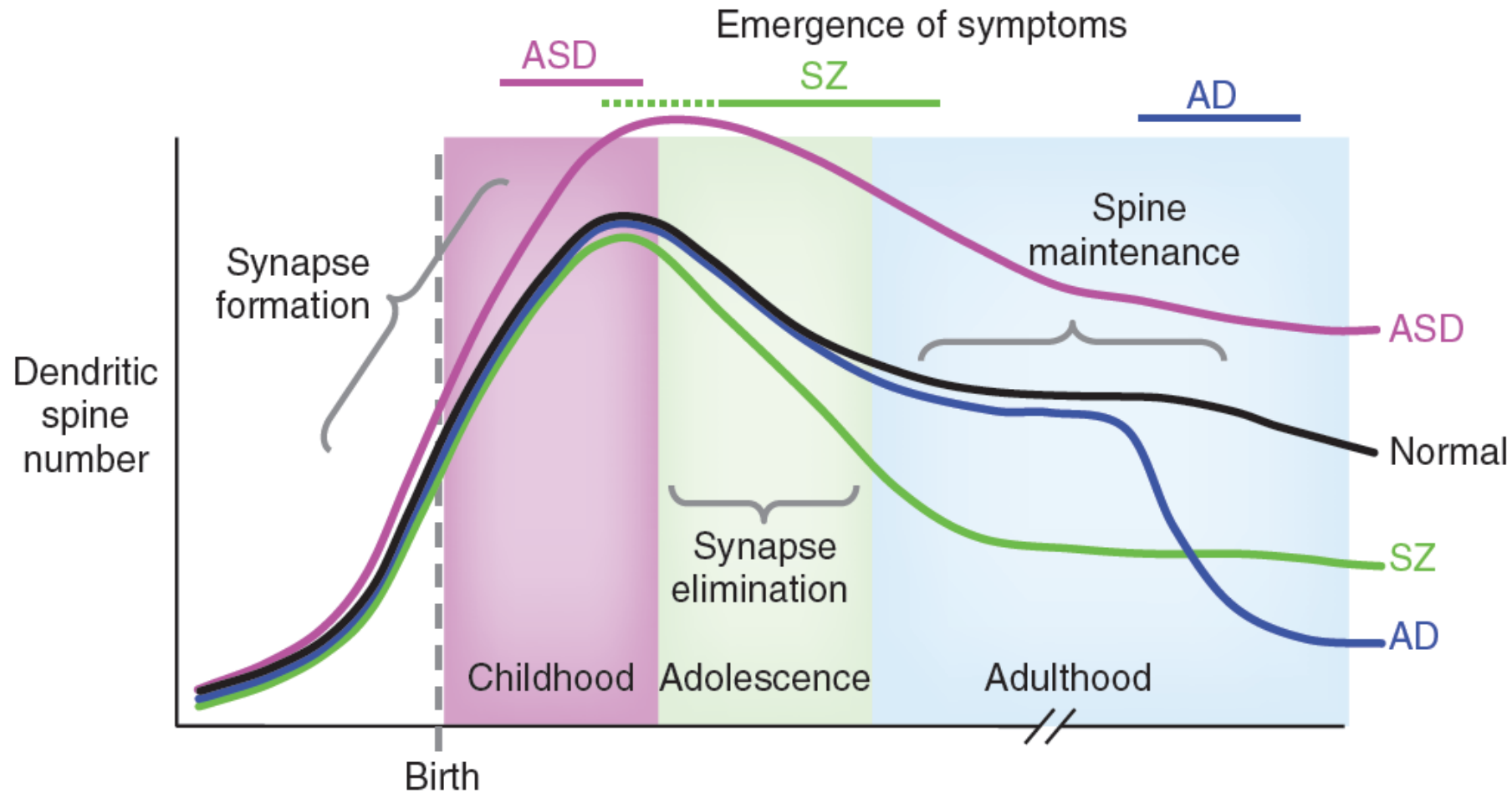


Erregende (“exzitatorische”) Synapse:



- Jedes Neuron hat **mehrere tausend** Synapsen
- Synapsen können sich verändern (“**Plastizität**“: Wachstum, Schrumpfen, Neubildung, Elimination)
- Synaptische Plastizität ist wichtig für **Informationsspeicherung** und -löschung

