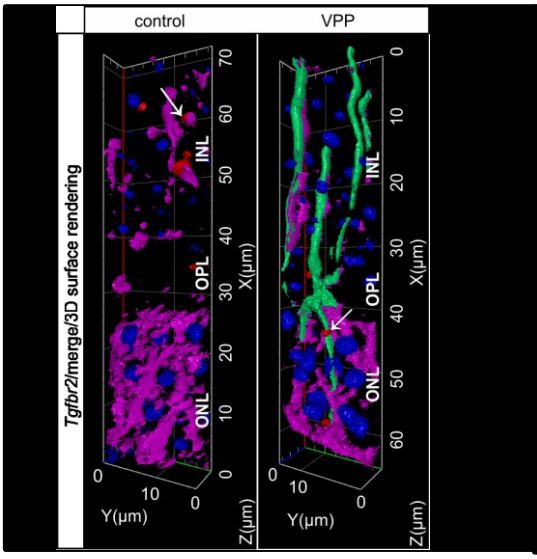


Deficiency in Retinal TGFβ Signaling Aggravates Neurodegeneration by Modulating Pro-Apoptotic and MAPKinase Pathways

Christina B. Bielmeier, Sabrina I. Schmitt, Nikolai Kleefeldt, Stefaniya K. Boneva, Anja Schlecht, Mario Vallon, Ernst R. Tamm, Jost Hillenkamp, Süleyman Ergün, Andreas Neueder and Barbara M. Braunger

Int J Mol Sci.
doi: 10.3390/ijms23073443.

Februar 2022

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Julius-Maximilians Universität Würzburg

Deficiency in Retinal TGFβ Signaling Aggravates Neurodegeneration by Modulating Pro-Apoptotic and MAPKinase Pathways

Editiert von Barbara M. Braunger

Hintergrund

Der transforming growth factor β (TGFβ) Signalweg hat vielfältige Funktionen wie die Regulierung von Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Apoptose. Außerdem gibt es zunehmend Hinweise, dass dieser auch neuroprotektiv wirkt. So zeigten wir kürzlich, dass der TGFβ-Rezeptor Typ 2 (Tgfbr2) in retinalen Neuronen und Müllerzellen bei genetisch induzierter Netzhautdegeneration hochreguliert wird (Bielmeier et al., 2021 und Titelabbildung oben). In der hier vorliegenden Studie untersuchten wir, ob diese beobachtete Hochregulation dem Schutz der retinalen Neuronen dient.

Zu diesem Zweck generierten und analysierten wir Mäuse mit einer zelltypspezifischen Deletion des Tgfbr2 in retinalen Neuronen und Müllerzellen (Tgfbr2$^{\Delta OC}$) und kreuzten zusätzlich ein Modell der genetisch-induzierten Photorezeptordegeneration (VPP Mausmodell) ein, um zu überprüfen, ob die zusätzliche Deletion des TGFβ Signalwegs in retinalen Neuronen und Müllerzellen den Effekt der Photorezeptordegenereration beeinflusst. Dazu untersuchten wir die retinale Morphologie, das Ausmaß der Photorezeptordegeneration, sowie mittels RNA Sequenzierung (RNAseq) das retinale Transkriptom.

Ergebnisse

Die Deletion des TGFβ Signalwegs in retinalen Neuronen und Müllerzellen (Tgfbr2$^{\Delta OC}$), ohne zusätzliche Photorezeptordegeneration zeigte im Vergleich zu wildtypischen Tieren (control) keine offensichtlichen Veränderungen der retinalen Morphologie und nur marginale Änderungen des retinalen Transkriptoms (22 dysregulierte Gene von insgesamt 30.796 identifizierten Genen in der Retina, Abb 1).

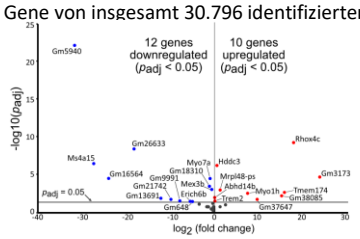
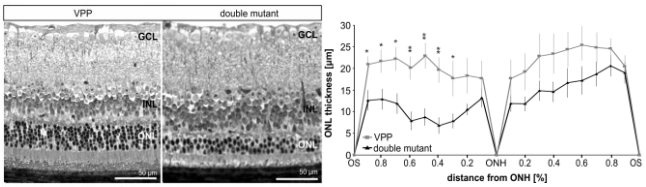


Abb 1: RNAseq-Analyse der TGFβ Effekte in der adulten, gesunden Netzhaut. (Benjamini-Hochberg-bereinigte p-Werte; padj).

Photorezeptordegeneration in doppelt mutanten Mäusen (Tgfbr2$^{\Delta OC}$; VPP) eine signifikant verstärkte Neurodegeneration im Vergleich zu VPP-positiven (VPP), aber TGFβ signaling kompetenten Geschwistertieren (Abb 2 oben).



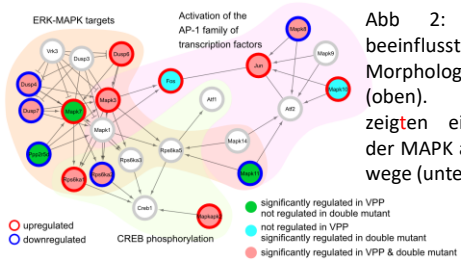


Abb 2: TGFβ Signaling beeinflusst Zelltod und Morphologie in VPP-Retinae (oben). Netzwerkanalysen zeigten eine Dysregulation der MAPK assoziierten Signalwege (unten).

RNAseq Daten zeigten in den nachgeschalteten Gen-Ontologie und Netzwerkanalysen, unter anderem eine Dysregulation pro-apoptotischer Gene z.B. der Aktivatorprotein 1 (AP-1) Familie (Abb 2 unten), sowie eine Dysregulation mehrerer MAPK assoziierter Signalwege.

Wir schlussfolgern daher, dass im Rahmen einer Neurodegeneration eine zusätzliche Deletion des TGFβ Signalwegs die molekulare Balance in der Retina verändert, indem die Expression pro-apoptotischer Faktoren und die Regulation MAPK assoziierter Signalwege hin zu einer pro-apoptotischen Wirkung überwiegen.

Titelabbildung: 3D-Rekonstruktion (*Tgfbr2*/merge/3D surface rendering) einer in-situ-Hybridisierung für *Tgfbr2* (rot, Pfeil) und GFAP (glial fibrillary acidic protein, grün)/GS (glutamine synthethase, pink) Immunfluoreszenz-Co-Färbung in den Netzhäuten von control und VPP Mäusen. Zellkerne wurden mit DAPI angefärbt (blau). Der Pfeil in der Abbildung der VPP Retina zeigt auf ein *Tgfbr2* Signal in einer GFAP-positiven Müllerzelle. Abbildung modifiziert nach Bielmeier et al 2021.

Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie
Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Barbara M. Braunger
Julius-Maximilians Universität Würzburg
Barbara.Braunger@uni-wuerzburg.de

iche, VPP-induzierte