

Humangenetik-Promotionspreis 2014 an Yu-Taeger verliehen

Für ihre Promotion „Generation and characterization of BACHD rats expressing full-length human mutant huntingtin“ verlieh der Promotionsausschuss der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik Dr. rer. nat. Libo Yu-Taeger, Institut für Humangenetik (Betreuung der Dissertation durch Prof. Olaf Riess und Dr. Huu Phuc Nguyen) erstmalig im Jahr 2014 den mit 1000 € dotierten Humangenetik-Promotionspreis.

Der Humangenetik-Promotionspreis wurde ins Leben gerufen, um den wissenschaftlichen Nachwuchs im Bereich Humangenetik zu fördern. Mit dem Promotionspreis sollen herausragende wissenschaftliche Doktorarbeiten ausgezeichnet werden, die an einer universitären oder außeruniversitären Einrichtung im Bereich der humangenetischen Forschung angefertigt wurden. Pro Jahr können zwei Promotionspreise verliehen werden, je einer für eine medizinische Doktorarbeit zum Dr. med. oder M.D. und einer für eine naturwissenschaftliche Doktorarbeit zum Dr. rer. nat., Ph.D., Dr. biol. hum. oder Vergleichbarem. Der Humangenetik-Promotionspreis wird von der GfH mit freundlicher Unterstützung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH) vergeben.



Dr. rer. nat. Libo Yu-Taeger

Geboren 1973 in Heilongjiang, China
l.yu@gmx.net

Scientific work experience:

Jul. 2013 – present: Senior researcher for an EU supported Marie Curie project at QPS Austria GmbH. Project: Switching the disease off: Effects of spatial and temporal inactivation of mutant huntingtin in Huntington disease (PIAPP-GA-2012-32 4495)

Nov. 2007 – Jun. 2013: Dissertation in the Huntington's Disease Research Group at the Dep. of Medical Genetics, University Clinics Tuebingen Project: "Generation and characterization of BACHD Rats expressing human mutant full length huntingtin".

Feb. 2010 – Apr. 2010: Laboratory exchange for the immunohistological staining under the guidance of Alexander P. Osmand, Ph.D at the Dep. of Medicine, University of Tennessee Graduate School of Medicine, USA

Sep. 2006 – Sep. 2007: Master thesis at Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen. Project: "Determination of aging effects on neurodegenerative

processes in Alzheimer's Disease employing a Drosophila model". Supervised by Prof. Dr. Mathias Jucker and Dr. Tobias Rasse
Nov. 1994 – Jun. 2001: Medical doctor at the Dep. of Internal Medicine of the Huagongchong Hospital in Harbin in China

Zusammenfassung der Dissertation

Chorea Huntington (CH) ist eine erbliche, progrediente neurodegenerative Erkrankung. Sie ist als eine motorische, kognitive und psychiatrische Störung beschrieben, in welcher ausgehend vom Striatum und Cortex Neurodegeneration und Gehirnatrophie auftreten, welche sich in späteren Stadien über das ganze Gehirn ausweiten. Mehrere Mausmodelle wurden zur Untersuchung des Pathomechanismus und zur Entwicklung von Therapieansätzen generiert und anschließend charakterisiert. Diese Mausmodelle exprimieren entweder ein Fragment oder das vollständige Huntingtin Protein. Diese Mausmodelle sind jedoch nur unter Einschränkung zur Untersuchung von bestimmten mechanistischen oder Verhaltensaspekten geeignet, da insbesondere MRI-Messungen und kognitive Untersuchungen nur sehr schwierig umsetzbar sind. Im Gegensatz dazu eignen sich Ratten sehr gut für diese Art von Untersuchungen. Daher können Untersuchungen an Rattenmodellen einen substantiellen Beitrag zu unserem Verständnis der an der Krankheit beteiligten Pathomechanismen und Verhaltensveränderungen leisten.

Die Hauptziele der vorliegenden Dissertation waren:

- Die Generierung und Charakterisierung von zwei transgenen CH Rattenlinien (BACHD), die unterschiedliche Expressionslevel des vollständigen, mutierten menschlichen Huntingtin besitzen.

- zu bestimmen, ob die BACHD Ratten die Symptome und pathologischen Veränderung der CH Patienten rekapitulieren.
- ein Standardprotokoll für nachfolgende präklinische Therapiestudien anhand dieses Rattenmodells zu etablieren.
- eventuelle nicht bekannte neuropathologische Abnormalitäten bei der CH aufzudecken.
- weitere krankheitsrelevante Erkenntnisse zu erlangen, welche neue Strategien für therapeutische Ansätze eröffnen.