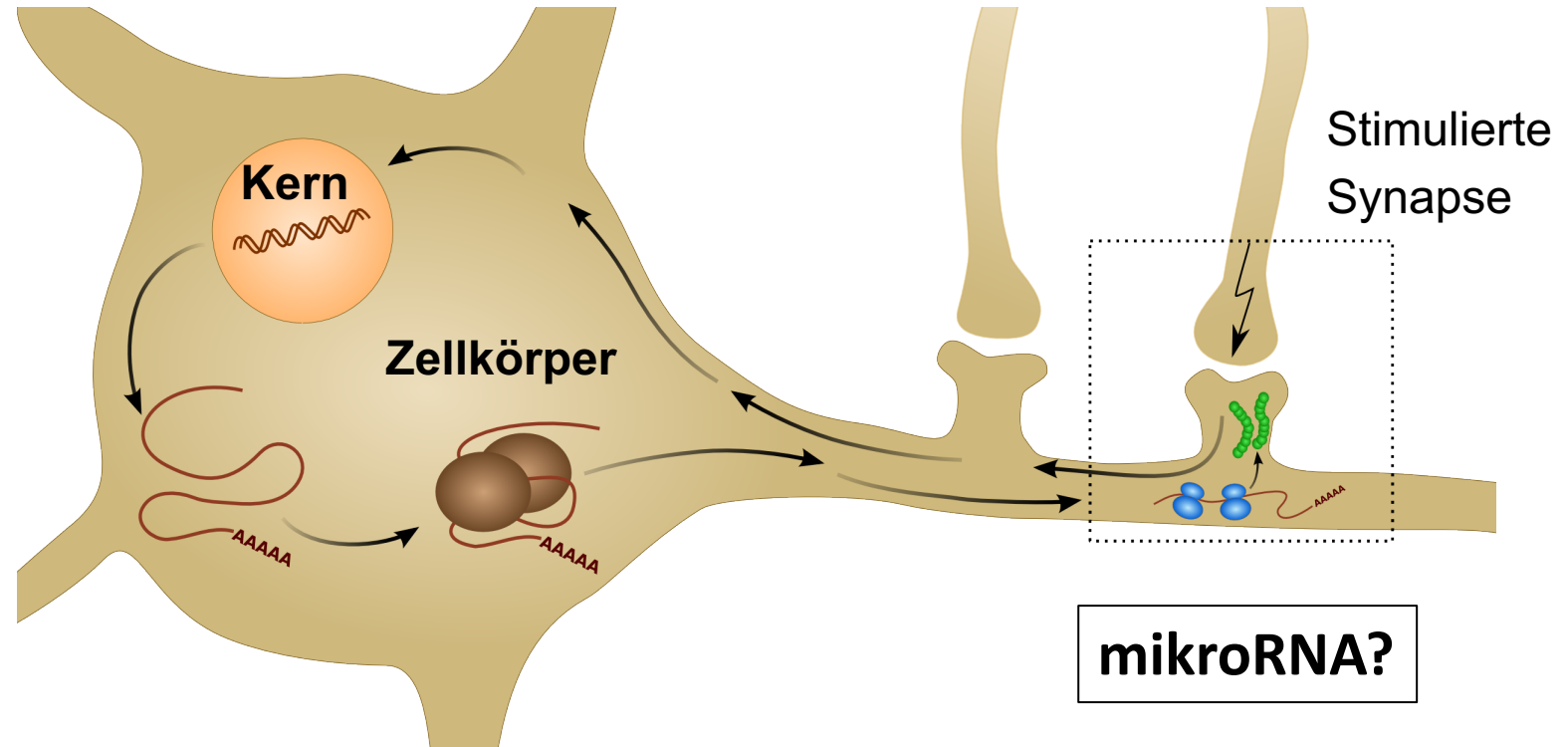
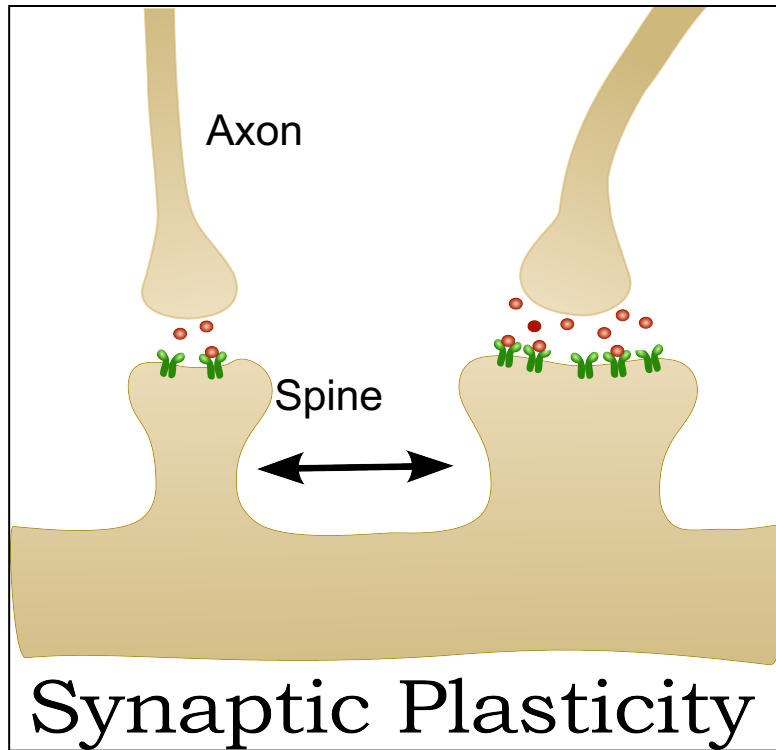
Synapsenveränderungen in Erkrankungen



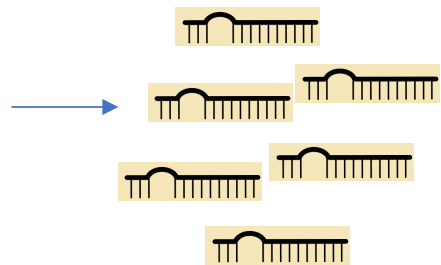
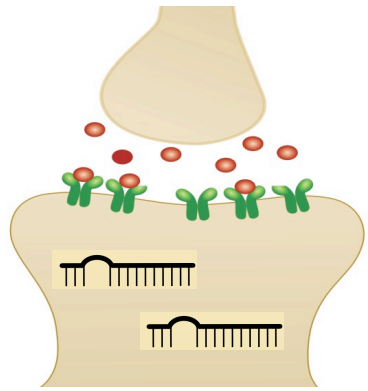
ASD: Autism-Spectrum Disorders; SZ: Schizophrenia; AD: Alzheimer's Disease

Penzes et al., Nat Neurosci 2011

Synaptische Plastizität erfordert die Bildung neuer Proteine



Welche mikroRNA sind involviert?



11 Kandidaten

Rat hippocampal neurons

10 DIV



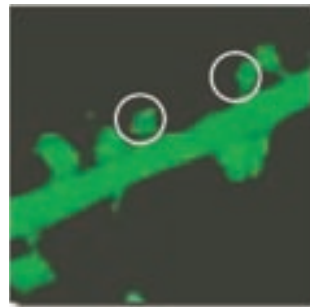
Transfection
(GFP + miRNA Inhibitors)



