



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 19025 – Конкурсна сесия 2019:

„Астроцитна хетерогенност и експресия на транскрипционен фактор ZBTB20 в глиални субпопулации на човешки теленцефалон“

Ръководител: Доц. д-р Ирина Иванова Стоянова - ван дер Лаан, дм

Михайлова ВД, Генов ПИ, Тончев АБ, Жекова ВГ, Буковинов ДД, Ангелов ИА, Стоянова ИИ

Астроцитите са мозъчни глиални клетки, които изпълняват разнообразни функции в ЦНС: регулират кръвотока в мозъчните съдове, метаболитно активни са, участват в невротрансмисията и в процеса на неврогенеза. Съществуват два основни морфологични типа астроцити: фиброзни – в бялото мозъчно вещество и протоплазмени – в сивото мозъчно вещество. Маркер за идентифицирането на астроцитите в централната нервна система е GFAP (глиален фибрилерен кисел протеин). По-голямата част от данните, с които разполагаме относно морфологичните субтипове астроцити са получени от експериментални проучвания върху гризачи. Малък брой изследвания са проведени върху човешка мозъчна тъкан и те доказват морфологични специфики на астроцитите, които не се наблюдават при експериментални животни. Например, проучване върху експресията на CD44 (мембранен протеин и екстрацелуларен матриксен рецептор) класифицира астроцитите в два основни субтипа: CD44⁺ с дълги израстъци и CD44⁺ без дълги израстъци. Последните според своята морфология и имунохистохимичен фенотип притежават характеристиките както на протоплазмените, така и на фиброзните астроцити, което подсказва наличие на хетерогенност в астроцитната популация при човека.

В настоящия проект ние планираме да изследваме експресията на ZBTB20 в човешки мозък, транскрипционен фактор, който при възрастни индивиди нормално обикновено се позитивира в пирамидални хипокампадни неврони. Съществуват обаче и данни за експресията му и в глиални клетки на крайномозъчната кора при гризачи. Задачата ни е да изследваме тази експресия при хора и да проверим дали има наличие на различни от вече установените субтипове астроцити (експресиращи или не-експресиращи ZBTB20). За целта ще използваме мозъчни тъкани от аутопсии на починали пациенти селектирани според изискванията на експеримента. Получените след оцветявания посредством имунофлуоресценция образи ще бъдат количествено и качествено анализирани и подложени на допълнителна статистическа обработка. С това изследване се надяваме да допринесем за разкриването на нова глиална субпопулация в човешкия мозък.

Ключови думи: Човешки теленцефалон, астроцити, хетерогенност, ZBTB20

Постигнати резултати:

Транскрипционният фактор ZBTB20 се експресира в невронни прогениторни клетки по време на ембрионалното развитие на мозъка на мишката, където играе роля в преминаването от неврогенеза към глиогенеза. Въпреки това, в мозъка на възрастни гризачи се наблюдава различна експресия на Zbtb20 – само хипокампаалните пирамидални неврони са позитивни, докато в кората Zbtb20 експресията е ограничена в глиалните клетки. В мозъка на възрастен човек ZBTB20 е изследван само в хипокампуса и е открит в пирамидалните неврони. Експресията на ZBTB20 в мозъчната кора на възрастни хора все още не е проучена. Затова ние изследвахме експресията на ZBTB20 в човешки мозъци от аутопсии на пациенти без предшестващи неврологични заболявания. Зона на интерес бе моторната крайномозъчна кора. Пробите бяха двойнооцветени чрез имунохистохимични методи за откриване на транскрипционния фактор ZBTB20 в комбинация с глиален фибрилераен кисел протеин (GFAP), маркер за астроцити; с маркера за неврони Neuronal nuclei (NeuN); с ендотелния маркер CD34; с йонизирана калций-свързваща адаптерна молекула 1 (IBA1), маркер за микроглия и със свързаната със SRY-related HMG-box 10 (SOX10), маркер за олигодендроцити. Получените имунофлуоресцентни изображения бяха анализирани качествено и количествено. Експресия на ZBTB20 не се откри нито в кортикалните неврони, нито в микроглиалните клетки. Силна експресия на транскрипционния фактор се наблюдава в астроцити, разположени предимно в молекулярния слой. В по-дълбоките слоеве, както и в бялото мозъчно вещество, ограничен брой астроцити също бяха ZBTB20 положителни. Експресията на ZBTB20 също присъства в някои от периваскуларните астроцити. Открихме още ZBTB20 положителни олигодендроцити, локализирани главно около неврони в мозъчната кора, но ко-експресия на ZBTB20 и SOX10 бе наблюдавана и в глиалните клетки на бялото вещество. Тези резултати ни дават основание да предполагаваме наличие на хетерогенност в кортикалната глиална популация по отношение експресията на ZBTB20. Освен това, получените данни водят до заключението, че при човека ZBTB20 играе роля не само в неврогенезата, но и в глиогенезата.