



*Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	Monitoring protein-RNA interaction signatures for neurodegenerative and myodegenerative diseases by mass spectrometry
Main applicant	Dr. Alexander Leitner, ETH Zurich, Department of Biology, Institute of Molecular Systems Biology
Consortium	ETH Zurich, with external collaborators at University of Zurich and University Hospital Zurich
Short Summary	Protein-RNA interactions regulate important biological processes and are involved in many diseases, including neuro- and myodegenerative diseases. In this collaborative project, we will develop signatures for such (dys)functional interactions and use them to monitor regulatory processes in disease models and actual patient tissues. The approach will generate new insights into perturbed protein-RNA interactions in disease and should guide the development of new therapeutic strategies.
Background	RNA-binding proteins are known to play a role in neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) as well as the myodegenerative disease, inclusion body myopathy (IBM). For example, the protein TDP-43 has been implicated in all three diseases, but the exact role of this and other proteins in disease onset and progress remains to be elucidated in detail. A better understanding of the underlying mechanisms will be possible by studying protein-RNA interactions at the molecular level.
Goal	In this project, we will use a technology - developed jointly by the participating groups at ETH - that provides unique insight into the molecular organization of protein-RNA complexes. The method is based on cross-linking with ultraviolet light to stabilize interactions between protein and RNA. We will then use a technique called mass spectrometry to identify interacting regions. The approach, termed CLIR-MS, has already provided valuable insights for other protein-RNA complexes. In this Technology Translation project, we will extend the application of the method to samples of clinical relevance (cell lines, brain and muscle tissue), to derive a new kind of interaction marker that takes the structural and functional context into account.
Significance	Neurodegenerative and myodegenerative diseases remain very challenging targets for treatment. As just one example, ALS is a multifactorial disease with sporadic and hereditary forms, and various proteins have found to play key roles. The outcome of this project will help to better understand the relevance of RNA-binding proteins in such diseases, providing the basis for improved diagnostic and therapeutic avenues. More specifically, the project will serve as a pilot study for using cross-linking data as a basis for interaction markers in disease-



	related applications. In this regard, the concept can be extended to other diseases involving protein-RNA interactions and is scalable to larger sample numbers.
--	--

**Deutsch**

Projekttitle	Nachweis von Protein-RNA-Interaktionssignaturen in neurodegenerativen und myodegenerativen Krankheiten mittels Massenspektrometrie
Hauptgesuchsteller	Dr. Alexander Leitner, ETH Zürich, Department für Biologie, Institut für Molekulare Systembiologie
Konsortium	ETH Zürich, mit externen Kooperationspartnern an der Universität Zürich und am UniversitätsSpital Zürich
Kurzzusammenfassung	Protein-RNA-Interaktionen regulieren wichtige biologische Prozesse und spielen bei vielen Erkrankungen eine Rolle, unter anderem bei neuro- und myodegenerativen Erkrankungen. In diesem Projekt werden wir Signaturen für solche (dys)funktionellen Interaktionen entwickeln und sie verwenden, um regulatorische Prozesse in Krankheitsmodellen und Gewebeprobe von Patienten zu untersuchen. Dieser Ansatz wird neue Einblicke in gestörte Protein-RNA-Interaktionen in Krankheiten liefern und soll helfen, die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zu lenken.
Hintergrund	Es ist bekannt, dass RNA-bindende Proteine eine Rolle in neurodegenerativen Krankheiten wie z. B. amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) und in myodegenerativen Krankheiten wie z. B. Einschlusskörpermyositis (engl. IBM) spielen. Das Protein TDP-43 ist zum Beispiel mit allen drei Erkrankungen in Verbindung gebracht worden, aber die genaue Rolle dieses und anderer Proteine als Auslöser und im Verlauf der Krankheit muss erst genauer aufgeklärt werden. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen wird durch die Untersuchung von Protein-RNA-Interaktionen auf molekularer Ebene möglich werden.
Ziel	In diesem Projekt werden wir eine Technologie einsetzen, die gemeinsam von den beiden beteiligten ETH-Forschungsgruppen entwickelt wurde und die einen einzigartigen Einblick in die molekulare Organisation von Protein-RNA-Komplexen erlaubt. Die Methode basiert auf einer durch ultraviolettes Licht ausgelösten Quervernetzung, um die Interaktionen zwischen Proteinen und RNA zu stabilisieren. Wir werden eine Technik namens Massenspektrometrie verwenden, um die interagierenden Regionen zu identifizieren. Dieser Ansatz, von uns CLIR-MS genannt, hat bereits wertvolle Einblicke für andere Protein-RNA-Komplexe geliefert. In diesem Technologietransfer-Projekt wollen wir die Anwendung der Methode auf klinisch relevante Proben (Zelllinien, Hirn- und Muskelgewebe) erweitern und eine neue Art von Marker entwickeln, die strukturelle und funktionelle Zusammenhänge berücksichtigt.
Bedeutung	Neurodegenerative und myodegenerative Krankheiten stellen weiterhin eine grosse therapeutische Herausforderung dar. Um nur ein Beispiel zu nennen: ALS ist eine multifaktorielle Krankheit mit sporadischen und vererblichen Formen und verschiedene Proteine wurden mit ihr in