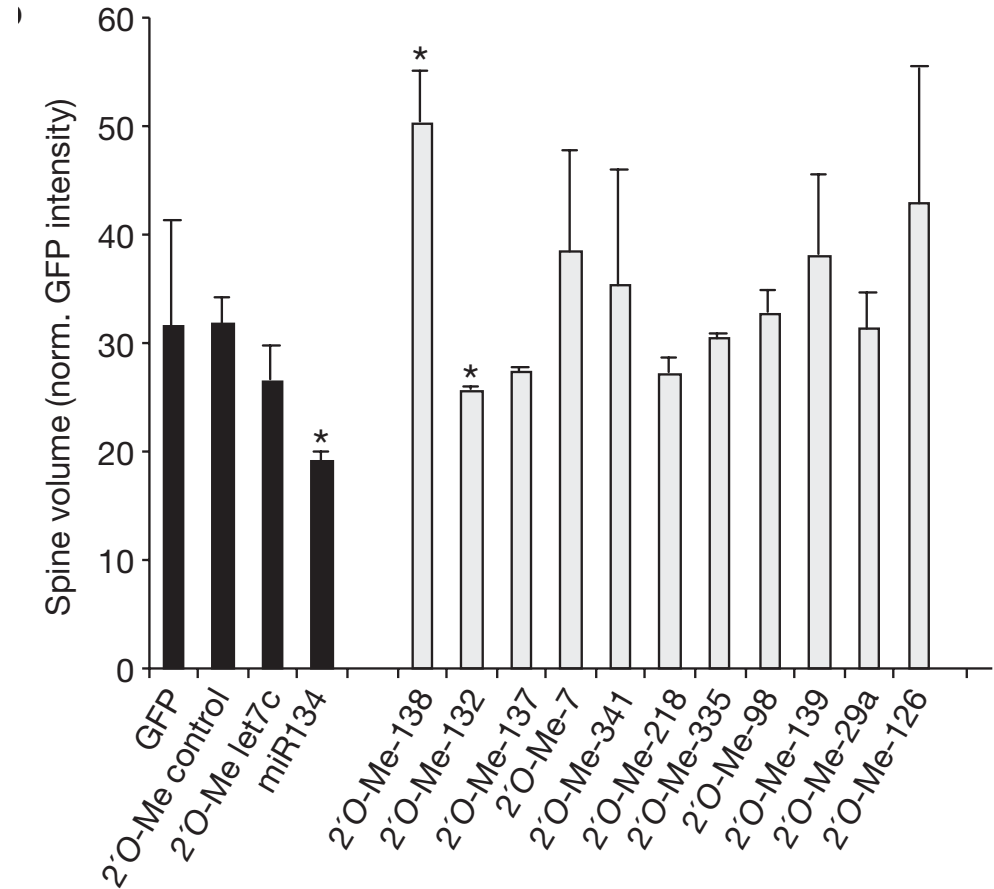
18 DIV



Confocal imaging,
3D reconstruction

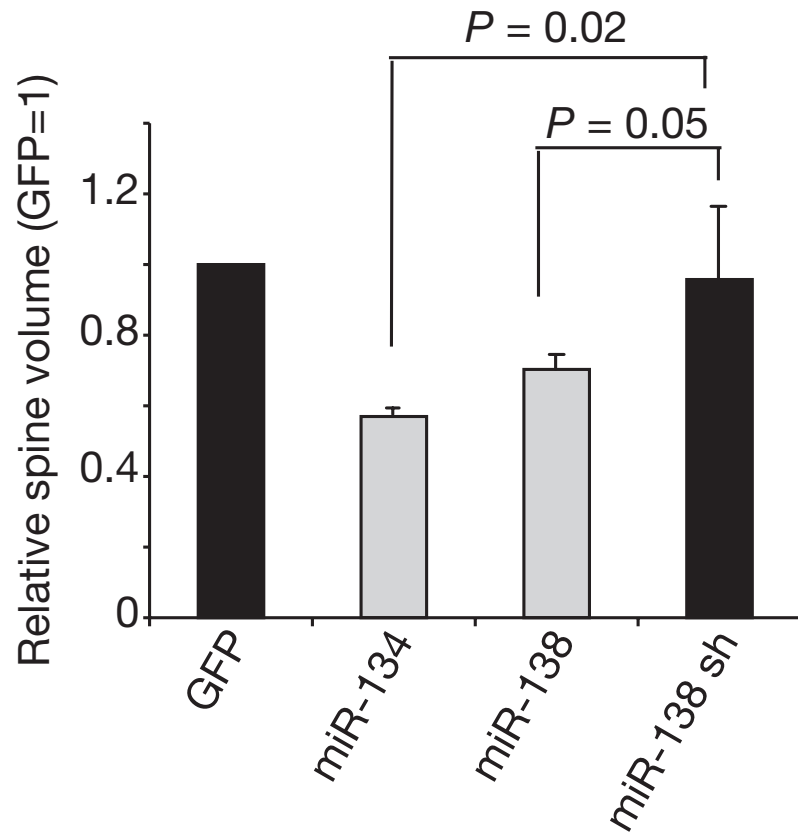


Spine volume measurement
(based on GFP filling)

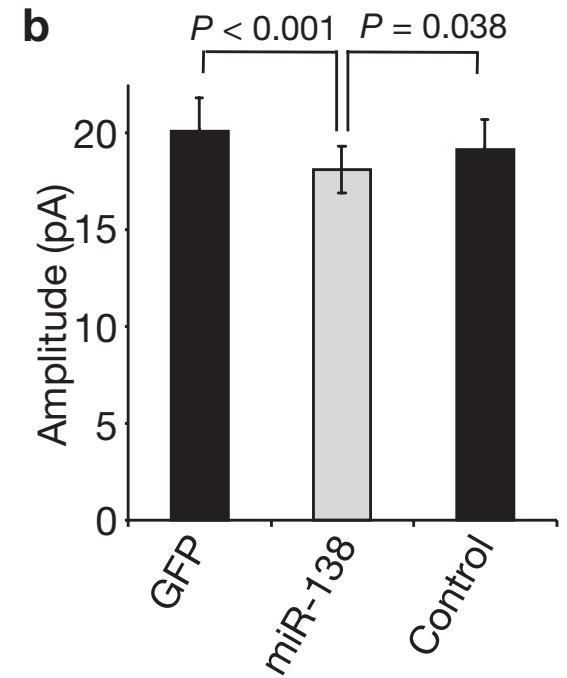
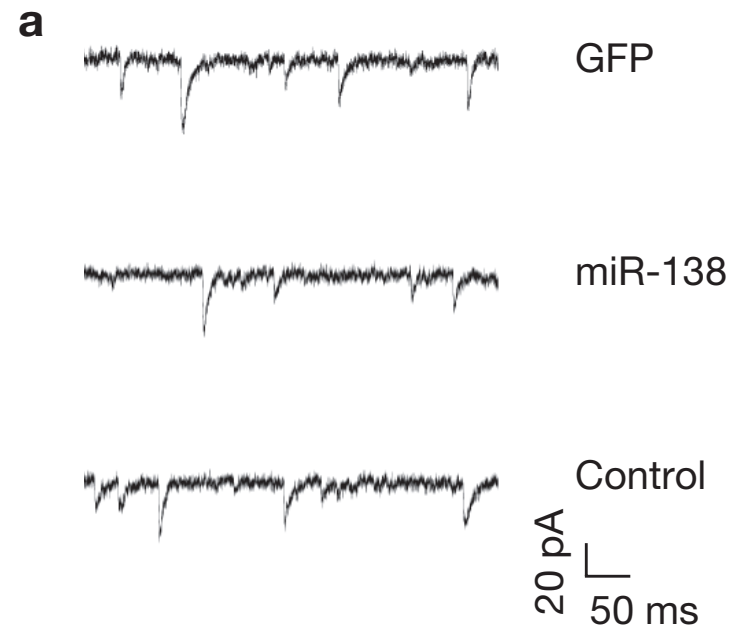


