

Als Teil der Abteilung funktionelle Genomforschung am interfakultären Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung bieten wir unterschiedliche Forschungsprojekte für Dissertationen und Abschlussarbeiten auf dem Gebiet der molekularen Humangenetik an. Schwerpunktthema hierbei ist die Aufklärung der molekularen Grundlagen erblicher kognitiver Störungen.

Mithilfe moderner Technologien und Methoden, insbesondere der Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS), betreiben wir Forschung in Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen in Greifswald, in Deutschland und auch international. In diesem Zusammenhang suchen wir nach krankheitsverursachenden Mutationen, und untersuchen funktionelle Aspekte, die für die Pathogenität solcher DNA-Veränderungen verantwortlich sind oder dazu beitragen. Dabei arbeiten wir unter anderem auch mit Tiermodellen und induziert pluripotenten Stammzellen (IPSZ). Ein thematischer Schwerpunkt liegt zurzeit auf den Genen *SRCAP* und *FTSJ1*, für welche Mutationen beschrieben wurden die zu Intelligenzminderung führen. Für *FTSJ1*-Defizienz haben wir ein Mausmodell etabliert und charakterisiert, für *SRCAP*-Mutationen haben wir patientenspezifische IPSZ hergestellt und für beide Gene stehen auch permanente Zelllinien mit entsprechendem Gendefekt zur Verfügung.

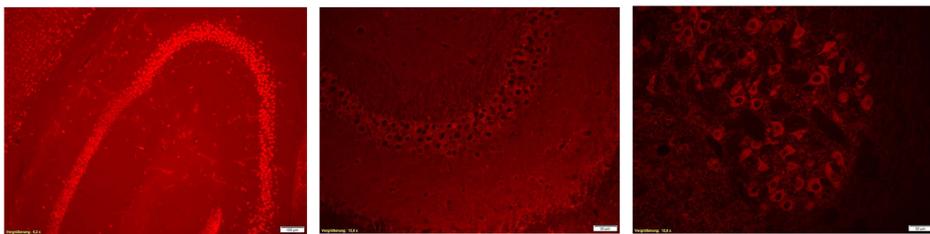
Aktuelle Fragestellungen

1) Glukoseresistenz bei *Ftsj1*^{-/-} Mäusen

In Zusammenarbeit mit der AG von Prof. Lendeckel (Med. Biochemie) untersuchen wir Glukosemetabolismus und Insulinausschüttung in unserem Mausmodell.

2) Differentielle Proteinexpression bei *Ftsj1*^{-/-} Mäusen

Durch 2D Proteingelelektrophorese und anschließende Massenspektrometrie wurden infolge von *Ftsj1*-Defizienz differenziell exprimierte Proteine identifiziert. Hier geht es nun darum, die Proteinexpression in Gehirngewebe von Mäusen zu untersuchen (Kooperation mit Prof. von Bohlen und Halbach, Anatomie und Zellbiologie).



Beispiele für histologische Färbung.

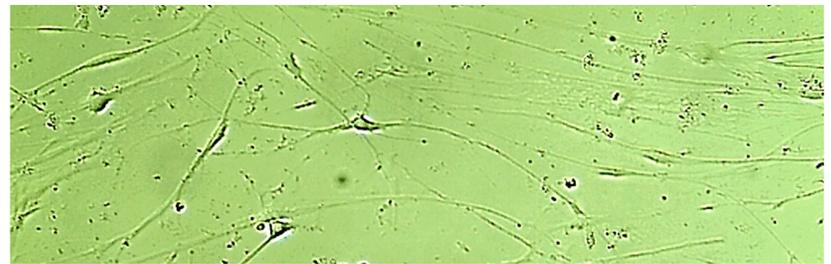
Links: CA3 Region gefärbt mit Antikörper gegen hnRPU; Mitte: CA3 gefärbt mit Antikörper gegen Cltc; Rechts: Cltc Antikörperfärbung im ventralen tegmental Areal.

3) Genmodifikation mittels Crispr/CAS9:

Um die molekularen Konsequenzen von Gendefekten in zellulären Kontexten zu erforschen, stellen wir genetisch modifizierte Zellen (aus permanenten Zelllinien oder IPSZ) her. Diese können wir dann mit unterschiedlichen molekular- und zellbiologischen Methoden analysieren. So untersuchen wir beispielsweise den Energiemetabolismus von modifizierten Leberzellen im Zusammenhang mit *FTSJ1*-Defizienz.

4) induziert pluripotente Stammzellen (IPSZ)

Wir haben durch epigenetische Reprogrammierung von Patientenfibroblasten und Kontrollen IPSZ gewonnen. Diese können wir zu kortikalen Neuronen differenzieren und anschließend für weitergehende Untersuchungen verwenden.



Neuronal differenzierte Zellen aus IPSZ.

Methodenspektrum

- Next Generation Sequencing (NGS) Anwendungen
- Genetische Modifikation und Kultur von pro- und eukaryontischen Zellen
- Molekularbiologische Anwendungen (PCR, RT-PCR, Klonierung etc.)
- Proteinbiochemische Anwendungen (Western Blotting, Immunpräzipitation, Massenspektrometrie etc.)

Ausgewählte Publikationen

- Generation of an iPSC line (UMGWi001-B) from a patient with Floating-Harbor Syndrome (FLHS) carrying a heterozygous *SRCAP* mutation (p.Arg2444) *Stem Cell Res* 49 (2020) 102028
- A mouse model for intellectual disability caused by mutations in the X-linked 2'O-methyltransferase *Ftsj1* gene. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* (2019) 1865, 2083-2093.
- A patient A patient-specific induced pluripotent stem cell model for West syndrome caused by *ST3GAL3* deficiency. *Eur j Hum genet* (2018) doi: 10.1038/s41431-018-0220-5
- Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* 478 (2011) 57-63.

Kontakt: Prof. Dr. A. Kuss

Email: kussa@uni-greifswald.de Tel.: 03834-420-5814