

Nathalie Allmaier
Dr. med.

Genetische Variabilität im *Bone morphogenetic protein 4* und im *Bone morphogenetic protein 7* bei Patienten mit kongenitalen Anomalien der Niere und des Harntrakts (CAKUT)

Geboren am 22.11.1977 in Tübingen
Staats-Examen am 10.05.2006 an der Universität Heidelberg / Fakultät Mannheim

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Schaefer

Der Begriff CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) umfasst konnatale Nierenanomalien und Uropathien. Diese Fehlbildungen treten bei 0,5% aller Schwangerschaften auf und sind mit einem Anteil von 30% die Hauptursache für chronisches Nierenversagen im Säuglings- und Kleinkindalter.

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass Mutationen in Genen, die bei der Entwicklung der Niere und des Harntrakts eine Rolle spielen, zur Entstehung von CAKUT beitragen können.

Das Bone Morphogenetic Protein 4 und das Bone Morphogenetic Protein 7 besitzen vielfältige Funktionen in der Entwicklung der Niere und des Harntrakts, wie durch Studien an *Knock-out* Mäusen gezeigt werden konnte. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Dissertation eine molekulare Analyse dieser beiden Gene bei Patienten mit CAKUT durchgeführt.

Es konnten erstmals bei Patienten mit CAKUT Mutationen im *Bmp4*-Gen identifiziert werden. In einem Kollektiv von 213 Patienten fanden sich bei vier Patienten drei unterschiedliche heterozygote Mutationen im *Bmp4*-Gen (S91C (2x), T116S, N150K). Diese konnten im Kontrollkollektiv nicht beobachtet werden. Die genetischen Varianten sind Punktmutationen, welche Basenaustausche bedingen und zu Aminosäuresubstitutionen führen. Die Mutationen befinden sich in hochkonservierten Bereichen der Pro-Domäne des BMP4. Es wird angenommen, dass die Pro-Domäne an der Regulation der Proteinaktivität beteiligt ist. Durch die Mutationen könnten die Wirkstrecke und Wirkdauer des Proteins beeinflusst werden. Weiterhin konnte ein theoretischer Zusammenhang zwischen dem Phänotyp und der Funktion von BMP4 hergestellt werden. Alle vier Patienten weisen hypo- oder dysplastische Nieren auf, drei davon leiden zudem unter einem VUR. Eine Patientin hat außerdem eine Nierenagenesie.

Neben den Mutationen wurde der bereits bekannte Polymorphismus A152V im *Bmp4*-Gen identifiziert und ausgewertet. Im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv konnte mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung gefunden werden. Dies bedeutet, dass der Polymorphismus mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht an der Krankheitsentstehung beteiligt ist.

Bei der Studie am *Bmp7*-Gen wurde eine Mutation im Intron identifiziert (IVS5+56). Die Variante beeinflusst die Bindungsaffinität mehrerer Bindungsstellen von SR-Proteinen. Zudem wird eine kryptische Spleißstelle geschaffen. Die Patientin ist heterozygote Trägerin der Mutation. Phänotypisch weist sie eine Verdopplung des rechten Harntrakts auf. Die genetische Variante wird autosomal-dominant vererbt. Ob diese Mutation für die Entstehung von CAKUT relevant ist, ist unklar.

Ein Vergleich der Genotypen der Patienten- mit der Kontrollkohorte des im *Bmp7*-Gen beobachteten Polymorphismus IVS6+50 zeigte, dass dieser mit hoher Wahrscheinlichkeit für die Pathogenese von CAKUT nicht von Bedeutung ist.

Funktionelle Studien sind nötig, um weitere Aussagen über die Krankheitsrelevanz der in dieser Arbeit identifizierten Mutationen treffen zu können. Eine multifaktorielle Genese von CAKUT ist hinsichtlich der Familienanalysen zu vermuten.