

Vor- und Nachname: Uwe Thiel

Dr. med.

Experimentelle Kandidatengen-Analyse zum Aufschluss über die Ätiologie der Posterioren Urethralklappen und des Prune-Belly-Syndroms

Geboren am 09.08.1978 in Lima

3. Staatsexamen am 15.11.2006 an der Universität zu Lübeck

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Identifizierung eines möglichen genetisch determinierten Hintergrundes zweier angeborener Krankheitsentitäten unklarer Ätiologie. Es handelt sich hierbei um das Prune-Belly-Syndrom und das Krankheitsbild der posterioren Urethralklappen. Ihr spradisches gemeinsames Auftreten bei männlichen Nachkommen gesunder konsanguiner Elternpaare gibt Anlass zur Vermutung eines genetischen Zusammenhangs beider Krankheitsbilder und eines zugrunde liegenden autosomal-rezessiven Vererbungsmodus.

In der hier untersuchten Kernfamilie wiesen in der Nachkommenschaft eines konsanguinen gesunden Elternpaares fünf von sechs Kindern posteriore Urethralklappen und zwei dieser Kinder ein zusätzliches Prune-Belly-Syndrom auf, von denen eines verstorben ist. Alle Betroffenen waren Jungen, das einzige Mädchen war bezüglich der untersuchten Krankheitsbilder gesund. Es erfolgte eine Homozygotie-Kartierung für die sieben verbliebenen Mitglieder der Kernfamilie. Sie führte zur Identifizierung von zwei Kandidatengenregionen von denen sich die Größere auf Chromosom 1q und die Kleinere auf Chromosom 11p befand.

In dieser Arbeit wurde bei einem der Kinder, welches sowohl das Prune-Belly-Syndrom als auch posteriore Urethralklappen aufwies, die Kandidatengenregion auf Chromosom 11p, bestehend aus 15 Genen, molekulargenetisch sequenziert und in Hinblick auf Sequenzauffälligkeiten ausgewertet. Die Analyse erfolgte durch Erstellen entsprechender Exon-flankierender Primerpaare, Amplifikation der Exons mit anschließender Sequenzierung und Abgleich der auf dieser Weise erhaltenen genetischen Informationen mit elektronischen Genom-Datenbanken.

Es konnten keine Gendefekte nachgewiesen werden welche unter der Annahme eines autosomal-rezessiven Vererbungsmodus auf einen genetischen Hintergrund und einen Zusammenhang beider Erkrankungen schließen lassen konnten. Die untersuchte Kandidatengenregion wies neben homozygot vorliegenden auch heterozygot vorliegende Genom-Auffälligkeiten auf, was in Opposition zur initialen Annahme eines autosomal-rezessiv vererbten Krankheitsbildes der

Krankheitsbilder steht.

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise auf mögliche Fehlerquellen der Homozygotie-Kartierung. Es ist nicht auszuschließen, dass die Ätiologie der Krankheitsbilder in der untersuchten Familie auf unterschiedlichen Alleldefekten beruht, welche bei ähnlichem Phänotyp in Form homozygoter und zusammengesetzt heterozygoter Haplotypen für verschiedene Krankheitsloci auftreten können. Außerdem besteht bei Vorliegen ähnlicher Phänotypen die Möglichkeit einer zugrunde liegenden genetischen Heterogenität.

Trotz irreführender Ergebnisse der Homozygotie-Kartierung bietet die Sequenzierung der auf Chromosom 1q liegenden Kandidatengenregion eine weitere Möglichkeit zur Identifizierung des gesuchten Genlokus.

Des Weiteren sollte die sporadische Assoziation des Prune-Belly-Syndroms mit einem heterogenen Spektrum von numerischen und strukturellen chromosomalen Aberrationen molekulargenetisch näher untersucht werden.

Die Frage, ob der Ursprung des Prune-Belly-Syndroms in einem intrauterinen Harnabflusshindernis oder in einem mesodermalen Arrest liegt, kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden, beide Theorien schließen sich gegenseitig jedoch nicht aus.

Ein Syndrom welches mit einem solch heterogenen Spektrum von Begleitfehlbildungen assoziiert vorliegen kann mag durch ein eine Vielfalt an ätiologischen Faktoren bedingt sein. Es bestehen deutliche Hinweise einer sekundären Genese des Prune-Belly-Syndroms infolge eines intrauterinen Harnabflusshindernisses. Die genetischen und möglicherweise epigenetischen Hintergründe eines solchen Harnabflusshindernisses und der Fälle in denen bei vorhandenem Prune-Belly-Syndrom kein Harnabflusshindernis nachgewiesen werden kann, bleiben Gegenstand der Forschung.