





Helmholtz Virtual Ins



Das Helmholtz Virtuelle Institut „RNA-Dysmetabolismus bei Amyotropher Lateralsklerose“

Das Helmholtz Virtuelle Institut „RNA-Dysmetabolismus bei **Amyotropher Lateralsklerose**“ ist eingerichtet. Es ist eines von über 100  Virtuellen Instituten die von der Helmholtz-Gemeinschaft in Form von Forschungskooperationen etabliert, welche die Kompetenzen von Helmholtz-Zentren in Deutschland und im Ausland auf einem bedeutenden Forschungsgebiet zusammenführen. Das Institut ist aus dem Impuls- und Vernetzungsfond gefördert.

Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen betrachtet im Hinblick auf die Mission des DZNE. Die Forschung auf diesem Gebiet wird von Prof. Dr. Rüdiger Neumann nach  Tübingen. Das DZNE forscht an ALS und FTD an der DZNE mit der Kompetenz der Universitäten in  Ulm,  Strasbourg (Frankreich). Die Helmholtz-Deutsche Biobank, eine der bedeutendsten klinischen Forschungsinstitute für ALS und FTD, deren ILS-Neurobiobank umfasst etwa 4.000 Patienten-spezifische Zelllinien sind in Strasbourg steht somit eine der größten Biobanken weltweit zur Erforschung von neurodegenerativen Erkrankungen.

Forschungsziel

Unser wissenschaftliches Ziel ist es, die Rolle von Störungen im RNA-zugrundeliegenden Mechanismus als auch auf die Folgen für Funktion und Struktur von Neuronen. Wir untersuchen Mutationen in den Genen FUS und C9ORF72, sowie deren fundamentalen Mechanismus. Unser Fokus liegt auf dem Zellstoffwechsel und der Bildung neuer Synapsen.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste Motoneuronenerkrankung im Lebensjahr auf. ALS ist charakterisiert durch eine Degeneration der ersten Motoneuronen der Rückenmark, welche die Muskelfasern innervieren. Ihr Absterben führt entweder die distalen Extremitäten oder die Sprech- und Schluckmuskulatur. In den Jahren nach Einsetzen der Symptome an respiratorischer Insuffizienz. auftretender ALS (SALS).

Frontotemporale Demenz (FTD) ist eine neurodegenerative Erkrankung des Vorderhirns gekennzeichnet ist. FTD ist für 15% aller Fälle von Demenz, die der vaskulären Demenz. FTD tritt im Alter zwischen den Mitvierzigern und Fünfzigern auf und ist durch den Verlust des sozialen Bewusstseins, einer abgestimmten Persönlichkeit und der Fähigkeit, sich an soziale Normen anzupassen, charakterisiert. FTD wird daher als familiäre FTD bezeichnet.

Neuere Befunde unterstützen die Idee, dass reine Formen von ALS und FTD existieren. Etwa 15% der ALS Patienten zeigen auch FTD und umgekehrt (ALS-FTD) und Patienten zeigen, die der jeweils anderen Erkrankung zuzuordnen sind.

Neuropathologische Kennzeichen der überlappenden Erkrankungen sind Proteinaggregaten bestehen, die entweder das Protein TDP-43 (FTD/ALS) oder Tau (FTD-tau) enthalten. Diese Pathologie tritt zusammen mit distinkten Genen wie FUS (ALS) und VCP eine TDP Pathologie verursachen, kommt es nur bei FUS in Zusammenhang mit dem RNA Metabolismus, entweder in Form mutierter FUS (Expansionen von Hexanucleotidwiederholungen im Gen C9ORF72). Es sind involviert sind.

Wissenschaftliches Programm

1. Cellular models of FUS and C9ORF72 in neurodegeneration

- Tobias Böckers (Ulm University)
- Andreas Hermann, Alexander Storch (DZNE Dresden)
- Gerd Kempermann (DZNE Dresden)
- Peter Andersen (University of Umeå)

Here, the aim is to use stem cells to elucidate fundamental biological functions and mutations in motoneuron degeneration and dementia. Somatic stem cell role of FUS and C9ORF72 in stem cell function, neurogenesis, motoneuron therapeutic or preventive intervention.

