



## Career Development Award

### Projekt

«Identification of genetic modulators of prion transfer via genome wide CRISPR screens»

(Identifizierung genetischer Modulatoren des Prionentransfers über genomweite CRISPR-Screens)

**Bewilligter Betrag** CHF 200'000

**Projektbeginn** 1.2.2023

**Projektdauer** 24 Monate



### Antragsstellerin

PhD Elena De Cecco  
Institut für Neuropathologie  
Universität Zürich/Universitätsspital Zürich  
Schmelzbergstrasse 12  
8091 Zürich

### Gewinnung neuer Erkenntnisse über den Zell-Transfer von neurodegenerativen Amyloiden zur Identifikation von neuen Wirkstoffen

Pathologische Verklumpungen von Proteinen im Gehirn betreffen Millionen von Menschen und sind praktisch unheilbar. Dabei «springen» diese sogenannten Proteinaggregate von einer Nervenzelle (Neuron) zur anderen, infizieren schlussendlich das gesamte Gehirn und verursachen eine neurodegenerative Erkrankung wie z.B. Alzheimer oder Parkinson.

Im vorliegenden Projekt will das Forschungs-Team die für diesen Proteintransport zwischen Nervenzellen verantwortlichen Gene identifizieren. Als Modellsystem dienen dafür Prionenstörungen, welche bereits in den Achtzigerjahren als Ursache für den sogenannten Rinderwahnsinn (Mad Cow Disease) entdeckt wurden.

Mit Hilfe von modernsten Technologien (Einzelgen-CRISPR-Schnitt- und CRISPR-Activator Bibliotheken, die das gesamte menschliche Genom umfassen) werden auf für Prionen empfindlich gemachten menschlichen Zelllinien solche Modulator-Gene zur Prionenaufnahme identifiziert. Das Genom ist die Gesamtheit aller Träger der Erbinformation einer Zelle.

Treffer werden an menschlichen, aus Stammzellen abgeleiteten Neuronen anhand eines genetisch codierten Reportersystems getestet, das neu infizierte und Prionen-vermehrnde Zellen identifiziert.

Diese Studie soll Aufschluss geben über die molekulargenetischen Mechanismen, welche den Transfer von Neurodegeneration verursachenden Proteinaggregaten ermöglichen, was Anhaltspunkte zur Identifizierung neuer Wirkstoffe liefern kann.