

Role of small RHO GTPASES CDC42 and RAC1 in adult hippocampal neurogenesis

Doctoral Thesis

Author(s):

Vadodaria, Krishna C.

Publication date:

2012

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007555017>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 20517

**ROLE OF SMALL RHO GTPASES CDC42 AND RAC1 IN ADULT
HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

KRISHNA C. VADODARIA

M.Sc., Tata Institute of Fundamental Research, Mumbai

28.04.1984

Citizen of India

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Sebastian Jessberger

Prof. Dr. Ueli Suter

Prof. Dr. Jean-Marc Fritschy

Dr. Uwe Konietzko

2012

ABSTRACT

Adult-neurogenesis has now been identified as a continuing source of cellular plasticity in the adult brain. Newborn neurons are known to contribute to the distinct functions in the areas where they become integrated, namely, the olfactory bulb and the dentate gyrus of the hippocampal formation. Adult-born hippocampal neurons have been particularly implicated in the cognition and emotion-related functions of the hippocampus. Although different stimuli, both positive and negative, as well as disease-pathologies modulate adult-neurogenesis, the molecular mechanisms underlying the physiological generation, maturation, and integration of new granule cells remain poorly understood.

Small Rho GTPases, such as Cdc42 and Rac1, have been previously implicated in neural stem/progenitor cell (NSPC) proliferation and neuronal maturation during embryonic development. I explored the functions of Cdc42 and Rac1 in different stages of adult-hippocampal neurogenesis. In vitro, using pharmacological inhibition, dominant negative forms, and Cre recombinase-induced genetic deletion, I found that Cdc42 and Rac1 play important roles in NSPC proliferation and morphological maturation. In contrast, Cdc42 and Rac1 are dispensable for neuronal fate determination. In vivo, using retroviral expression of dominant negative and constitutively active forms, retrovirus-based deletion, and conditional knockouts of Cdc42 and Rac1 in the NSPC pool, I uncovered temporally distinct functions for Cdc42 and Rac1 in the course of adult hippocampal neurogenesis: Cdc42 is critical for NSPC proliferation, initial dendritic development, and dendritic spine maturation. In contrast, Rac1 is dispensable for early steps of neuronal development but is important for late steps of dendritic growth and spine maturation. Taken together, these results establish previously unknown cell-autonomous and stage-specific functions for the small Rho GTPases Cdc42 and Rac1 in the course of adult hippocampal neurogenesis.

Zusammenfassung

Ein Bestandteil der zellulären Plastizität des Gehirnes ist die adulte Neurogenese. Neugeborene Nervenzellen tragen zu den spezifischen Funktionen der Riechkolben und des Gyrus dentatus des Hippocampus bei, in die sie integriert werden. Neugeborene Nervenzellen im erwachsenen Gehirn werden in besonderer Weise mit den kognitiven und emotionsbezogenen Funktionen des Hippocampus in Verbindung gebracht.

Es wurden sowohl verstärkende als auch vermindernde Einflüsse und auch pathologische Zustände als Regulatoren der adulten Neurogenese identifiziert; die genauen Mechanismen, wie neue Nervenzellen erzeugt werden und wie sie reifen und sich in das bestehende Netzwerk integrieren, sind jedoch noch weitgehend unbekannt.

Kleine Rho GTPasen wie Cdc42 und Rac1 sind bereits als Regulatoren der neuralen Stamm/Vorläuferzellproliferation (NSPCs) und neuronalen Reifung während der Embryogenese bekannt.

Ich habe die Funktionen von Cdc42 und Rac1 in verschiedenen Stadien der adulten Neurogenese untersucht.

In vitro konnte ich durch pharmakologische Inhibition, dominant negative Proteine und Cre Recombinase induzierte genetische Deletion die Rolle von Cdc42 und Rac1 in der Teilungsaktivität von NSPCs und der morphologischen Reifung von Nervenzellen beschreiben.

Cdc42 und Rac1 sind hingegen nicht wichtig für das Differenzierungspotenzial von adulten neural Stammzellen.

In vivo habe ich retrovirale Expression von dominant negativen und konstitutiv aktiven Formen sowie konditionelle Knockouts von Cdc42 und Rac1 in NSPCs verwendet und zeitlich bestimmte Funktionen von Cdc42 und Rac1 in der adulten Neurogenese im Hippocampus bestimmen können: Ich habe herausgefunden, dass Cdc42 wichtig ist für NPSC Proliferation, Entwicklung des Dendriten und die Ausreifung von Dornfortsätzen. Im Gegensatz dazu kann Rac1 für die frühe Entwicklung der Nervenzelle fehlen, ist aber wichtig für die späten Schritte des Dendritenwachstums und die Reifung der Dornfortsätze.

Zusammenfassend zeigen meine Ergebnisse bisher unbekannte zellautonome und stadienspezifische Funktionen der kleinen Rho GTPasen Cdc42 und Rac1 im Verlauf der adulten Neurogenese des Hippocampus.