2. Effect of RNA-related ALS gene mutations on energy metabolism

- Anke Witting, Patrick Weydt (Ulm University)
- Katrin Lindenberg (Ulm University)
- Philipp Kahle (DZNE Tübingen)
- Alexander Storch, Gerd Kempermann, Andreas Hermann (DZNE Dresden)
- Luc Dupuis, Jean-Philippe Loeffler (Inserm U692, Université Strasbourg)

Our goal is to study and compare effects of the mutations in FUS, TDP43, and other RNA binding proteins that control RNA metabolism will be critical for energy metabolism in ALS. We will focus on mitochondrial metabolism.

3. Synaptogenesis and synaptic plasticity

- Tobias Böckers (Ulm University)
- Alexander Storch, Andreas Hermann (DZNE Dresden)

Our aim is to further elucidate the extranuclear role and transport dynamics of Dynactin at synapses and neuromuscular junctions. We will investigate the interaction of Dynactin with other proteins and its functional role and importance of the interaction? Can mutations in Dynactin affect synaptic function? In addition we pursue the initial characterization of C9ORF72 in primary neurodegeneration and its consequences?

4. Role of other protein deposits and co-aggregates in ALS and FTD

- Manuela Neumann (DZNE Tübingen)

- Christian Haass (DZNE München)
- Philipp Kahle (DZNE Tübingen)

The major aim here is to gain more insight into the full protein composition of these pathologies. This will allow us to address the important question whether sRNA is involved in FUS and C9ORF72- mediated neurodegeneration. Identification of the underlying mechanism of cell death in these conditions but might also lead to the identification of potential therapeutic targets.

Struktur

Steering Committee:

- Gerd Kempermann, DZNE Dresden, Speaker of Virtual Institute
- ⤴ Albert Ludolph, Ulm University, Vice-Speaker, Speaker of the University of Ulm
- Christian Haass, DZNE München
- Manuela Neumann, DZNE Tübingen

Coordination:

Dr. Annette Rünker

Virtual Institute „RNA dysmetabolism in ALS and FTD“

German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)

Arnoldstr. 18

01307 Dresden

✉ [annette.ruenker\(at\)dzne.de](mailto:annette.ruenker(at)dzne.de)

☎ +49 (0) 351 / 210-463-21

☎ +49 (0) 351 / 210 463-99

Partner

■ DZNE Dresden:

➤ **Prof. Dr. Gerd Kempermann**
Site Speaker

Prof. Dr. Alexander Storch

Group Leader

Dr. Dr. Andreas Hermann

Co-group leader & Senior neurologist at TU Dresden

▪ **DZNE Munich:**

Prof. Dr. Dr. Christian Haass

Site Speaker

▪ **DZNE Tübingen:**

Prof. Dr. Manuela Neumann

Group Leader

Prof. Dr. Philipp Kahle

Group Leader at DZNE and Hertie Institute

▪ **German University Partner: University of Ulm**

Prof. Dr. Albert C. Ludolph

Director and chair, Department of Neurology

Dr. Katrin S. Lindenberg

Senior Post-Doc, Department of Neurology, Experimental Neurology, Bi

Dr. Patrick Weydt

Neurologist, Department of Neurology

Dr. Anke Witting

Group Leader, Experimental Neurology, AG Neuroinflammation, Center

Prof. Dr. Tobias M. Böckers

Director of Institute, Institute for Anatomy & Cell Biology

■ International Partners:

Prof. Dr. Jean-Philippe Loeffler

Group Leader, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence
Inserm U692

Faculté de Médecine, Université de Strasbourg

Prof. Dr. Luc Dupuis

Senior Research Associate, Group Leader

Mercator professor at University of Ulm,

Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence
INSERM U1118

Faculté de Médecine, Université de Strasbourg

Prof. Dr. Peter M. Andersen

Group leader, Guestprofessor at Ulm University

Department of Neurology Umeå University Hospital NUS SE-90185 Umeå

Publications (with significant contribution of the Virtual Institute)

