

GANS

Glial-endothelial Axis of the Peripheral Nervous System

Programm / Ausschreibung	FORPA, Dissertaionen 2024, Industrienae Dissertationen 2026	Status	laufend
Projektstart	01.09.2026	Projektende	31.08.2029
Zeitraum	2026 - 2029	Projektlaufzeit	36 Monate
Keywords	Lymphatic System, Peripheral Nerve System, Nerve Injury, Therapeutic Target Identification		

Projektbeschreibung

Periphere Nervenverletzungen stellen weiterhin eine große Herausforderung in der rekonstruktiven Medizin dar. Sie führen zu langwierigen Belastungen für Betroffene und verursachen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem und den Arbeitsmarkt. Trotz bedeutender Fortschritte in der Mikrochirurgie in den letzten 50 Jahren gelten die Möglichkeiten zur weiteren Innovation als ausgeschöpft. Medikamentöse Ansätze zur Förderung der Nervenregeneration stehen nicht zur Verfügung, was den Bedarf an neuen Therapien unterstreicht. Das endoneurale periphere Nervensystem gilt als alymphatisch. Unsere Vorversuche zeigen jedoch das Auftreten von endoneuralen lymphatischen Gefäßen zu späten Zeitpunkten nach Rekonstruktion von segmentalen Nervendefekten. In diesem Projekt untersuchen wir die Interaktion des lymphatischen Systems mit dem peripheren Nervensystem. Wir nehmen an, dass Lymphangiogenese und die damit verbundene Reduktion von Ödemen sowie die Infiltration von Immunzellen zur Entfernung von Myelin- und Axonresten einen bislang unzureichend erforschten Aspekt der Nervenregeneration darstellt. Ob und zu welchen Zeitpunkten das lymphatische System für Nervenregeneration unterstützt werden kann soll mithilfe relevanter in vivo Modelle für segmentalen Nervenverlust und anschließende Rekonstruktion untersucht werden. Hier werden das Auftreten und die räumliche Verteilung der Lymphangiogenese im Zusammenhang mit der Nervenregeneration analysiert. Zudem untersuchen wir die zuvor beobachteten anti-lymphatischen Eigenschaften von Schwann-Zellen und identifizieren potenzielle modulatorische Ziele der Lymphangiogenese. Diese werden anschließend im in vivo Nervendefektmodell auf therapeutische Funktion hin überprüft. Weiters werden sie in einem humanisierten in vitro Modell getestet um die Translatierbarkeit unserer Ergebnisse zu gewährleisten. Wir erwarten detaillierte Einblicke in die Prozesse der Nervenregeneration und möchten den pro-apoptischen Phänotyp von Schwann-Zellen besser verstehen. Die Ergebnisse dieses Projekts können neue Therapieoptionen für verschiedene Nervenschäden eröffnen und auch bei Erkrankungen des lymphatischen Systems Anwendung finden. Das Projekt beleuchtet das bislang wenig erforschte Zusammenspiel zweier Systeme, die bisher als voneinander unabhängig galten.

Abstract

Peripheral nerve injuries remain a major challenge in reconstructive medicine. They impose prolonged burdens on affected individuals and generate substantial costs for healthcare systems and the labor market. Despite significant advances in

microsurgery over the past 50 years, the potential for further innovation in this field is considered to be largely exhausted. Pharmacological approaches to promote nerve regeneration are not currently available, underscoring the need for novel therapeutic strategies.

The endoneurial peripheral nervous system has traditionally been regarded as alymphatic. However, our preliminary data demonstrate the emergence of endoneurial lymphatic vessels at later time points following reconstruction of segmental nerve defects. In this project, we investigate the interaction between the lymphatic system and the peripheral nervous system. We hypothesize that lymphangiogenesis—along with the associated reduction of edema and the infiltration of immune cells for the clearance of myelin and axonal debris—represents a previously underexplored aspect of nerve regeneration.

Using relevant in vivo models of segmental nerve damage and subsequent reconstruction, we will examine whether and at which time points the lymphatic system can be therapeutically supported to enhance nerve regeneration. We will analyze the occurrence and spatial distribution of lymphangiogenesis in relation to nerve regeneration. In addition, we will investigate the previously observed antilymphatic properties of Schwann cells and identify potential modulatory targets of lymphangiogenesis. These targets will subsequently be evaluated for therapeutic efficacy in vivo using nerve defect models. Furthermore, they will be tested in a humanized in vitro model to ensure the translational relevance of our findings. We anticipate that this project will provide detailed insights into the processes underlying nerve regeneration and improve our understanding of the pro-apoptotic phenotype of Schwann cells. The results may open new therapeutic avenues for a variety of nerve injuries and could also have implications for diseases of the lymphatic system. Overall, this project sheds light on the interplay between two systems that have previously been considered independent.

Projektpartner

- Ludwig Boltzmann Gesellschaft - Österreichische Vereinigung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung