

Career Development Award

Projekt

«Dissecting phagocytosis-deficient microglia in Alzheimer's and Prion diseases via genome-wide CRISPR screens»

(Analyse Phagozytose-defiziente Mikroglia bei Alzheimer- und Prionenkrankheiten durch genomweite CRISPR-Screens)

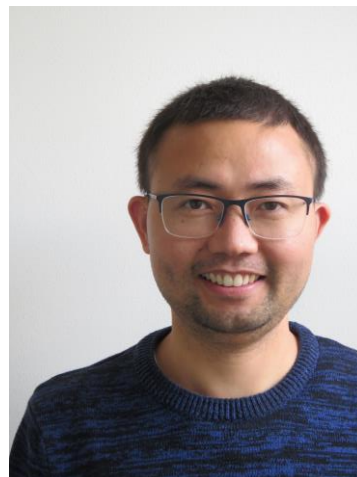
Bewilligter Betrag CHF 200'000

Projektbeginn 1.2.2022

Projektdauer 24 Monate

Antragssteller

Dr. Jiang-An Yin
Institut für Neuropathologie
Universität Zürich / Universitätsspital Zürich



Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Rolle von Mikroglia bei neurodegenerativen Erkrankungen

Mikroglia sind Immunzellen im Gehirn. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Beseitigung von Proteinaggregaten, die als Haupttreiber neurodegenerativer Erkrankungen (NDs) gelten. Der Verlust dieser so genannten Phagozytosefähigkeit von Mikroglia wurde bei Patienten mit NDs beschrieben. Allerdings werden die Faktoren, die zur Beeinträchtigung der Phagozytoseaktivität führen, noch nicht ausreichend gut verstanden. Zudem ist die Rolle der Phagozytose-defizienten Mikroglia bei der Neurodegeneration kaum untersucht.

Im vorliegenden Projekt werden die Forscher ihre neu generierten CRISPR-Bibliotheken für genomweite Screenings einsetzen, um die beschriebenen Fragen zu beantworten. Sie werden zunächst die verminderte phagozytotische Aktivität menschlicher Mikroglia durch Aß-Behandlung erzeugen. Anschliessend werden sie genomweit gepoolte CRISPR-Aktivierung und Knockout-Screenings durchführen, um Modifikatoren zu identifizieren, welche die phagozytotische Aktivität der Mikroglia wiederherstellen.

Um die Rolle von Phagozytose-defizienten Mikroglia bei der Neurodegeneration zu beurteilen, werden sie mit ihren CRISPR-Bibliotheken die Phagozytosefähigkeit von Mikroglia sowie mikrogliale Gene selektiv stören, um deren Rolle bei der Entstehung von NDs zu untersuchen.