

Identification and Validation of novel genes implicated in Neurosensory and Neurological Diseases

Ariane KRÖLL-HERMI

Zusammenfassung

Weltweit sind etwa 5-10 % der Bevölkerung von einer seltenen genetischen Erkrankung betroffen. Obwohl das Interesse an seltenen Krankheiten in den letzten Jahren gewachsen ist, gibt es häufig noch keine Therapiemöglichkeiten. Um die molekularen Prozesse dieser Krankheiten besser zu verstehen und neue therapeutische Angriffspunkte zu finden, ist es daher sehr wichtig, alle Krankheitsverursachende Gene dieser Krankheiten zu identifizieren.

Im Verlauf meiner Doktorarbeit habe ich mich insbesondere auf die Identifizierung neuer Krankheitsgene konzentriert, die mit neurologischen- und neurosensorischen Erkrankungen assoziiert sind. Die Strategie, mit der ich diese Gene identifiziert habe, basierte hauptsächlich auf der Analyse von *Next-Generation Sequencing* Daten von Patienten, die Validierung der Varianten *via* Sanger-Sequenzierung und die Durchführung funktioneller Experimente unter Verwendung von Patientenzellen und dem Zebrafischmodell um die Pathogenität der neuen Genmutationen zu überprüfen. Mit Hilfe dieser Strategie trug ich zur Identifizierung drei neuer Krankheitsge bei.

In **Projekt 1**, wurden in 13 Individuen mit einer syndromalen Form der Geistigen Behinderung (mit Autismus, Epilepsie und Hypotonie) Varianten in einem der Protein Arginine Methyltransferase Genen identifiziert. Tatsächlich konnte ich feststellen dass viele Gene assoziiert mit Autismus und Geistiger Behinderung in den Zellen von Patienten in ihrer Transkription beeinträchtigt waren. Darüber hinaus deuten eine längere primäre Zilienlänge sowie die Beeinträchtigung der Transkription verschiedener Ziliengene in den Zellen dreier Patienten auf eine mögliche Rolle des Proteins während der Entwicklung der primären Zilie hin.

In **Projekt 2** trug ich zur Identifizierung einer heterozygoten Missense-Mutation in einem nicht-muskulären Myosin Gen in drei Familienmitgliedern mit einem Baraitser-Winter-Cerebro-Fronto-Facial-Syndrom (BWCF) assoziiert mit Fehlbildungen des Augapfels (Kolobom, Ptosis und kraniofaziale Merkmale) bei. In vorangehenden Publikationen wurde gezeigt, dass das Kandidatenprotein *in silico* mit ACTB und ACTG1 (BWCF assoziierte Proteine) interagiert und an der Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts beteiligt ist. Tatsächlich konnten wir in den Zellen der Patienten eine abnormale Struktur des Aktin-Cyotskeletts feststellen. Bei Zebrafischen führte eine verringerte Expression des Gens zu Augen- und Muskelanomalien.

In **Projekt 3** wurde eine Genomsequenzierung bei drei Familienmitgliedern mit schwerer Taubheit und früh einsetzendem Katarakt durchgeführt. Eine homozygote Variante in Intron 10 des *PSMC3*-Gens, die zu einem lokalen Spleißeffekt führt wurde identifiziert. *PSMC3* ist

Teil des 26S-Proteasoms und wichtig für die Zellhomeostase. Tatsächlich wiesen Patientenzellen eine beeinträchtigte Proteinhomeostase auf und waren nicht in der Lage, proteotoxischen Stress zu kompensieren. Bei Zebrafischen führte eine reduzierte *psmc3* Expression, zu Anomalien der Innenohrentwicklung.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse tragen dazu bei ein besseres Verständnis für die Pathophysiologie dieser Krankheiten zu bekommen und helfen möglicherweise in Zukunft dabei neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.