Die Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass die BACHD transgenen Ratten ein robustes und progredientes Modell mit einem CH-ähnlichen Phänotyp darstellen, in welchem der Ausbruch der Krankheit bereits zu einem frühen Zeitpunkt nachweisbar ist. Als charakteristische Veränderungen konnten motorische Defizite, verminderte kognitive Funktionen, Verhaltensänderungen insbesondere bezüglich der Ängstlichkeit und auch metabolische Veränderungen festgestellt werden. Bezüglich der neuropathologischen Untersuchungen wurde eine ähnliche Verteilung der neuropilen Aggregate und die Akkumulierung von N-terminalen Huntingtin-Fragmenten im Nukleus neuronaler Zellen in BACHD Ratten ermittelt, wie sie auch in CH Patienten zu finden sind. Darüber hinaus wurden dunkle Neurone und dunkle Axone begleitet von einer Reduzierung des Hirnvolumens in BACHD Ratten mit fortgeschrittenem Alter beobachtet. Dadurch, dass auch eine Herunterregulierung der BDNF-Transkription in BACHD Ratten gefunden wurde, eignet sich dieses Rattenmodell insbesondere dazu, die durch das mutierte Huntingtin-vermittelte Dysregulation der Genexpression zu untersuchen und somit auch beispielsweise BDNF-vermittelte therapeutische Ansätze durchzuführen.

Die Identifizierung eines gestörten Gleichgewichts zwischen den Striosomen- und Matrix-Kompartments in frühen Stadien der CH, sowie eine Reduzierung der prä-synaptischen Proteinmenge und ein Anstieg des post-synaptischen Markers PSD-95 in BACHD Ratten geben uns neue Erkenntnisse bezüglich der Pathogenese der Krankheit. Diese liefern weitere Behandlungsansätze.

Zusammenfassend zeigen die Daten in dieser Thesis robuste neuropathologische Veränderungen und einen frühzeitig auftretenden CH-ähnlichen Phänotyp in den BACHD Ratten. Deshalb stellen die BACHD Ratten ein wertvolles Modell zur Untersuchung der Krankheitsmechanismen und für anschließende präklinische, pharmakologische Studien dar.

Weitere wissenschaftliche Veröffentlichung von Libo Yu-Taeger

Yu-Taeger L, Petrasch-Parwez E, Osmand AP, Redensek A, Metzger S, Clemens LE, Park L, Howland D, Calaminus C, Gu X, Pichler B, Yang XW, Riess O, Nguyen HP (2012) A Novel BACHD Transgenic Rat Exhibits Characteristic Neuropathological Features of Huntington Disease. *J Neurosci* 32(44):15426-38.

Yu-Taeger L, Bonin M, Riess O, Nguyen HP Early abnormal striatal gene expression in BACHD rats recapitulates the human disorder and reveals multiple mechanisms of gene dysregulation in Huntington Disease. In press.

Lamirault C*, **Yu-Taeger L***, Nguyen HP, Riess O, Doyère V, Massioui NE Emotional modulation by GABAA antagonist in the central nucleus of amygdala in transgenic BACHD rat, model for Huntington disease. In press.

Gouarné C, Tardif G, Tracz J, Latyszenok V, Michaud M, Clemens LE, **Yu-Taeger L**, Nguyen HP, Bordet T, Pruss RM (2013) Early deficits in glycolysis are specific to striatal neurons from a rat model of huntington disease. *PLoS One* 8(11):e81528. doi: 10.1371

Kelp A, Koeppen AH, Petrasch-Parwez E, Calaminus C, Bauer C, Portal E, **Yu-Taeger L**, Pichler B, Bauer P, Riess O, Nguyen HP (2013) A novel transgenic rat model for spinocerebellar ataxia type 17 recapitulates neuropathological changes and supplies in vivo imaging biomarkers. *J Neurosci* 33(21):9068-81.

Grundmann K, Glöckle N, Martella G, Sciamanna G, Hauser TK, **Yu L**, Castaneda S, Pichler B, Fehrenbacher B, Schaller M, Nuscher B, Haass C, Hettich J, Yue Z, Nguyen HP, Pisani A, Riess O, Ott T (2012) Generation of a novel rodent model for DYT1 dystonia. *Neurobiol Dis* 47(1):61-74.

Eckmann J, Clemence L, Eckert S, Hagl S, **Yu-Taeger L**, Bordet T, Pruss R, Muller W, Leuner K, Nguyen HP, Ecker G. Olesoxime restores mitochondrial membrane properties and improves mitochondrial function in models of Huntington Disease. In press.