

Projektbeschreibung Else Kröner Promotionskolleg Schritt 2026

Entwicklung eines axonalen Schadenmodells anhand humaner spinaler Motoneuronen von ALS-Patienten zum Screening potenzieller Therapeutika

Einrichtung:

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

Verantwortliche/r Wissenschaftler/in:

Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann Dr. Marcel Naumann

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

Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Tel.: 0381 494 9541

andreas.hermann@med.uni-rostock.de

marcel.naumann@med.uni-rostock.de

Rationale des Projektes:

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch den selektiven Verlust motorischer Neurone gekennzeichnet ist, gefolgt von progredienter Lähmung, die immer zu einer Gangstörung im Krankheitsverlauf führt. Ein zentrales pathophysiologisches Merkmal ist die frühe axonale Degeneration, die der Degeneration der Zellkörper häufig vorausgeht. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang unzureichend verstanden und stellen ein wesentliches Hindernis für die Entwicklung effektiver Therapien dar.

Patientenspezifische, aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) abgeleitete Motoneurone ermöglichen die Untersuchung krankheitsspezifischer Prozesse in einem humanen Modell, insbesondere bei genetischen Ursachen wie FUS- und C9orf72-Mutationen. Im Projekt wird auf etablierte Differenzierungsprotokolle sowie auf bereits verfügbare Zelllinien zurückgegriffen.

Vorarbeiten belegen die erfolgreiche Fluoreszenzmarkierung neuronaler Zellen sowie die zuverlässige Kultivierung in mikrofluidischen Kammern (MFC, Abb. 1). Erste Daten zeigen, dass axonale Strukturen reproduzierbar dargestellt und quantitativ analysiert werden können. Diese Ergebnisse bilden eine solide Grundlage für die geplante Weiterentwicklung des Systems.

Arbeitshypothesen:

- Das MFC-In-vitro-Modell erlaubt eine robuste Quantifizierung axonaler Schädigung und Regeneration in humanen Motoneuronen mit verschiedenen genetischen ALS Mutationen
- Das System ist in ein standardisiertes 96-Well-Hochdurchsatzformat mit automatisierter Bildgebung überführbar mit dem Ziel reproduzierbarer Substanztestung
- Dieses Screening wird den Zugang zu neuen Wirkstoffen erleichtern und könnte dadurch die Entwicklung translationaler Therapien bei ALS beschleunigen.

Wichtigste Methoden zur Beantwortung der Hypothesen:

- Zellkultur etablierter iPS-zellabgeleiteter, humaner Motoneurone (FUS, C9orf72, Wildtyp).
- Transfektion eines TdTomato-Reporters in neuronale Vorläuferzellen aller Zelllinien (piggyBac-Plasmid mit Antibiotika-Resistenz) zur Fluoreszenzmarkierung in lebenden Zellen
- Assay-Setup: Kultivierung in MFC zur Trennung von Soma und Axonen. Nach Etablierung der Methodik Überführung in 96-Well (Enuvia OMEGA-96©) Format
- Axonales Wachstum & Axotomie: Quantifizierung des Axonwachstums durch Mikrokanäle sowie Analyse des Wiederaussprossens nach Axotomie (Fluoreszenz und Phasenkontrast)
- Substanztestung: Einsatz vorvalidierter, protektiver Kandidaten (z. B. Inhibitoren des JAK-STAT Signalweg) sowie schädlicher Substanzen (Positivkontrolle der axonalen Schädigung)
- Auswertung: Automatisierte Bildanalyse (Fiji; optional Machine Learning, z. B. Cellpose in Python-Umgebung)

Wichtigste Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dem Projekt:

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/advs.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.

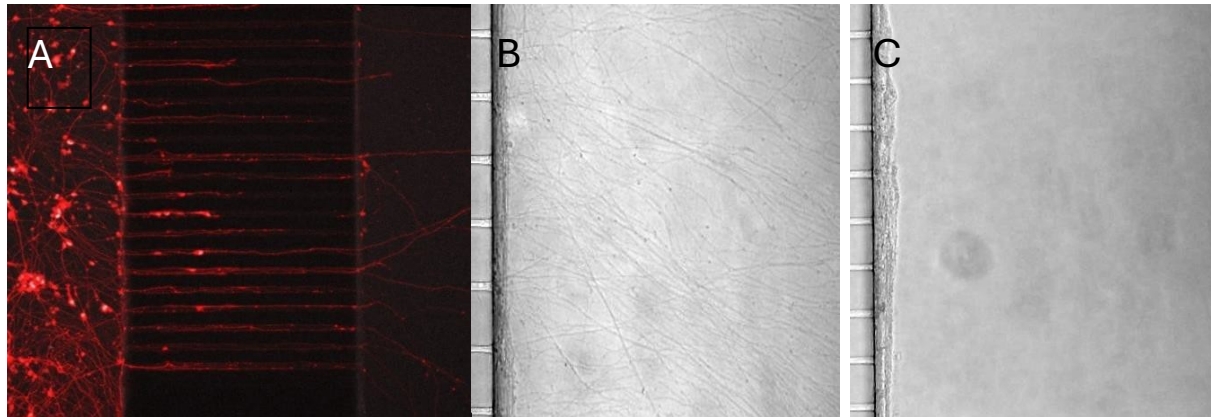


Abbildung 1. (A) Darstellung von lebendigen, TdTomato-markierten humanen Neuronen im MFC Kulturformat – Trennung von Somata (links) und axonalem Kompartiment (rechts). Phasenkontrastbild eines axonalen Kompartiments vor (b) und nach der Axotomie (C).