

Short biography

Edna Grünblatt ist Leiterin des Forschungsbereichs Translationale Molekularpsychiatrie an der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (PUK) und Professorin an der Universität Zürich, Schweiz. Ihre Forschungsschwerpunkte sind psychische Entwicklungsstörungen, darunter Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus-Spektrum-Störung (ASS), Psychosen (bis hin zur Schizophrenie) und früh einsetzende Zwangsstörungen (OCD). Sie hat Forschungen sowohl in der präklinischen als auch in der molekularen Grundlagenforschung durchgeführt, wobei sie beide Ansätze in eine translationale Forschung integriert hat. Zu den verwendeten Techniken gehören Molekulargenetik, Epigenetik, Neuropsychopharmakologie, neuronale Zellmodelle und biochemische Messungen. Ziel ihrer Forschung ist es, die Ätiopathologie der Störungen aufzuklären und Biomarker für die Frühdiagnose und die personalisierte Präzisionsmedizin zu entdecken, die das Ansprechen auf die Behandlung und die Behandlungsergebnisse vorhersagen. Derzeit hat sie ein patientenspezifisches neuronales iPSC-Modell (induzierte pluripotente Stammzellen) entwickelt, um eine personalisierte Medizin zu ermöglichen, indem sie die neuronalen/molekularen Veränderungen in einer Schale "ex vivo" untersucht. Dieses Modell bietet einen nicht-invasiven Ansatz zur Untersuchung der Ätiopathologie neurologischer Entwicklungsstörungen sowie zur Erprobung von Arzneimitteltherapie und zur Entwicklung neuer Therapieansätze.

Titel: Wachsen ADHS-Neuronen anders? Eine Untersuchung mit pluripotenten Stammzellen.

Grünblatt Edna¹⁻³

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Psychiatric University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

² Neuroscience Center Zurich, University of Zurich and the ETH Zurich, Zurich, Switzerland

³ Zurich Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Switzerland

Das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist eine der häufigsten psychiatrischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen, von der weltweit über 5 % der Bevölkerung betroffen sind und die durch funktionelle und strukturelle Hirnreifungsverzögerungen gekennzeichnet ist [1]. Genetische Studien deuten auf eine mögliche Beteiligung des Wnt-Signalwegs hin, von dem bekannt ist, dass er eine grundlegende Rolle bei wesentlichen Zellprozessen wie Proliferation, Differenzierung und Reifung während der Neuroentwicklung spielt [2,3]. Um patientenspezifische Phänotypen und Mechanismen, die ADHS zugrunde liegen, auf zellulärer und molekularer Ebene zu untersuchen, ist die Verwendung von aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) gewonnenen neuronalen Vorläuferzellen (NPCs) ein vielversprechendes Modell für die Erzeugung einer funktionellen Mikroumgebung des zentralen Nervensystems in vitro. In diesem Zusammenhang sollte in dieser Studie untersucht werden, ob die Zellproliferation in verschiedenen Entwicklungsstadien (iPSCs und NPCs) beeinträchtigt ist, was möglicherweise zu der gestörten Neuroentwicklung bei ADHS führt. Kinder und Jugendliche mit der Diagnose ADHS,

die auf Psychostimulanzien (Methylphenidat) ansprechen, und Kontrollpersonen (zwischen 6 und 18 Jahren) wurden von der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Zürich rekrutiert. Für die Studie wurden nur Patienten mit hohen polygenen Risikoscores (PRS) (d.h. einer hohen genetischen Veranlagung für ADHS) und Kontrollen mit niedrigen PRS ausgewählt. Die Wachstumsraten von iPSCs und NSCs wurden mit einer impedanzbasierten Echtzeittechnik unter Verwendung von xCELLigence ermittelt, bei der die Steigungen der Impedanzkurven als Maß für die Proliferationsraten berechnet wurden. Anschließend wurden zwei weitere Methoden angewandt: (1) EdU-Färbetest zur Quantifizierung der proliferativen Zellen während der S-Phase des Zellzyklus zu bestimmten Zeitpunkten; und (2) Wst-1-Test zur Messung der Lebensfähigkeit der Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten. In dem Vortrag werden die Ergebnisse der Studie und künftige Perspektiven unter Verwendung von iPSC-abgeleiteten Neuronen vorgestellt.

References

[1] Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J.P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Rapoport, J.L., 2007. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 19649–19654. doi:10.1073/pnas.0707741104

[2] Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J.I., Grasby, K.L., Grove, J., Gudmundsson, O.O., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M.V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J.B., Martin, A.R., Martin, N.G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D.S., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Poterba, T., Poulsen, J.B., Ripke, S., Robinson, E.B., Satterstrom, F.K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G.B., Won, H., Wright, M.J., Andreassen, O.A., Asherson, P., Burton, C.L., Boomsma, D.I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H.R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K.-P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L.A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E.J., Sullivan, P.F., Thapar, A., Tung, J.Y., Waldman, I.D., Medland, S.E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Werge, T., Mors, O., Mortensen, P.B., Daly, M.J., Faraone, S.V., Børglum, A.D., Neale, B.M., 2018. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics* 51, 63–75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7

[3] Grünblatt, E., Bartl, J., Walitza, S., 2018. Methylphenidate enhances neuronal differentiation and reduces proliferation concomitant to activation of Wnt signal transduction pathways. *Translational Psychiatry* 8. doi:10.1038/s41398-018-0096-8