

SensiTOR: Die Rolle des mTOR-Komplexes in Entwicklung und Funktion neurosensorischer Systeme

Förderphase

2016

Antragsstellende:

Prof. Dr. Hans Gerd Nothwang (Abteilung Neurogenetik, Universität Oldenburg), Prof. Dr. Kathrin Thedieck (Lab for metabolic signaling, Universität Groningen und Oldenburg), Prof. Dr. med. Sabine Aisenbrey (eh. Universitätsklinik für Ophthalmologie)

Zusammenfassung

Die Kinase mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) spielt eine zentrale Rolle für Zellmetabolismus und -funktion in nahezu allen Organen, einschließlich des Gehirns. mTOR liegt in zwei strukturell und funktional unterschiedlichen Multiproteinkomplexen vor, mTOR-Komplex 1 (mTORC1) und mTOR-Komplex 2 (mTORC2), die in ein komplexes Signalnetzwerk eingebettet sind. mTOR spielt eine Schlüsselrolle in der neuronalen Entwicklung. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind jedoch noch nicht bekannt. Aktuelle Daten deuten jedoch auf unterschiedliche Funktionen in verschiedenen neuronalen Subtypen hin. Für neurosensorische Systeme ist bis dato bekannt, dass mTOR eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des visuellen Systems spielt. Die Funktion von mTOR in auditorischen Neuronen hingegen ist bisher nicht bekannt.

Im Rahmen dieses Projekts untersuchten wir daher die Bedeutung von mTOR in der Entwicklung des auditorischen Hirnstamms. Der auditorische Hirnstamm bildet die erste Station der zentralen Hörbahn und besteht aus zahlreichen Neuronenpopulationen, die wesentliche Aufgaben der auditorischen Verarbeitung, wie z.B. die der Schalllokalisierung, übernehmen. Um neue Erkenntnisse zu molekularen Entwicklungsprozessen im Hirnstamm zu erlangen, haben wir für das vorliegende Projekt Mauslinien generiert, in denen die Funktion beider mTOR-Komplexe spezifisch im auditorischen Hirnstamm ausgeschaltet wurde. Morphometrische Analysen in diesen Tieren weisen auf eine essentielle Funktion aller vier Proteine für die Entwicklung auditorischer Hirnstammstrukturen hin. Ein Funktionsverlust von *Mtor* (Bestandteil beider Komplexe), *Raptor* (Bestandteil von mTORC1) oder *Rictor* (Bestandteil von mTORC2) führt zu einer deutlichen Reduktion der rostro-kaudalen Ausdehnung einzelner Kerngebiete im auditorischen Hirnstamm. Ein Funktionsverlust von *Tsc1* (negativer Regulator von mTORC1) hingegen resultiert in einer vergrößerten rostro-kaudalen Ausdehnung.

Unsere initialen Ergebnisse weisen auf unterschiedliche Auswirkungen der beiden Komplexe auf die Entwicklung des auditorischen Hirnstamms hin und bilden damit die Grundlage für weiterführende molekulare Analysen. Da Defizite bei der Verarbeitung sensorischer Informationen ein wiederkehrendes Merkmal humaner mTOR-bedingter Neuropathien sind, könnte ein umfassendes Verständnis von mTOR gesteuerten Entwicklungsprozessen auch zukünftige Wege für Diagnose und Behandlung menschlicher Erkrankungen eröffnen.