

## Projektbeschreibung Else Kröner Promotionskolleg Schritt 2026

Untersuchung der Aktivierung retrotransposabler Elemente in FUS-ALS-Motoneuronen

### Einrichtung:

Sektion für Translationale Neurodegeneration „Albrecht Kossel“, Klinik und Poliklinik für Neurologie

### Verantwortliche/r Wissenschaftler/in:

Prof. Dr. med. Dr. rer. med. Andreas Hermann

Anže Karlek, MSc

Department of Neurology, Translational Neurodegeneration Section "Albrecht Kossel"

Gehlsheimer Straße 20

18147 Rostock

Tel: +49 (0)381 494-9541

andreas.hermann@med.uni-rostock.de

### Rationale des Projektes:

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch zum Tode führende neurodegenerative Erkrankung, die durch einen fortschreitenden Verlust von Motoneuronen gekennzeichnet ist. Mutationen im RNA-bindenden Protein FUS sind für etwa 4 % der familiären ALS-Fälle verantwortlich und gehen mit einem frühen Krankheitsbeginn und einem raschen Krankheitsverlauf einher. Ein zentrales pathologisches Merkmal der FUS-ALS ist die zytoplasmatische Fehlverteilung des FUS-Proteins, was zu einem Funktionsverlust im Zellkern – einschließlich einer beeinträchtigten DNA-Schadensreparatur – und zu einer Funktionsverstärkung im Zytoplasma durch die Bildung von abnormen FUS-haltigen Kondensaten führt.

Long interspersed nuclear element-1 (LINE1 oder L1)-Retrotransposons machen etwa 17 % des menschlichen Genoms aus und werden in somatischen Zellen normalerweise durch Heterochromatinbildung und RNA-Überwachungsmechanismen stillgelegt. Wenn die Stilllegung versagt, reichern sich LINE1-RNA und das ORF1p-Protein an und erzeugen zytoplasmatische DNA-Zwischenprodukte, die eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems und DNA-Doppelstrangbrüche auslösen – Kennzeichen der (FUS-ALS)-Neurodegeneration. Ob jedoch die Derepression von LINE1 zur FUS-ALS-Pathologie beiträgt, wurde bislang nicht systematisch untersucht.

Unsere vorläufigen Daten aus RNA-Seq-Datensätzen von aus FUS-ALS-iPSCs gewonnenen Motoneuronen zeigen eine konsistente LINE1-Hochregulation über mehrere FUS-Mutationen hinweg. Die Validierung in unserer Zelllinie zeigt einen signifikanten Anstieg des LINE1-ORF1p-Proteins und von  $\gamma$ H2A.X, einem Marker für DNA-Doppelstrangbrüche. Wir beobachten ferner eine zytoplasmatische Kolo-kalisierung von FUS mit ORF1p-Punkten in mutierten Neuronen, wobei weitere Experimente erforderlich sind, um die Art dieser Interaktion zu charakterisieren.

### Hypothesen:

- Eine Fehlverteilung von FUS trägt zur Derepression von LINE1 bei, was zu einer Anreicherung von ORF1p und zu DNA-Doppelstrangbrüchen in Motoneuronen führt.
- Die LINE1-Aktivierung, die der Fehlverteilung von FUS folgt, trägt zu DNA-Doppelstrangbrüchen in FUS-ALS-Motoneuronen bei.
- Ein Verlust von FUS im Zellkern trägt zur transkriptionellen Derepression von LINE1-Loci bei, indem die Heterochromatin-Silenzierung gestört wird.
- Die zytoplasmatische Akkumulation von mutiertem FUS fördert die ORF1p-Akkumulation und die Kolokalisierung in zytoplasmatischen Kondensaten, was zum Gewinn toxischer Funktionen beiträgt.

### Methoden:

- Zellkultur von aus iPS-Zellen gewonnenen Motoneuronen mit ALS-Mutationen
- Immunfluoreszenzmikroskopie mit dem LSM900 und Airyscan2
- Bildanalyse mit Fiji
- SDS-PAGE und Western-Blot-Transfer
- RNA-Quantifizierung (qPCR und dPCR)

### Unterstützende Literatur:

1. Naumann M, Wierschin TM, Kretschmer S, Dash BP, Held A, Salzinger A, Peikert K, Karlek A, Glaß H, Großmann D, Günther R, Petri S, Rödiger A, Brenner D, Pan-Montojo F, Aronica E, Kipp M, Zimyanin V, Sternecker J, Grehl T, Seebacher ND, Böckers TM, Catanese A, Wainger BJ, Oeckl P, Lee-Kirsch MA, Hermann A. RIG-I Mediated Neuron-Specific IFN Type 1 Signaling in FUS-ALS Induces Neurodegeneration and Offers New Biomarker-Driven Individualized Treatment Options for (FUS-)ALS. *Adv Sci (Weinh)*. 2026 Jan 28:e17135. doi: 10.1002/adv.202417135. Epub ahead of print. PMID: 41603250.
2. Naumann M, Pal A, Goswami A, Lojewski X, Japtok J, Vehlow A, Naujock M, Günther R, Jin M, Stanslowsky N, Reinhardt P, Sternecker J, Frickenhaus M, Pan-Montojo F, Storkebaum E, Poser I, Freischmidt A, Weishaupt JH, Holzmann K, Troost D, Ludolph AC, Boeckers TM, Liebau S, Petri S, Cordes N, Hyman AA, Wegner F, Grill SW, Weis J, Storch A, Hermann A. Impaired DNA damage response signaling by FUS-NLS mutations leads to neurodegeneration and FUS aggregate formation. *Nat Commun*. 2018 Jan 23;9(1):335. doi: 10.1038/s41467-017-02299-1. PMID: 29362359; PMCID: PMC5780468.