miR-134 und miR-138 hemmen Synapsen

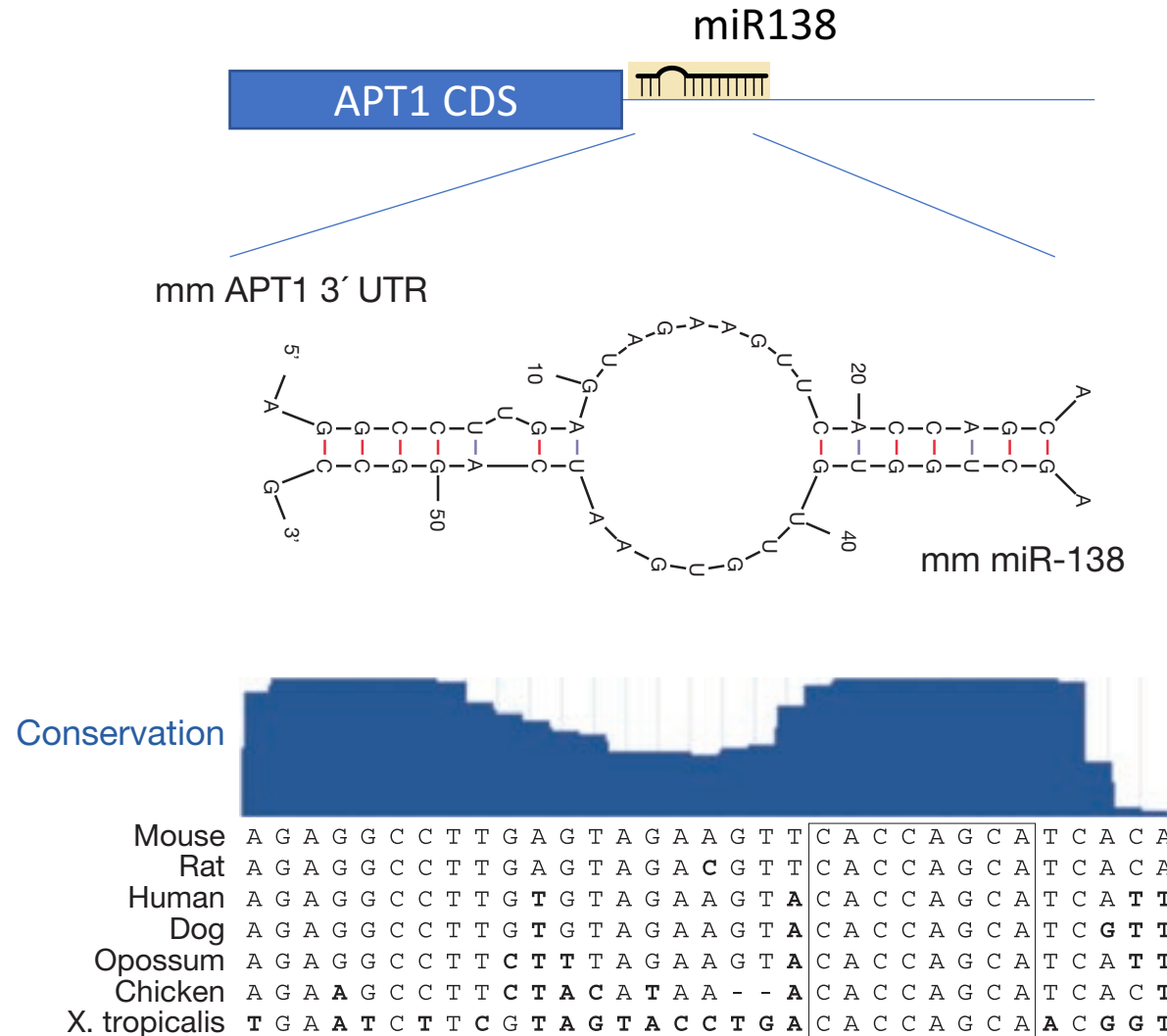
Mikroskopie



Elektrophysiologie

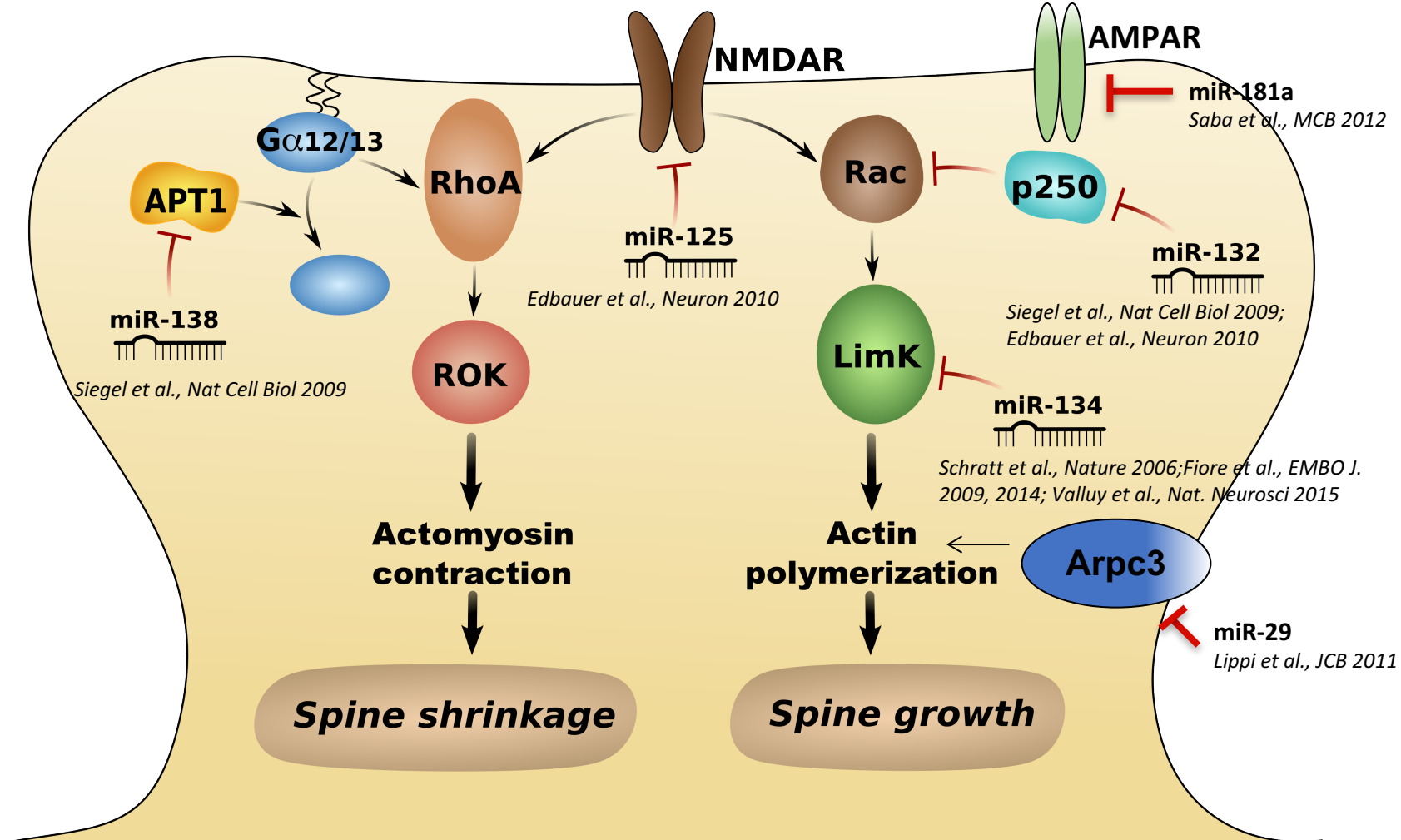


Auf der Suche nach mikroRNA Zielgenen



- mikroRNAs binden mRNAs nach einem **“Schlüssel-Schloss-Prinzip”**
- Die Bindung ist allerdings nicht perfekt > **viele mögliche Kombinationen**
- Bindungen können **bioinformatisch** vorhergesagt werden, die Ergebnisse sind jedoch nicht immer verlässlich
- **Experimentelle Validierung** erforderlich

Synapsen-“Tuning” durch mikroRNA-Netzwerke



Modified from Schratt, Curr. Op. Neurobiol. 2009

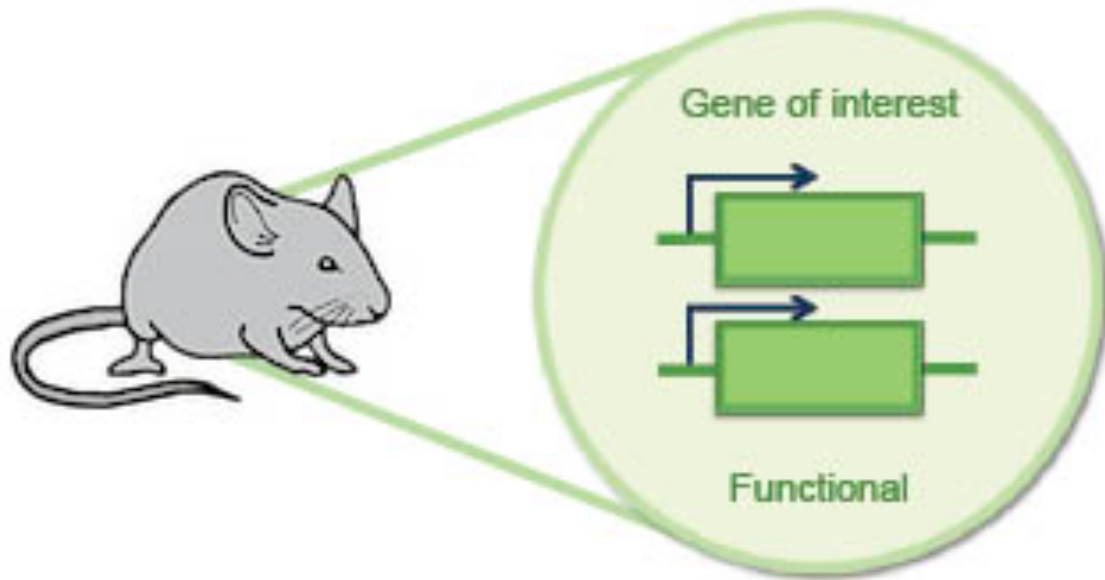
Physiologische Bedeutung von mikroRNA



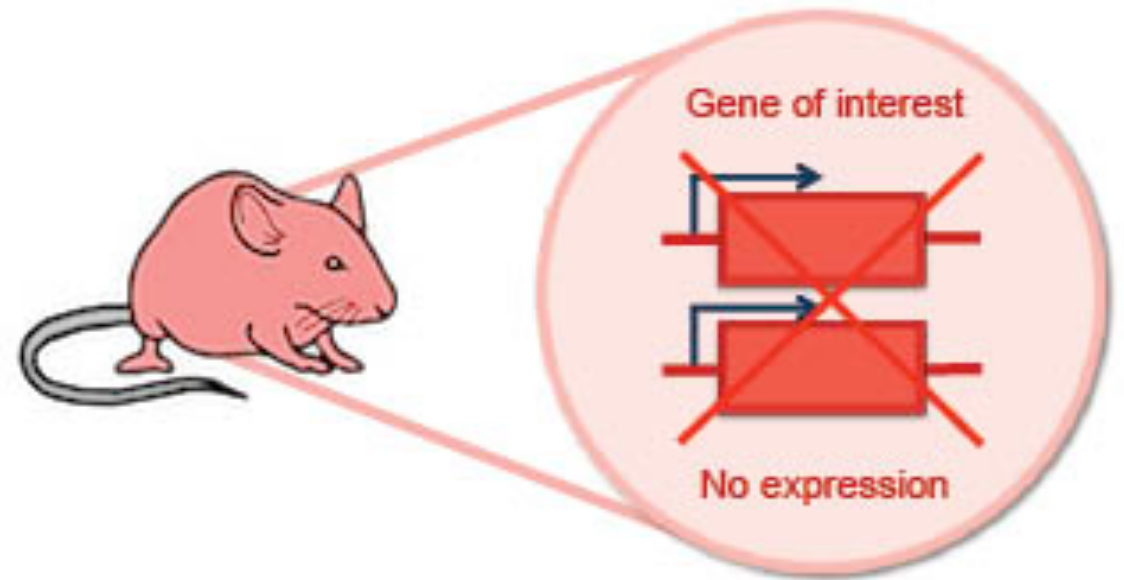
- Kognition
- **Lernen und Gedächtnis**
- Sprache
- Sensorik
- Motorik
- **Emotionen (z.B. Angst)**
- **Sozialverhalten**

