

Role of astrocytic mitochondrial remodeling during brain insults



Doctoral thesis

for

the award of the doctoral degree

of the Faculty of Mathematics and Natural Sciences

of the University of Cologne

submitted by

Abdulla Walid Chihab

From Palestine

Cologne, 2026

I. Abstract

Astrocytes undergo profound morphological and metabolic remodeling in response to central nervous system (CNS) injury and disease, accompanied by context-dependent alterations in mitochondrial network architecture. This thesis investigates the relevance of astrocytic mitochondrial dynamics in two injury models: mechanical acute cortical stab-wound (SW) and brain allografts of highly metastasizing small-cell lung cancer (SCLC). In the SW injury model, we used an inducible, astrocyte-specific Drp1 knockout mouse, to demonstrate that mitochondrial fission is a vital, protective adaptation required to manage acute oxidative stress in the highly inflammatory lesion core region. Ablation of Drp1 caused core-specific, pathological mitochondrial swelling, severe oxidative stress, and impaired astrocyte-mediated neovascularization. These deficits were rescued by targeted astrocytic ectopic expression of mitochondrial reactive oxygen species (ROS) buffers (AOX or mCAT). Conversely, artificially elevating mitochondrial ROS in control astrocytes triggered fission in astrocytes occupying the penumbra of the TBI lesion, which normally retain an elongated mitochondrial network, confirming ROS as an upstream driver of this adaptive response. In the context of SCLC metastasis, correlative light and electron microscopy (CLEM) revealed that reactive astrocytes infiltrating the allografts intimately encapsulate tumor cells with processes packed with large, fused mitochondria in the vicinity of functional neuron-to-cancer synapses, which play a crucial role in driving tumor proliferation. Collectively, this work establishes that the structural and metabolic plasticity of the astrocytic mitochondrial network is a central determinant of astrocyte function, and bear key implications for how the brain tissue responds to CNS pathologies.

II. Zusammenfassung

Astrozyten durchlaufen als Reaktion auf Verletzungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) tiefgreifende morphologische und metabolische Umstrukturierungen, die mit kontextabhängigen Veränderungen der Architektur des mitochondrialen Netzwerks einhergehen. Diese Arbeit untersucht die Bedeutung der mitochondrialen Dynamik von Astrozyten in zwei Verletzungsmodellen: einer mechanisch induzierten akuten kortikalen Stichverletzung (Stab-Wound, SW) und Hirnallotransplantaten eines hoch metastasierenden kleinzelligen Lungenkarzinoms (small-cell lung cancer, SCLC).

Im SW-Verletzungsmodell verwendeten wir ein induzierbares, astrozytenspezifisches Drp1-Knockout-Mausmodell, um zu zeigen, dass die mitochondriale Spaltung eine essentielle, protektive Anpassung darstellt, die für die Bewältigung von akutem oxidativem Stress im stark entzündlichen Bereich des Läsionskerns erforderlich ist. Die Ausschaltung von Drp1 führte im Läsionskern zu pathologischer mitochondrialer Schwellung, ausgeprägtem oxidativem Stress und einer beeinträchtigten, durch Astrozyten vermittelten Neovaskularisierung. Diese Defizite konnten durch die gezielte ektopische Expression mitochondrialer Puffer für reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in Astrozyten (AOX oder mCAT) behoben werden.

Umgekehrt löste eine künstliche Erhöhung mitochondrialer ROS in Kontrollastrozyten eine Spaltung in Astrozyten aus, die die Penumbra der TBI-Läsion besiedeln und normalerweise ein elongiertes mitochondriales Netzwerk aufweisen. Dies bestätigt ROS als einen vorgeschalteten Auslöser dieser adaptiven Reaktion. Im Kontext der SCLC-Metastasierung zeigte die korrelative Licht- und Elektronenmikroskopie (CLEM), dass reaktive Astrozyten, die in die Allotransplantate infiltrieren, Tumorzellen eng mit Fortsätzen umhüllen. Diese sind in der Nähe funktioneller Neuron-zu-Krebszell-Synapsen, die eine entscheidende Rolle bei der Förderung der Tumorphiliferation spielen, mit großen, fusionierten Mitochondrien gefüllt.

Zusammengenommen belegt diese Arbeit, dass die strukturelle und metabolische Plastizität des astrozytären mitochondrialen Netzwerks eine zentrale Determinante der Astrozytenfunktion ist und wesentliche Implikationen dafür hat, wie Hirngewebe auf Pathologien des ZNS reagiert.