2016

Naujock M, Stanslowsky N, Bufler S, Naumann M, Reinhardt P, Sterner
Putz S, Demstre M, **Liebau S**, Klingenstein M, **Ludolph AC**, Dengler R
Hypoexcitable Motor Neurons from ALS Patient-Derived Induced Pluripotent

Scekic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H, Jambeau M, Sun Y, M
Li H, Fu XD, Rouaux C, Shelkownikova T, **Witting A**, **Ludolph AC**, Kief
protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss. EMBO J

Suárez-Calvet M, **Neumann M**, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hübner
MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, **Haass C** (2016) Monomethylated
from ALS-FUS. Acta Neuropathol, 131(4):587-604. Epub 2016 Feb 19.

Vercruysse P, Sinniger J, El Oussini H, Scekic-Zahirovic J, Dieterlé S, Grosskreutz J, **Witting A**, Van Den Bosch L, Spreux-Varoquaux O; GE pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 139(Pt 4):1106-1122. E

2015

Demestre M, Orth M, Foehr KJ, Achberger K, **Ludolph AC**, **Liebau St**, derived motoneurons and myotubes. *Stem Cell Research* 26;15(2):328

Eschbach J, von Einem B, Müller K, Bayer H, Scheffold A, Morrison BE **Ludolph AC**, **Weishaupt JH**, Danzer KM (2015) Mutual exacerbation o

Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Mai Desnuelle C, Soriani MH, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler MS, **Put** Brännström T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Mei causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci*, 18(5):

Feiler MS, Strobel B, Freischmidt A, Helferich AM, Kappel J, Brewer BM transmitted across axon terminals. *J Cell Biol*, 211(4): 897-911.

Jäckel S, Summerer AK, Thömmes CM, Pan X, Voigt A, Schulz JB, Ra methyltransferase 1 modify FUS neurotoxicity in Drosophila. *Neurobiol*

Japtok J, Lojewski X, Naumann M, Klingenstein M, Reinhardt P, Sterne Stepwise acquirement of hallmark neuropathology in FUS-ALS iPSC mo

Mackenzie IR, Frick P, Grässer FA, Gendron TF, Petrucelli L, Cashma clinico-pathological correlations of different dipeptide repeat protein patl

2014

Freischmidt A, Müller K, Zondler L, **Weydt P**, Volk AE, Bozic AL, Walte **AC**, Danzer KM, **Weishaupt JH** (2014) Serum microRNAs in patients w 50.

Müller K, **Andersen PM**, Hubers A, Marroquin N, Volk AE, Danzer KM, codons indicate that CHCHD10 is a gene associated with motor neuron

2013

Eschbach J, Schwalenstöcker B, Soyal SM, Bayer H, Wiesner D, Akim Patsch W, **Weydt P** (2013a) PGC-1alpha is a male-specific disease mc

Freischmidt A, Müller K, **Ludolph AC**, **Weishaupt JH** (2013) Systemic Commun 1: 42.

Mackenzie IR, Arzberger T, Kremmer E, Troost D, Lorenzl S, Mori K, V pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations

Review articles

Mackenzie IR, Frick P, **Neumann M** (2014) The neuropathology associ.

Schmitt F, Hussain G, **Dupuis L**, **Loeffler JP**, Henriques A (2014) A pl
8:25.

Complete List of Publications

News

- Munich, 31/8 - 2/9, 2016: Our Virtual Institute sponsors the "  10th I
- Berlin, July 2015: Our Virtual Institute has very successfully passed
-  Ulm, 29. Mai 2013: Tödliche Nervenkrankheit ALS: Stoffwechselfa
-  Ulm, 11. Januar 2013: New Research Centres for Diseases of the
-  Bonn/Ulm, 29. Juni 2012: DZNE bekommt virtuelles Helmholtz-Ins

Links