Die mikroRNA “knockout” Maus als Modellsystem

Wildtype Mouse

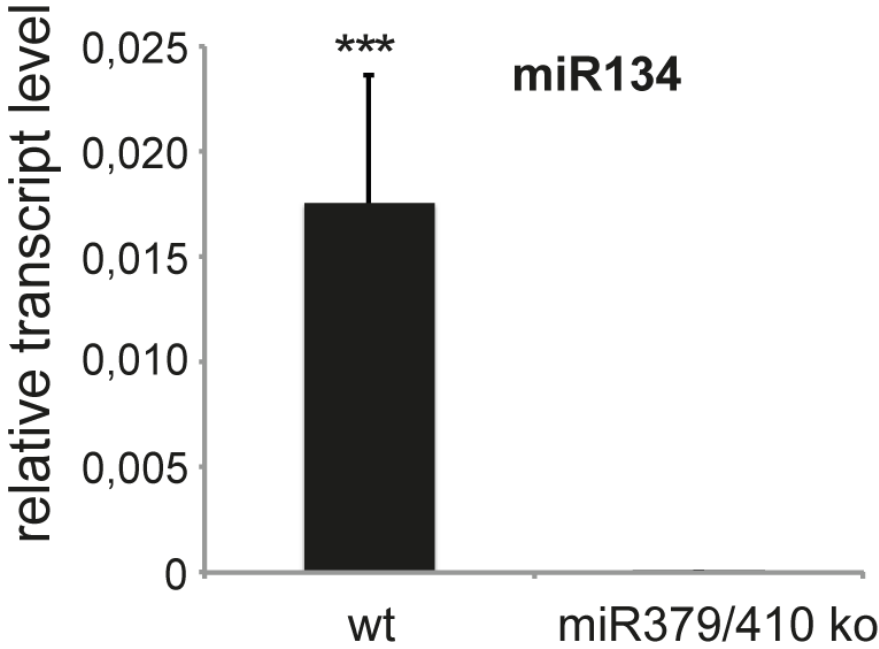
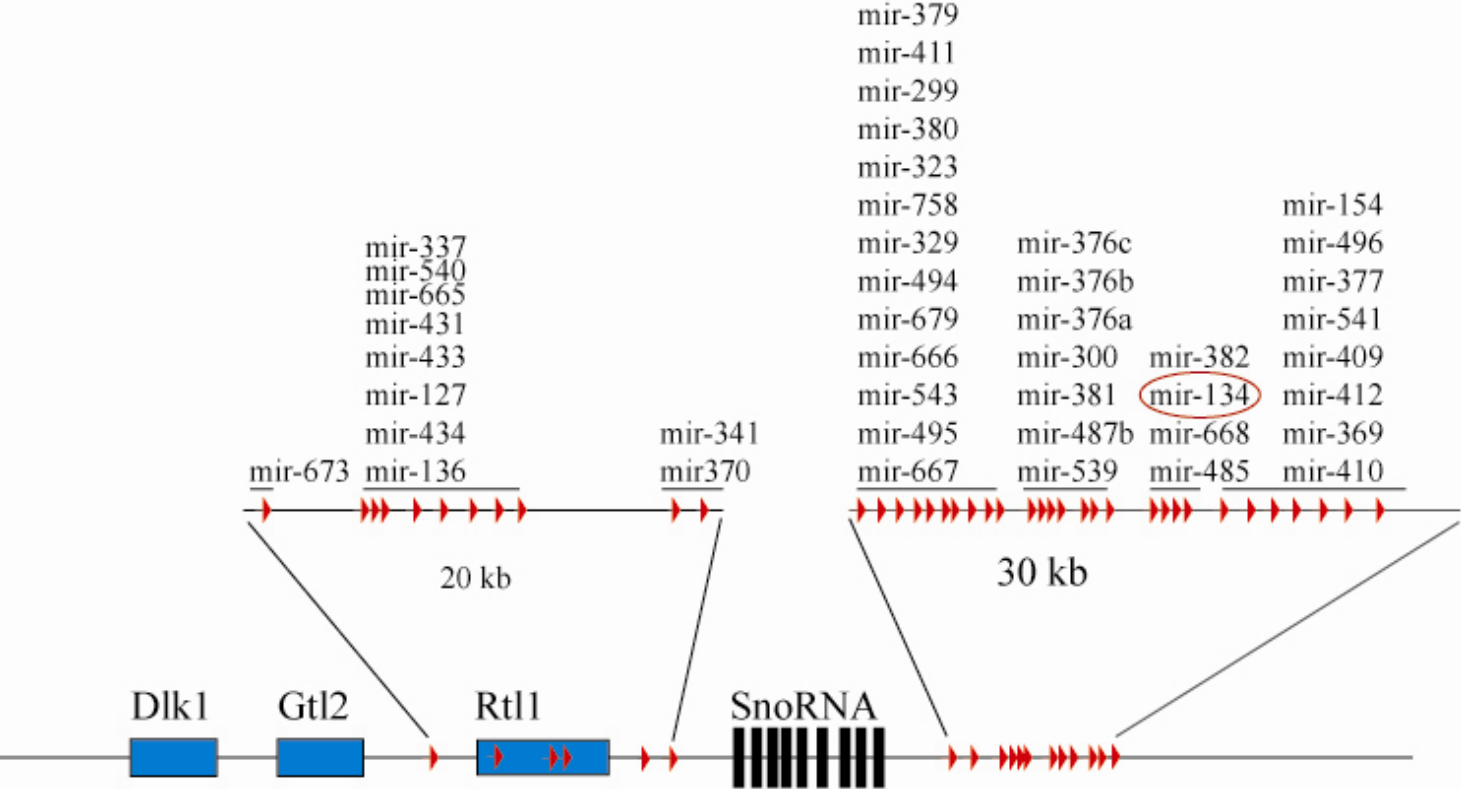


Constitutive Knockout Mouse

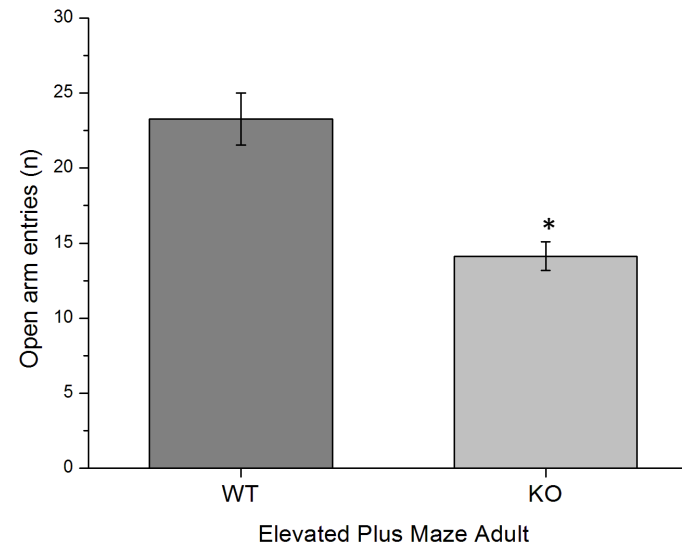
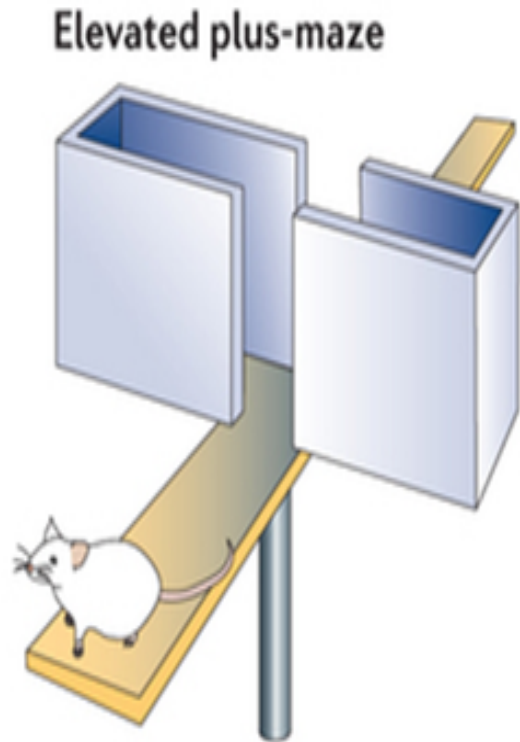


