

Anna Sarah Schossig
Dr. med.

Genomweite Kopplungsanalysen und Kandidatengensequenzierung zur Identifikation der molekularen Grundlagen des Kohlschütter-Tönz-Syndroms

Geboren am 20.03.1982 in Bremen

Staatsexamen am 18.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Johannes Zschocke

Seit der Erstbeschreibung des Kohlschütter-Tönz-Syndroms durch Kohlschütter et al. 1974 wurde diese seltene genetische Erkrankung in Fallberichten in der Literatur bei insgesamt 25 Betroffenen beschrieben. Die charakteristischen Symptome sind eine epileptische Enzephalopathie und eine symmetrische Amelogenesis imperfecta der Milchzähne und der permanenten Zähne. Die Stammbäume der betroffenen Familien sprechen für einen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus. Bisher konnte die genetische Ursache des Syndroms nicht gefunden werden. Daher ist eine molekulargenetische Diagnostik nicht möglich, und die Diagnose muss rein klinisch gestellt werden.

In der Universitätskinderklinik Heidelberg wurde das Kohlschütter-Tönz-Syndrom in zwei Familien diagnostiziert. Dabei zeigten in der einen Familie zwei Kinder von Eltern, die Cousin und Cousine ersten Grades sind, sowie ein Kind in der anderen Familie, in der die Eltern nicht verwandt sind, die für das Kohlschütter-Tönz-Syndrom typische Kombination von Symptomen. Außerdem wurde das Kohlschütter-Tönz-Syndrom in einer weiteren konsanguinen Familie in der Zahnklinik der Universität Heidelberg diagnostiziert. Hier waren drei Geschwister und eine Cousine betroffen, die allerdings eine mildere Ausprägung des Krankheitsbildes zeigten.

Ziel dieser Arbeit war, durch Kopplungsanalysen in den betroffenen konsanguinen Familien mittels genomweiter SNP-Analysen mit DNA-Microarrays eine chromosomale Region zu identifizieren, in der sich die krankheitsverursachende Genveränderung befindet. In dieser Region sollten mit Hilfe bioinformatischer Datenbanken Kandidatengene bestimmt und diese durch Sequenzierungen der kodierenden Genabschnitte bei den Betroffenen auf Mutationen untersucht werden, welche die Ursache der Erkrankung sein können.

Dabei wurden die Ergebnisse der Kopplungsanalysen mehrerer betroffener Familien miteinander verglichen. So konnte eine Region auf Chromosom 16p13.3 als Kandidatenregion identifiziert werden, die den Bereich der physical position von 2,96 bis 5,49 Mb umfasste.

Es wurden 28 der 63 in der Kandidatenregion identifizierten Gene bei Patienten sequenziert. Dabei wurden in den hier untersuchten kodierenden Abschnitten der Gene fast ausschließlich bekannte Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) gefunden. Die wenigen, nicht in den Datenbanken als Polymorphismen verzeichneten Veränderungen, die bei einzelnen Patienten gefunden wurden, stellten sich als nicht relevant heraus. Es konnte keine genetische Veränderung festgestellt werden, die als krankheitsauslösend in Frage kommt.