

Zerebrale kavernöse Gefäßmalformationen

- Institut für Humangenetik -



iPSC-basierte Zellkulturforschung

Im aktuellen Promotionsprojekt werden mittels CRISPR/Cas9 und Einzelzellklonierung CCM3-defiziente Zellklone der AICS-0090 iPSC-Linie generiert. Durch die endogene Expression von dCas9-KRAB ist anschließend eine gezielte Modulation von Pathomechanismen der zerebralen Kavernomatose (CCM) in differenzierten Knockout-Endothelzellen mittels CRISPR-Interferenz möglich.

Hochdurchsatzsequenzierungen

Durch den Einsatz von Panel-, Exom- und Genomsequenzierungen ist es uns gelungen, erstmals komplexe Strukturvarianten in den CCM-Genen zu identifizieren und damit ein besseres Verständnis der genetischen Ursachen der zerebralen kavernösen Gefäßmalformationen (CCM) zu gewinnen.

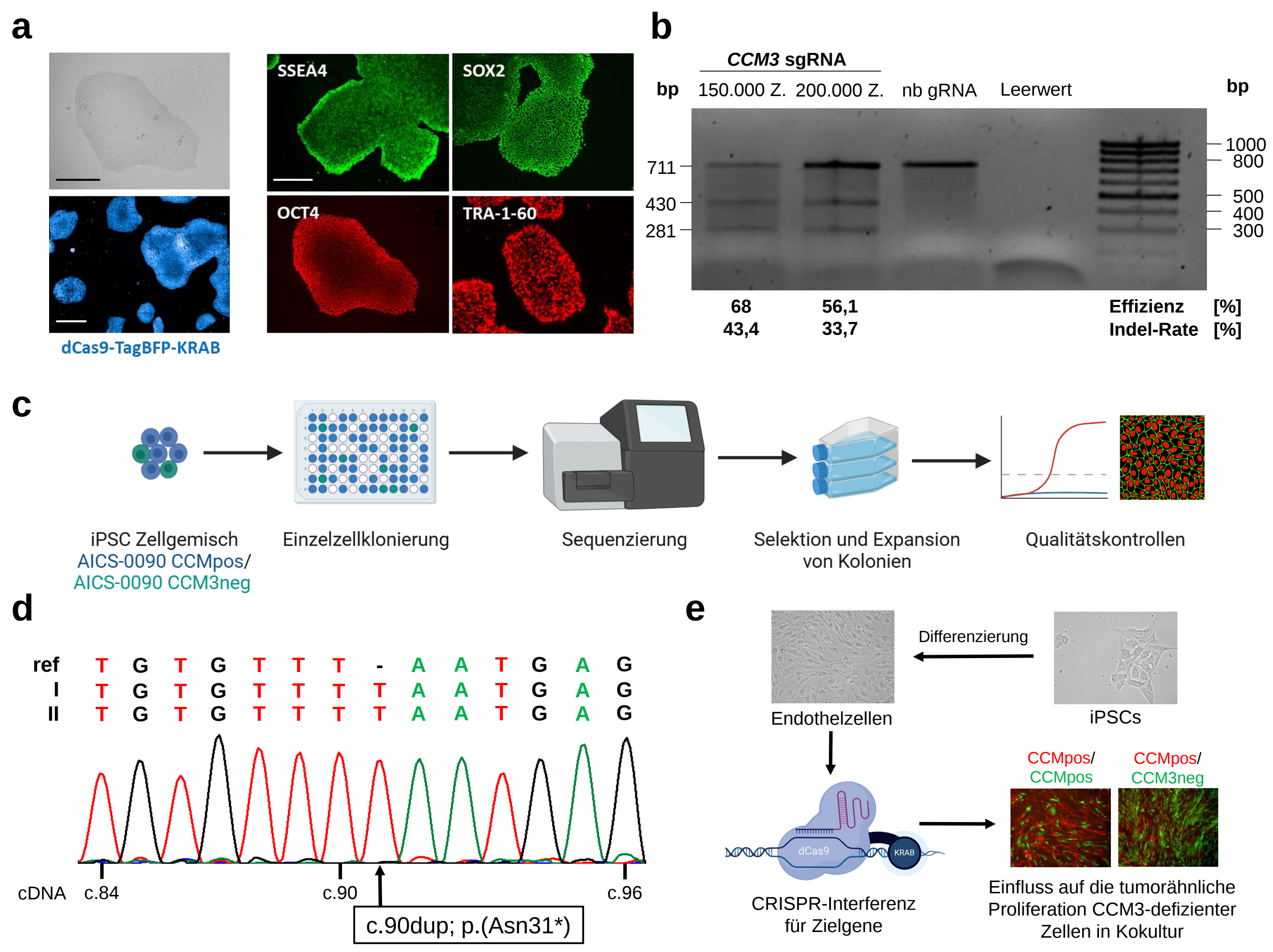


Abb. 1: CRISPR/Cas9-vermittelte Editierung des CCM3-Gens in AICS-0090 iPSCs und Anwendung der CRISPR-Interferenz-Technologie in differenzierten Endothelzellen. Abb. 1c,e erstellt mit biorender.com.