Das miR379-410 cluster: miR-134 und Kollegen

The mouse Gtl2/Rtl1 locus on chromosome 12



miR379-410 und Ängstlichkeit



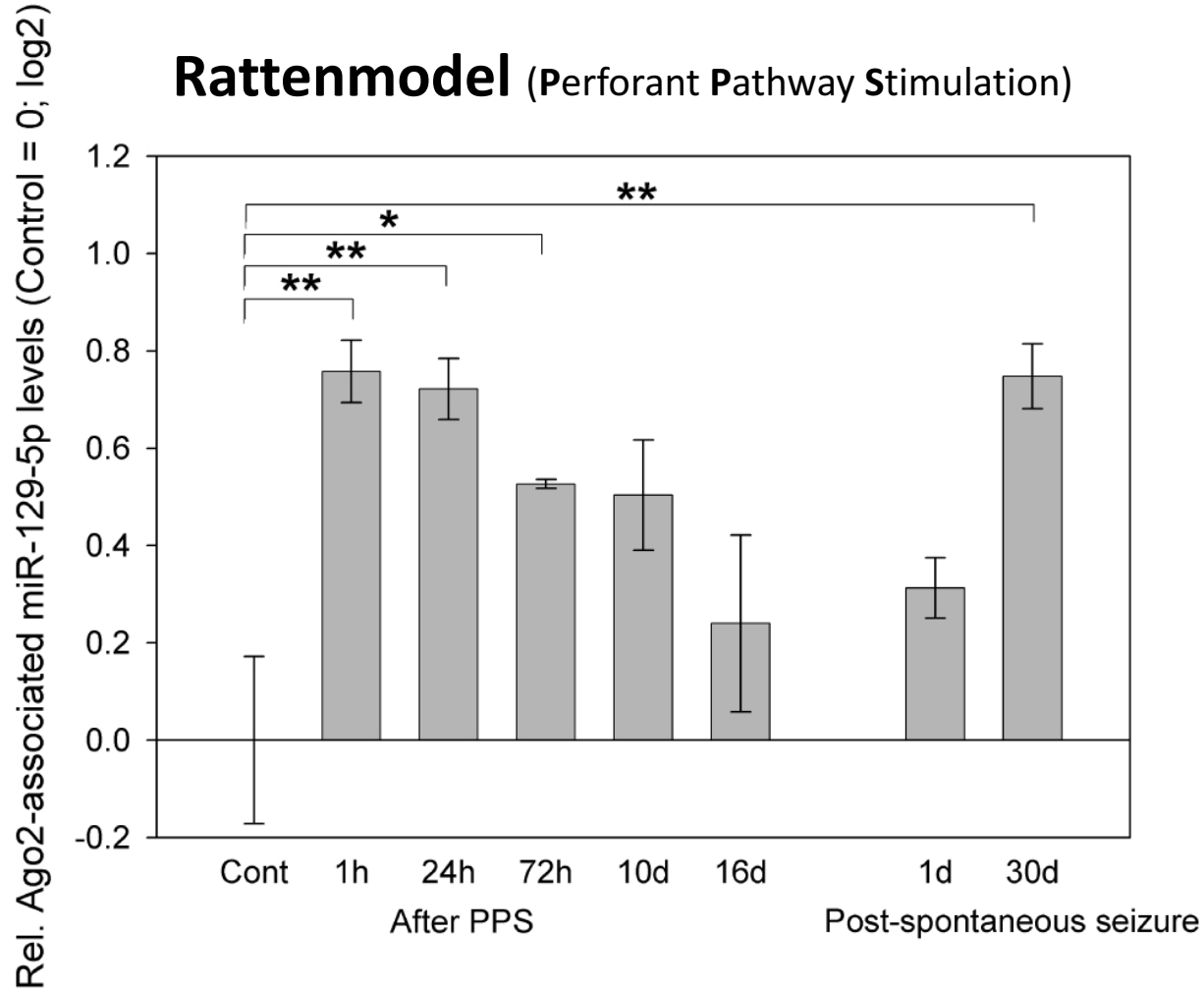
WT n=51 , KO n=53 . Mean \pm sem, *p<0.05

