

EINLEITUNG

Deletionen sowie Duplikationen im genomischen Bereich 22q11.2 (im Folgenden: DS22q11.2 bzw. Dup22q11.2) sind mit ca. 1:3500 bzw. 1:1600 nach dem Down-Syndrom die häufigsten humanen genetischen Mutationen. Patienten mit DS22q11.2 und Dup22q11.2 stellen eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung von u.a. kardiovaskulären und psychiatrischen Erkrankungen dar. Es sind erhöhte Prävalenzraten von u. a. Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizits-/hyperaktivitätsstörungen (ADHS), affektiven und Angsterkrankungen von je bis zu 40% beschrieben. In Zelllinien, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) von Patienten generiert werden, wird die kardiale und neuronale Entwicklung modelliert. Hierbei liegt der Fokus auf folgenden Fragestellungen:

1. Welche zellulären und molekularen Unterschiede lassen sich in der Zelldifferenzierung kardialer sowie neuronaler Linien darstellen?
2. Welche Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede bestehen zwischen den Modellen von DS22q11.2/Dup22q11.2 und anderen häufigen neuropsychiatrischen Phänotypen (ADHS, bipolare Störung (BP))? Inwieweit ist die Spezifik des zellulären Phänotyps mit dem Vorhandensein einer kardialen Symptomatik assoziiert?
3. Welche Effekte sind durch die Modellierung von Umwelteinflüssen (z.B. Glucocorticoide, Psychopharmaka) sowie immunologischen Einflussfaktoren (z.B. IL-6) auf den zellulären Phänotyp nachweisbar?

METHODEN

Klinische Tiefenphänotypisierung

Induzierung von pluripotenten Stammzellen

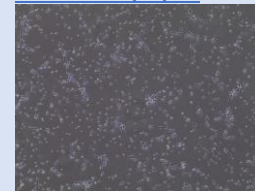
Differenzierung von frühen kortikalen Neuronen und Kardiomyozyten

Patienten mit DS22q11.2 bzw. Dup22q11.2

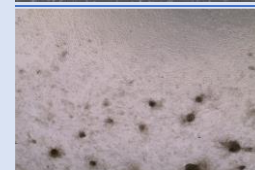
Klinische Phänotypisierung
Psychodiagnostik

Kontrollprobanden

Reprogrammierung aus Fibroblastenlinien mit Hilfe CytoTune iPS 2.0 Sendai Reprogramming Kit



Frühe kortikale Neurone, Protokoll nach Silvano et al. 2018 (Kontrolllinie)



Frühe Kardiomyozyten Protokoll nach Kadari et al. 2014 (Kontrolllinie)

ERGEBNISSE

- Rekrutierung von 2 Patienten mit DS22q11.2 sowie 3 Patienten mit Dup22q11.2, 3 Patienten mit Bipolarer Störung, 3 Patienten mit ADHS, 2 gesunde Kontrollen
- Kategorisierung der Information aus internistischen und neuropsychiatrischen Untersuchungsbefunden
- Generierung von iPSC und Differenzierung zu kortikalen Neuronen und Kardiomyozyten

Untersuchungsplan:

- Charakterisierung mithilfe von Immunfärbungen und nukleäre und mitochondriale Transkriptomanalysen
- Untersuchung der Synapsenbildung in der 2D-Neuronenkultur mittels Immunfluoreszenzfärbung und Konfokalmikroskopie
- Messung von Dopamin und Serotonin, insbesondere präsynaptisch, durch fluoreszenzmarkiertes molecular imaging für Massenspektrometrie
- Calcium-imaging in Neuronen/ Kardiomyozyten
- Untersuchung von Umwelteinflüssen: Stimulation mit Interleukin-6 und Glucocorticoide, Kokulturen kardiovaskulärer mit neuronalen Zellen
- Zelluläre Wirkung von Methylphenidat und Serotoninwiederaufnahmehemmern

SCHLUSSFOLGERUNG

Zellmodelle von CNVs sind einer der besten Ansatzpunkte für die Untersuchung der Pathogenese von genetisch mitbedingten komplexen Erkrankungen. Das geplante Projekt leistet einen Beitrag zur Erforschung der Pathogenese in der frühen Entwicklung begründeter Störungen mit komplexem Phänotyp.

REFERENZEN

- Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. The American Journal of Psychiatry, 171(6), 627–639. Kadari et al. Robust Generation of Cardiomyocytes from Human iPSC Cells Requires Precise Modulation of BMP and WNT Signaling Stem Cell Rev and Rep (2015) 11:560–569; Silvano et al. Improved Generation of Induced Pluripotent Stem Cells From Hair Derived Keratinocytes - A Tool to Study Neurodevelopmental Disorders as ADHD Front Cell Neurosci 2018 Sep 25;12:321, Hoeffding et al. Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study JAMA Psychiatry 2017 Mar 1;74(3):282-290