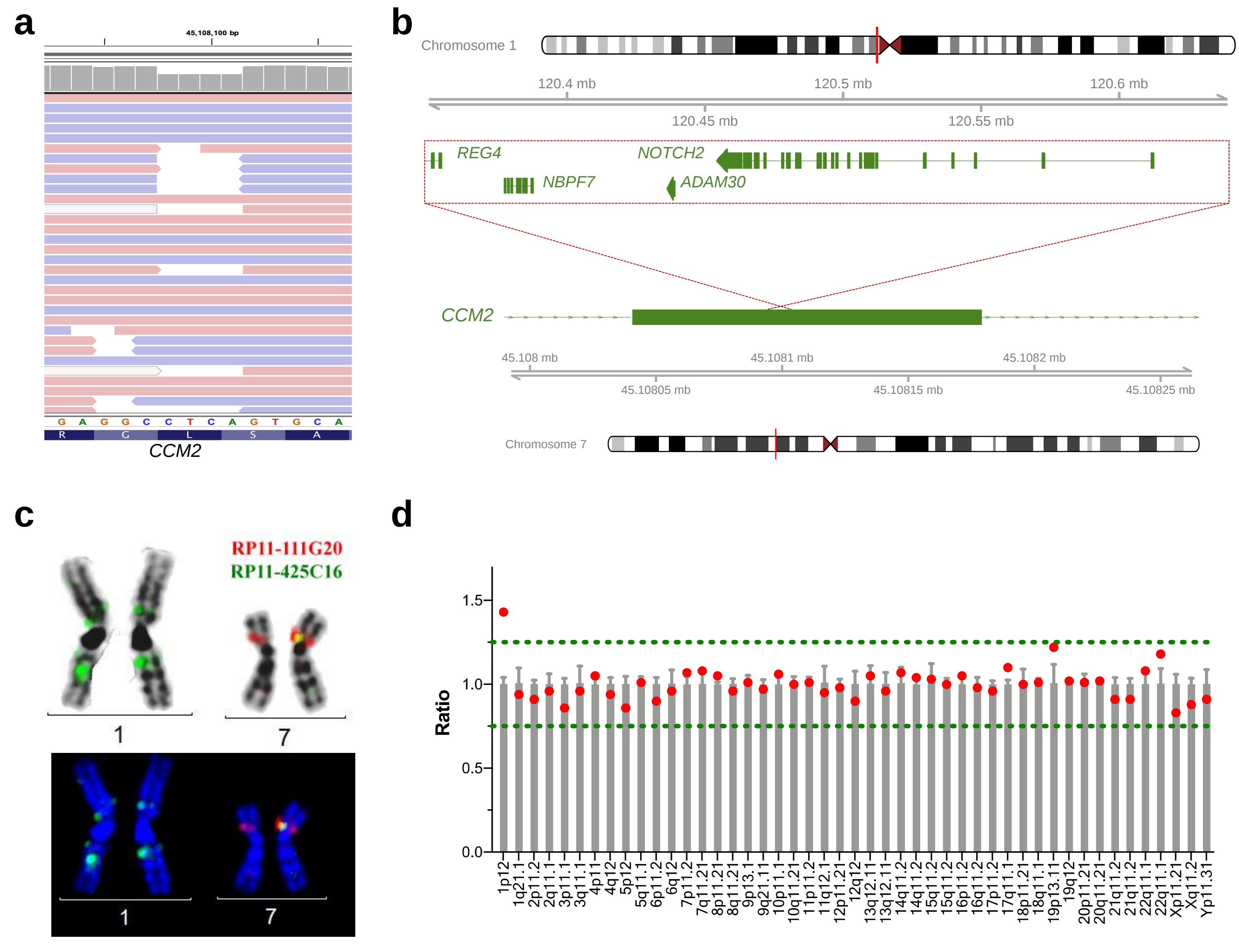


Abb. 2: Identifizierung der ersten interchromosomalen Insertion bei einem Patienten mit zerebralen und spinalen kavernösen Malformationen (CCM).

Förderungen:



Forschungsverbund Molekulare Medizin



Aktuelle Publikationen (Auswahl):

- Skowronek D, Pilz RA, [...], Felbor U, Rath M. High-throughput differentiation of human blood vessel organoids reveals overlapping and distinct functions of the cerebral cavernous malformation proteins. **bioRxiv** 2024 (Preprint); doi: 10.1101/2024.12.04.626588.
- Pilz RA, Skowronek D, [...], Felbor U, Rath M. Endothelial Differentiation of CCM1 Knockout iPSCs Triggers the Establishment of a Specific Gene Expression Signature. **International Journal of Molecular Sciences** 2023; 24:3993.
- Pilz RA, Skowronek D, [...], Felbor U, Rath M. Using CRISPR/Cas9 genome editing in human iPSCs for deciphering the pathogenicity of a novel CCM1 transcription start site deletion. **Frontiers in Molecular Biosciences** 2022; 9:953048.
- Skowronek D, Pilz RA, [...], Felbor U, Rath M. Cas9-Mediated Nanopore Sequencing Enables Precise Characterization of Structural Variants in CCM Genes. **International Journal of Molecular Sciences** 2022; 23:15639.
- Rath M, [...], Felbor U. Contact-dependent signaling triggers tumor-like proliferation of CCM3 knockout endothelial cells in co-culture with wild-type cells. **Cellular and Molecular Life Sciences** 2022; 79:340.
- Byrne AB, [...], Rath M, Felbor U, [...], Harvey NL. Pathogenic variants in *MDFIC* cause recessive central conducting lymphatic anomaly with lymphedema. **Science Translational Medicine** 2022; 14:eabm4869.



Ansprechpartner: Till Page, Dr. rer. nat. Robin A. Pilz, Prof. Dr. med. Ute Felbor
Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Greifswald
Fleischmannstraße 43, 17475 Greifswald
<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/humangen/forschung/>