

Projektbeschreibung Else Kröner Promotionskolleg Schritt 2026

Veränderte Kernmechanik und Zytoskelettdynamik als gemeinsame Grundlage von zellulärer Alterung und ALS-assoziiierter Neurodegeneration

Einrichtung:

Sektion für Translationale Neurodegeneration „Albrecht Kossel“, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Department für Kopf- und Neuromedizin, Universitätsmedizin Rostock

Verantwortliche/r Wissenschaftler/in:

Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann

Dr. med. Alexandra Jürs

Sektion für Translationale Neurodegeneration „Albrecht Kossel“

Universitätsmedizin Rostock

Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

alexandra.juers@med.uni-rostock.de

Rationale des Projektes:

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine fatale neurodegenerative Motoneuronenerkrankung, für die zelluläre Alterungsprozesse zunehmend als pathomechanistisch relevanter Kontext anerkannt werden. In etwa 10 % der Fälle liegt eine genetische Ursache vor, darunter die häufige C9orf72-Repeatexpansion sowie die selteneren, aber durch einen schweren Phänotyp klinisch herausstechenden FUS-Mutationen. Sowohl bei der FUS-ALS als auch bei der C9orf72-ALS sind Überlappungen mit zellulären Alterungsphänotypen beschrieben, deren strukturelle Grundlagen auf Ebene der Kernmechanik jedoch kaum untersucht sind. Die mechanische Integrität des Zellkerns wird maßgeblich durch das Verhältnis der Lamine A/C zu Lamin B1/B2 bestimmt: Im normalen Alterungsprozess nimmt Lamin B1 ab, was zu Kerninstabilität und irregulärer Morphologie führt. Eigene Vorarbeiten zeigen in FUS-ALS-Fibroblasten hingegen Hinweise auf erhöhtes Lamin B1 sowie kleinere und rundere Kerne, was eine Kern-Hyperstabilisierung als gegenläufigen Mechanismus nahelegt. Zusätzlich beeinflussen Veränderungen im Aktinzytoskelett über den LINC-Komplex direkt Kernform und -steifigkeit, und Heterochromatin-Verlust, ein Kennzeichen des zellulären Alterns, trägt zu weicheren Kernen bei. Inwiefern diese Parameter in FUS-ALS und C9orf72-ALS konvergieren oder divergieren, ist bislang nicht systematisch untersucht. Dieses Projekt adressiert diese Lücke anhand eines gut charakterisierten humanen Fibroblastenmodells, das das Altersspektrum von 2 bis 96 Jahren sowie zwei genetische ALS-Subtypen abbildet.

Arbeitshypothesen:

- Zelluläres Altern, FUS-ALS und C9orf72-ALS führen über unterschiedliche Mechanismen zu charakteristischen, Subtyp-spezifischen Veränderungen der nukleären Steifigkeit, die sich in Kernmorphologie, Lamin-Verhältnissen und Chromatinkompaktierung unterscheiden.
- FUS-ALS-Fibroblasten zeigen im Unterschied zum physiologischen Altern eine Kern-Hyperstabilisierung durch erhöhtes Lamin B1 und veränderte Heterochromatinorganisation.
- Störungen im perinukleären Aktinnetzwerk tragen kausal zur veränderten Kernmechanik bei; pharmakologische Aktin-Depolymerisation beeinflusst Kernmorphologie und Lamin-Organisation in Alterung, FUS-ALS und C9orf72-ALS in unterschiedlichem Ausmaß – mit geringerer Reagibilität steiferer Kerne (FUS-ALS) gegenüber solchen mit Alterungs-typischer Lamin-B1-Reduktion.

Wichtigste Methoden zur Beantwortung der Hypothesen:

- Zellmodell: Humane Fibroblasten: Altersspektrum 2-96 Jahre, FUS-ALS, C9orf72-ALS
- Kernmorphologie und Lamin-Expression: Konfokale Immunfluoreszenz (Lamin A/C, B1, B2, DAPI) mit automatisierter Quantifizierung der Kernmorphologie sowie Western Blots zur Berechnung der Lamin-Ratios als Maß für die Kernsteifigkeit und H3K9me3 und H3K27me3 als Marker für Chromatinkompaktierung.
- Zytoskelett-Charakterisierung: Immunfluoreszenzfärbung für F-Aktin (Phalloidin), Cofilin, Profilin, Vimentin und α -Tubulin sowie Quantifizierung der perinukleären Zytoskelettorganisation
- Pharmakologische Intervention: Aktin-Depolymerisation mit Cytochalasin D und folgende Analyse von Kernmorphologie, Lamin-Organisation und FUS-Lokalisation

Wichtigste Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dem Projekt:

1. Jürs A[†], Hartmann C[†], Szewczyk B, Hermann A. Age-Dependent Nuclear to cytoplasmic Redistribution of RNA-Binding Proteins Links Aging to ALS Pathogenesis. Manuscript submitted to *Aging Cell*.
2. Hartmann C, Herling L, Hartmann A, Köckritz V, Fuellen G, Walter M, Hermann A. Systematic estimation of biological age of in vitro cell culture systems by an age-associated marker panel. *Frontiers in Aging* 2023, doi: 10.3389/fragi.2023.1129107.
3. Naumann M, Pal A, Goswami A, Lojewski X, Japtok J, Vehlou 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. *Nature Communications* 2018; doi: 10.1038/s41467-017-02299-1.