



Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /
Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines
R-FP-S-2-0032-0000

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-2-0032-0000	
Projekttitle / titre du projet	<i>Untersuchung der Funktion des RNA bindenden Proteins SPEN in der menschlichen X Chromosomen Inaktivierung (The role of SPEN in X chromosome inactivation)</i>	
Projektstand / état du projet	beendet	
Projektleiter_in / direction du projet	Herr Professor Anton Wutz	
Institut, Firma / institut, société	ETH Zürich Otto-Stern-Weg 7 8093 Zürich	
Projektbeginn / début du projet	August 2022	
Voraussichtliche Dauer / durée probable	36 Monate	
Ziele des Projekts / but du projet	Das Ziel des Forschungsprojektes ist die Funktion des Repressors SPEN während der X-Chromosomeninaktivierung in humanen embryonalen Stammzellen (hESC) zu analysieren. Unsere bisherigen Ergebnisse in Mausstammzellen zeigen, dass SPEN in frühen Stadien der X-Chromosomeninaktivierung eine bedeutende Rolle spielt. Neben der Charakterisierung der Funktion von SPEN in Mauszelliinien soll auch die Bedeutung während der humanen X-Chromosomeninaktivierung (XCI) studiert werden. Der Mechanismus der XCI zeigt einige Unterschiede zwischen murinen und menschlichen Zellen. Vergleiche zwischen der Funktion von SPEN in Maus- und humanen Stammzellen basierend auf genetischen Unterschieden können wertvolle Hinweise zur humanen XCI geben. Ergebnisse unserer Studie haben hohe Relevanz zum Verständnis von X-chromosomal Erkrankungen und das Potential neue Möglichkeiten zur Therapie aufzuzeigen. hESCs sind eine Modelsystem für die frühe humane Entwicklung. Dabei sind hESCs in ihrem naiven Differenzierungszustand humanen Epiblastengewebe sehr ähnlich, wo XCI noch nicht etabliert ist. Dadurch kann der gesamte Prozess der X-Chromosomeninaktivierung inklusive der Initiationsphase studiert werden.	
Verwendete hES Zelllinien / Lignées de cellules utilisées	H1 (WA01) H9 (WA09) WIBR3 Shef6.1 WIBR1	BAG-hES-IMP-0001 BAG-hES-IMP-0016 BAG-hES-IMP-0051 BAG-hES-IMP-0060 BAG-hES-IMP-0093



WIBR2	BAG-hES-IMP-0094
Shef4	BAG-hES-IMP-0095

Projektergebnis / résultat du projet

Zum Studium der X-Chromosomen-Inaktivierung wurden humane embryonale Stammzelllinien in speziellen Nährmedien kultiviert, die es ermöglichen einen Entwicklungszustand ähnlich dem frühen Epiblasten anzunähern. Die Expression von XIST sowie von Pluripotenzmarkergenen wurde verifiziert, und Evidenz für eine erwartete Reaktivierung des inaktiven X-Chromosoms in embryonalen Stammzellen, die aus weiblichen humanen Blastozysten abgeleitet worden waren, gefunden. Dabei wurden relevante Zellkulturtechniken etabliert und wertvolle Erfahrungen gewonnen. Mittels der neuen Methodik konnte der Einfluss der Expression des SPEN Gens, das als Kandidat eines wichtigen Regulators bei der X-Chromosomen-Inaktivierung gilt, studiert werden. Es zeigte sich, dass die SPEN Expression einen Einfluss auf die Expression von XIST ausübt. Die erhöhte SPEN und XIST Expression führte aber nicht zur X-chromosomal Genrepression, die als Indiz für den Beginn der X-Inaktivierung gewertet werden kann. Daraus kann geschlossen werden, dass andere Faktoren als SPEN notwendig sind, um die X-Chromosomen-Inaktivierung im späten Epiblastenstadium beim Menschen einzuleiten.