	<p>Verbindung gebracht. Die Ergebnisse dieses Projekts werden helfen, die Relevanz von RNA-bindenden Proteinen besser zu verstehen und damit die Basis für verbesserte Diagnose und Therapie liefern. Insbesondere wird das Projekt als Pilotstudie dienen, um Daten von Quervernetzungs-experimenten für die Gewinnung von Interaktionsmarkern in krankheits-bezogenen Anwendungen einzusetzen. In diesem Zusammenhang kann das Konzept auch auf weitere Erkrankungen, bei denen Protein-RNA-Wechselwirkungen eine Rolle spielen, angewendet werden und es ist für grössere Probenzahlen skalierbar.</p>
--	---

**Français**

Titre du projet	Détecter les signatures d'interaction des protéines et RNA dans les maladies neurodégénératives et myo-dégénératives au moyen de la spectrométrie de masse
Requérant principal	Dr. Alexander Leitner, ETH Zurich, Department of Biology, Institute of Molecular Systems Biology
Consortium	ETH Zürich, avec des partenaires de coopération externes à l'université de Zürich et à l'hôpital universitaire de Zürich
Résumé	Les interactions protéine- RNA régulent des processus biologiques importants et jouent un rôle dans beaucoup de maladies, entre autres dans les maladies neuro et myo-dégénératives. Dans ce projet, nous mettrons au point des signatures pour de telles interactions dysfonctionnelles et nous les utiliserons pour examiner les processus régulateurs dans les modèles de maladies et les prélèvements de tissu des patients. Cette démarche permettra de mieux connaître les perturbations des interactions protéine-RNA et devrait aider à mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.
Contexte	Il est connu que les protéines-RNA jouent un rôle dans les maladies neurodégénératives comme par ex. la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DFT), et dans les maladies myo-dégénératives (comme par ex. la myosite à inclusion (engl. IBM). La protéine TDP-43 a été, par ex., mise en évidence dans les trois maladies mais il faut d'abord clarifier plus exactement quel rôle cette protéine et d'autres encore y jouent dans le déclenchement et le déroulement des maladies. L'examen des interactions de protéine-RNA au niveau moléculaire permettra de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.
But	Dans ce projet, nous utiliserons une technologie mise au point par les deux groupes de recherches de l'ETH et qui permet une compréhension toute particulière de l'organisation moléculaire des complexes protéine-RNA. Cette méthode est basée sur une réticulation provoquée par des ultraviolets pour stabiliser les interactions protéine-RNA. Nous utiliserons une technique appelée spectrométrie de masse pour identifier les régions inter-agissantes. Cette démarche que nous appelons CLIR-MS nous a déjà donné des informations précieuses pour d'autres complexes de protéine-RNA. Dans ce projet de transfert de technologie nous voulons étendre l'application de cette méthode à des prélèvements importants au niveau clinique (lignes de cellules, tissus cérébraux et musculaires), et mettre au point une nouvelle sorte de marqueurs qui tient compte des rapports structuraux et fonctionnels.
Importance	Les maladies neuro et myo-dégénératives continuent à représenter un grand défi thérapeutique. Un exemple parmi tant d'autres: la SLA est une maladie à facteurs multiples avec des formes sporadiques et congénitales et on a pu mettre plusieurs protéines en relation avec cette maladie. Les résultats de ce projet aideront à mieux comprendre



	<p>l'importance des complexes protéines-RNA et donc, serviront de base pour les diagnostics et les thérapies. Ce projet servira en particulier d'étude pilote, utilisable pour appliquer les données des expériences réticulaires des marqueurs d'interaction dans le cas des maladies. A ce niveau, ce concept peut également être utilisé pour d'autres maladies dans lesquelles les échanges protéine-RNA jouent un rôle, ainsi que pour davantage d'essais.</p>
--	---