mikroRNA und Erkrankungen

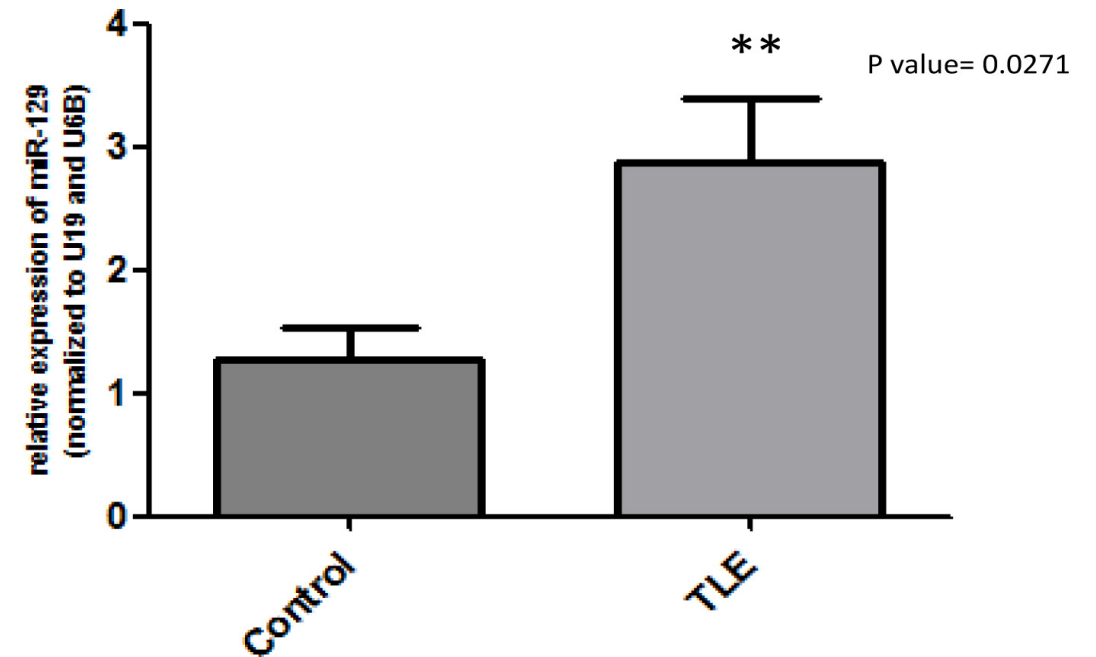


- Demenz
- Parkinson
- **Epilepsie**
- Multiple Sklerose
- Autismus
- Schizophrenie
- **Stress/Depression**
- ...

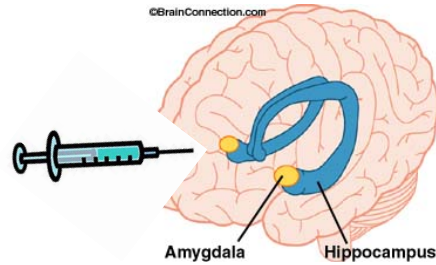
Regulation der miR-129 in der Epilepsie



Humane Temporallappen-Epilepsie Patienten

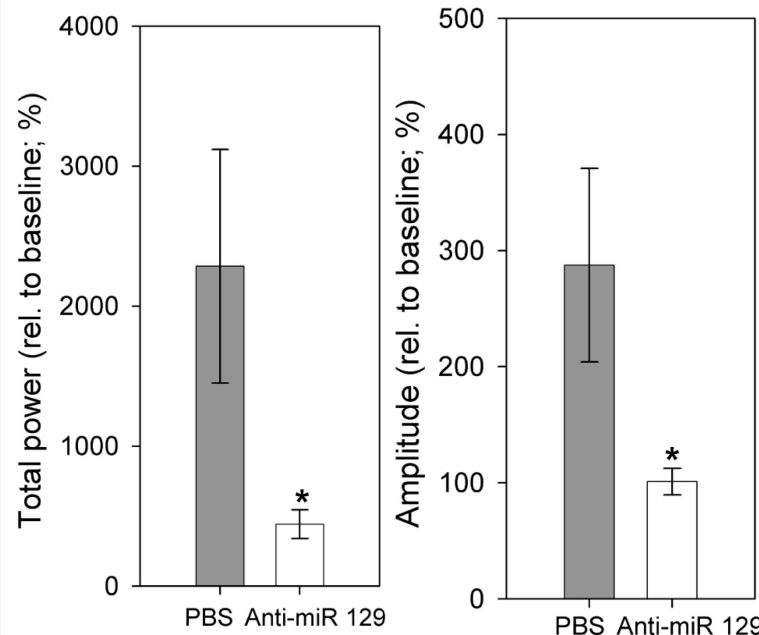


Hemmung von miR-129 unterdrückt epileptische Anfälle

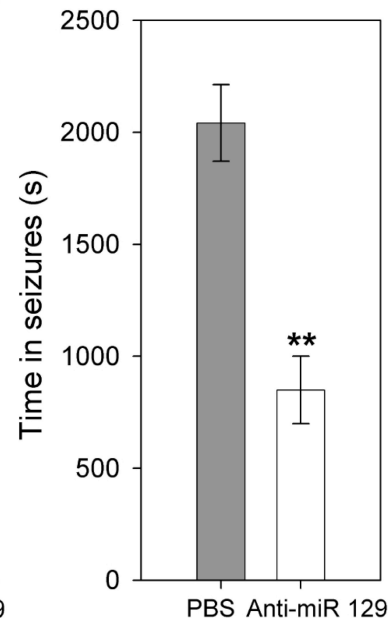


Anti-miR-129/control Injektion → 24 h → Intra-Amygdala Kainat-Injektion → 40 min → EEG Messungen

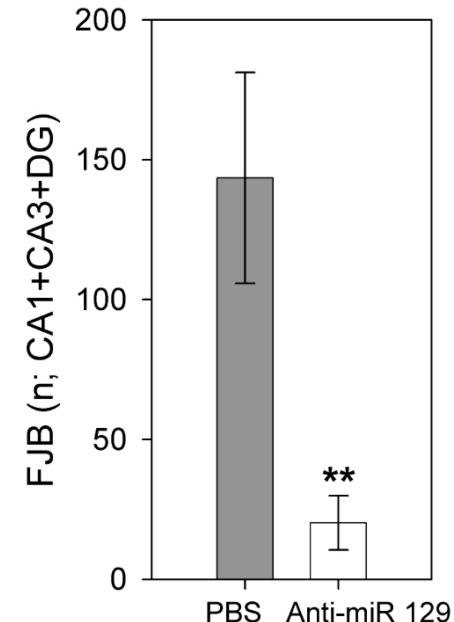
EEG Messungen



Anfälle



Zelltod



Zusammenfassung

- mikroRNA sind kleine **Erbgutschnipsel**, die die Übersetzung von mRNA in Proteine hemmen
- **Hunderte** von unterschiedlichen mikroRNAs werden in Nervenzellen gebildet
- Spezifische mikroRNA kontrollieren die **Bildung und Funktion von exzitatorischen Synapsen** im Hippokampus
- Hemmung von mikroRNAs im Tiermodell führt zu **veränderten kognitiven Leistungen und Verhaltensmustern**
- mikroRNAs sind bei **neurologischen Erkrankungen verändert** und stellen neue Zielstrukturen bei der **Therapie** und als **Biomarker** dar

Acknowledgments



Marek Rajman
Roberto Fiore
Martin Lackinger
Silvia Bicker
Federico Zampa
Reeta Daswani
Michael Soutschek
Helena Martins
Anna Antoniou
Sharof Khudayberdiev
Kerstin Weiss

Collaborators:
Wöhr/Schwarting
(Marburg)
Dieterich (Heidelberg)
Rosenow (Frankfurt)
Henshall (Dublin)
Kjems (Odense)
Plant (Marburg)

