

Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /

Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines

**R-FP-S-2-0006-0006**

---

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-2-0006-0006	
Projekttitel / titre du projet	<i>Identifizierung von Substanzen, welche die Neurogenese beeinflussen, zur Anwendung bei neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen</i>	
Projektstand / état du projet	beendet	
Projektleiter_in / direction du projet	Dr. Ravi Jagasia	
Institut, Firma / institut, société	F.Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse 124 4070 Basel	
Projektbeginn / début du projet	September 2009	
Voraussichtliche Dauer / durée probable	48 Monate	
Ziele des Projekts / but du projet	Das primäre Ziel der geplanten Forschung ist Substanzen zu identifizieren, welche die endogene adulte Neurogenese beeinflussen. Begründung: i) Defizite hippocampaler Neurogenese wurden mit pathophysiologischen Prozessen bei Depression, Schizophrenie und Gedächtnisverlust in Zusammenhang gebracht; ii) mit der Etablierung von in vitro und in vivo Modellsystemen zur Bildung neuer funktioneller Nervenzellen im adulten Hippocampus können zelluläre und molekulare Mechanismen von regenerativen Prozessen erforscht werden, welche die Entwicklung neuer Medikamente für neurodegenerative Erkrankungen ermöglichen. Der vorgeschlagene Forschungsplan beinhaltet definierte Methoden zur Herstellung grosser Mengen neuronaler Zellen (NSC) aus humanen embryonalen Stammzellen. Die NSCs werden als reproduzierbare Quelle zur Untersuchung neurogener, neuroproliferativer und neuroprotektiver Eigenschaften der Roche Substanzbibliothek verwendet. Neue Signalwege sollen gefunden werden, welche endogene adulte Neurogenese stimulieren, um damit bisher unheilbare Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie z. B. Depression oder Alzheimer zu heilen.	
Verwendete hES Zelllinien /	SA167	BAG-hES-IMP-0030
Lignées de cellules utilisées	SA001	BAG-hES-IMP-0031



Projektergebnis / résultat du projet

Seit 2009 arbeiten wir im Rahmen dieses Projekts mit humanen embryonalen Stammzellen (hESCs). In Zusammenarbeit mit dem französischen Institut iSTEM differenzieren wir hESC in neurale Stammzellen (NSCs) und Neuronen aus den beiden Linien. Wir haben NSCs und Neuronen häufig verwendet und zwei High-Throughput-Screens durchgeführt, bei denen wir eine große Anzahl von Verbindungen (>50 000 cmpds) getestet haben, um Ansatzpunkte für Projekte zur Entdeckung von Molekülen zu finden, die die Fähigkeit zur Neuronalgenese erhöhen. Die Neurogenese-Projekt-Plattform mit menschlichen embryonalen Stammzellen bildete die Grundlage der Screening-Kaskade. Zu den derzeitigen Assays des biologischen Screenings gehören ein auf dem ATP-Gehalt basierender Rohzellzahl-Assay an NSCs mit einem Gegenscreening an mesenchymalen Stammzellen (hMSC) sowie zwei High-Content-Screening (HCS)-Assays zur zellulären Bildgebung. Durch High-Throughput- und High-Content-Screens wurden Verbindungen identifiziert, die in der Lage sind, die Neurogenese in Kulturen und Tiermodellen zu fördern. Die Optimierung der chemischen Zusammensetzung zeigte in mehreren Paradigmen positive Auswirkungen auf das Verhalten der Tiere. Darüber hinaus wurde bei der proteomischen Profilierung von NVZ Glypican 2 als potenzieller Biomarker für die Neurogenese identifiziert. Es ist in menschlicher zerebraler Rückenmarksflüssigkeit vorhanden, wird aber altersabhängig stark herunterreguliert.