

Projektets titel: Avkodning av molekylära och cellulära mekanismer med minskad penetrering i frontotemporal demens (FTD) med användning av encells genomik och stamcellsteknik

Sammanfattning:

Identifiering av genetiska och molekylära modifierare av FTD kommer att generera mekanistiska och terapeutiska insikter. De genetiska fenomenen "reducerad penetrering" i opåverkade mutationsbärare ger ett sällsynt tillfälle att utfråga sjukdomsmodifierare. Vi kommer att samla encells genomik och stamcellerbiologi för att fördjupa vår förståelse för FTD-modifierare på mobilnivån. Vi förutser att samtidig kartläggning (multiplexering) av transkriptom- och histon-märken inom enstaka kärnor hjälper oss att förstå de orsaksmässiga mekanismerna för det observerade fenomenet "reducerad penetrering". Mänskliga hjärnor och fibroblaster från en familj med FTD, orsakad av en GRN-mutation som uppvisar reducerad penetrering, kommer att användas i enkla hjärnkärnor-multiplexeringsexperiment komplementerade med RNA-sekvensen av direkt-inducerade neuroner (iNs). Dessutom kommer iPSCs differentieras till neuroner och microglia för enkelcells-RNA-seq. Denna objektiva och utforskande analys av enstaka celler av olika celltyper från samma givare kommer att generera specifika kärnregulatoriska nätverk och dysreglerade vägar av celltyp, vilket avslöjar möjliga modifierare av FTD. Detta översättningsförslag kommer att kombinera olika sakkunskaper och verktyg för att uppnå målet att hitta sjukdomsmodifierare i FTD, att utvecklas till biomarkörer eller nya läkemedelsmål.