

Zusammenfassung

Die steigende Lebenserwartung des Menschen hat zu einer höheren Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) geführt. ALS ist die häufigste Motoneuronenerkrankung im Erwachsenenalter, die 3–5 Jahre nach der Diagnose zum Tod führt. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, die durch selektive Degeneration der Motoneuronen im motorischen Kortex, im Hirnstamm und im Rückenmark gekennzeichnet ist. Während die meisten ALS-Fälle sporadisch auftreten (d. h. sALS), haben 5–10% der ALS-Patienten eine familiäre Vorbelastung (d. h. fALS). Die molekularen Mechanismen sind jedoch nach wie vor unklar. Die häufigste genetische Ursache für fALS sind erweiterte Hexanukleotid-Wiederholungen (GGGGCC) im ersten Intron von *C9ORF72*. Andere Mutationen im Zusammenhang mit ALS finden sich in den ubiquitär exprimierten RNA-bindenden Proteinen (RBPs) TDP-43 und FUS. Diese führen zur Bildung unlöslicher zytosolischer Einschlüsse und zur zytosolischen Fehllokalisierung von TDP-43 und FUS. Diese Einschlüsse enthalten Bestandteile von Stressgranula (SGs), membranlosen Organellen, die sich bei exogenem Stress durch Flüssig-Flüssig-Phasentrennung (LLPS) bilden. SGs spielen eine entscheidende Rolle beim Stoffwechsel und der Translation von mRNA. Eine Dysregulation des Auf- und Abbaus dieser dynamischen Organellen wird mit mehreren neurodegenerativen Erkrankungen, darunter ALS, in Verbindung gebracht.

In dieser Studie charakterisieren wir Veränderungen im Proteom von SGs, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) und aus iPSCs gewonnenen Motoneuronen isoliert wurden, die Mutationen in TDP-43, FUS und *C9ORF72* (d. h. C9-ALS) aufweisen. Wir fanden heraus, dass EXOC1, ein Bestandteil des Exocyst-Komplexes, in SGs, die aus iPSC-abgeleiteten Motoneuronen mit ALS-Mutationen TDP-43^{WT/M337V}, FUS^{P525L/P525L} und erweiterten Hexanukleotid-Wiederholungen in *C9ORF72* (~6000-8000 bp) isoliert wurden, weniger häufig vorkam. Die Blockierung des Exozytosewegs oder des Exocyst-Komplexes in Kontrollzelllinien ahmte die gestörte SG-Dynamik nach, die in mutierten Zelllinien beobachtet wurde. Darüber hinaus führte das Ausschalten von EXOC1 in Kontrollzelllinien zu einem gestörten SG-Abbau. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Exozytose als Weg für den

SG-Abbau dient. Daher könnte eine gestörte Exozytose von SGs ein krankheitsbezogener Mechanismus sein, der verschiedene Arten von ALS miteinander verbindet.