

Leipzig, 20. Oktober 2024

Abschlussbericht Promotionsprojekt: „Die Rolle von WDFY3 und dem Wnt/ β -Catenin Signalweg bei neurologischen Entwicklungsstörungen und der Gehirngröße“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wie von Ihnen gewünscht, möchte ich Ihnen hiermit einen Überblick über meine Arbeit im vergangenen Förderzeitraum geben und meine Forschungsergebnisse abschließend zusammenfassen. Bezüglich meiner Arbeiten und Ergebnisse im ersten Förderzeitraum verweise ich auf meinen Zwischenbericht.

Arbeiten und Ausblick:

Ich habe das vergangene Halbjahr dafür genutzt die letzten Experimente in Leipzig zu koordinieren, das Manuskript fertiggestellt und für eine Publikation in einem peer-reviewten Journal vorbereitet. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse bei der Behandlung der Neuroblastomzellen mit Lithiumchlorid haben wir begonnen mit dem Team von Professor Konstantinos Zarbalis von der University of California, Davis zusammenzuarbeiten. Die dort erzielten Ergebnisse sollen in das Manuskript einfließen, weshalb wir es noch nicht eingereicht haben. Eine Version des veröffentlichten Manuskripts werde ich Ihnen selbstverständlich zusenden. Schließlich habe ich ein Poster auf der diesjährigen Konferenz der europäischen Gesellschaft für Humangenetik in Berlin vorgestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Loss-of-Function-Varianten (LoF) in *WDFY3* führen zu einer monogenen Erkrankung, die durch eine leichte bis mittlere neurologische Entwicklungsverzögerung, neuropsychiatrische Störungen (z.B. Autismus) sowie eine erhöhte Gehirngröße gekennzeichnet ist. In meiner Arbeit präsentieren wir die bislang umfassendste Beschreibung von Patientenfällen mit LoF-Varianten in *WDFY3* (n=32).

Um die Auswirkungen von LoF-Varianten in *WDFY3* zu untersuchen, wurde die Genexpression von *WDFY3* in der menschlichen Neuroblastom-Zelllinie SH-SY5Y mittels Knockdown durch siRNA herunterreguliert. Dies führt zu einer Störung im Abbau des aggregierten Huntingtin-Proteins sowie zu einer verringerten Proteinkonzentration des Ubiquitin-bindenden Proteins p62/SQSTM1. Dies zeigt, dass LoF-Varianten in *WDFY3* den Abbau von Proteinen mittels Autophagie beeinflussen. Durch Transkriptom-Analysen konnten wir mehrere dysregulierte Genregulationsnetzwerke identifizieren, insbesondere solche, die für die neuronale Entwicklung und Reifung von Nervenzellen wichtig sind. Auch sind der MAPK/ERK1/2- und der WNT/ β -Catenin-Signalweg dysreguliert, was durch eine erhöhte Expression von ERK1/2 und eine verminderte Expression von β -Catenin auf Proteinebene bestätigt wurde.

Darüber hinaus haben wir eine Zunahme der Zellproliferation beobachtet, gekennzeichnet durch eine erhöhte Zellzahl sowie eine gesteigerte Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 und des PCNA-Gens. Im Gegensatz dazu war die neuronale Zelldifferenzierung beeinträchtigt, was sich durch ein vermindertes Neuritenwachstum zeigte. Interessanterweise zeigte sich, dass differenzierte neuronale

Zellen im Vergleich zu undifferenzierten Zellen eine deutlich erhöhte *WDFY3*-Genexpression aufwiesen, was die Rolle von *WDFY3* in der neuronalen Differenzierung zeigt. Schließlich konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit Lithiumchlorid mit einer erhöhten Genexpression von *WDFY3* verbunden war. Dieses mögliche neue Therapiekonzept untersuchen wir aktuell in einem Mausmodell. Hier konnte bereits gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Lithiumchlorid auch in Nervenzellen von Mäusen die Genexpression von *Wdfy3* steigert.

Ich möchte mich für die großzügige Unterstützung durch die Roland Ernst Stiftung und die hervorragende Betreuung dieses Stipendiums durch Frau Hennig bedanken und stehe Ihnen für Rückfragen zu meinem Projekt sehr gerne zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen



Moritz Paha