

Stefanie Pausch
Dr. med.

Mutationsanalyse von *SIX2* in einer unselektierten Kohorte von 137 Kindern mit kongenitalen Anomalien der Niere und ableitenden Harnwege (CAKUT)

Geboren am 17.11.1977 in Trostberg
Staatsexamen am 08.06.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Schaefer

Kongenitale Anomalien der Niere und ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) sind die Hauptursache für chronische Niereninsuffizienz in den ersten zwei Lebensdekaden. Trotz aller diagnostischen und therapeutischen Fortschritte, stellen sie eine relevante Ursache von Morbidität und Mortalität im Kindesalter dar. Diese Malformationen treten isoliert auf, häufiger aber als Kombination renaler und urogenitaler Fehlbildungen oder im Rahmen komplexer Syndrome, mit Fehlbildungen anderer Organsysteme.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Verbindung zwischen dem Auftreten von CAKUT-Erkrankungen und Abweichungen in *SIX2* gezeigt werden. Auch konnten wir die Prävalenz von Gendefekten in *SIX2* bei Kindern mit CAKUT bestimmen.

In einer Kohorte von 137 CAKUT-Patienten wurden mittels kombinierter PCR-SSCP-Analyse und Sequenzierung auffälliger Proben drei verschiedene heterozygote Punktmutationen in *SIX2* identifiziert, die zu einem Aminosäureaustausch führten. Einer der Gendefekte wurde bei drei unverwandten Patienten gefunden. Durch Screening eines grossen Kontrollkollektivs konnten Polymorphismen ausgeschlossen werden.

Eine dieser Missense-Mutationen befindet sich in der in hohem Grade konservierten *SIX*-spezifischen Domäne. Zusammen mit der *Homeo*-Domäne reguliert die *SIX*-Domäne spezifische DNA-Bindungen und interagiert mit Genen aus der *Eya*-Familie, um diese in den Zellkern zu transportieren. Die *SIX*-Domäne dient vermutlich auch der DNA-Bindung des Transkriptionsfaktors Six2 im Zellkern.

Die anderen beiden Mutationen befinden sich innerhalb der partiell konservierten c-terminalen Domäne. Innerhalb der c-terminalen Domäne ist die Position D276 selbst jedoch konserviert. Statistische Analysen kommen zu dem Ergebnis, dass der Aminosäureaustausch P241L einen Verlust der SH3-Bindungsstelle von Six2 bewirkt.

Bei einem Patienten wurden neben einer Punktmutation zwei weitere stumme Mutationen detektiert.

In der Zusammenschau zeigte sich bezüglich der Genotyp-Phänotyp-Korrelation der von den Mutationen betroffenen Familien, dass *SIX2*-Mutationen innerhalb einer Familie eine inkomplette Penetranz und hohe interindividuelle phänotypische Varianz aufweisen.

Da *Six2* schon in der frühen humanen embryonalen Entwicklung im mesonephrogenen Mesenchym der Niere exprimiert wird, kann eine Beteiligung an Fehlbildungen vermutet werden. Im Zusammenspiel zahlreicher Transkriptionsfaktoren und anderer Signalproteine spielt *Six2* eine bedeutende Rolle.

Auch heterozygote Punktmutationen können innerhalb der Dosis-sensiblen Netzwerke der sich gegenseitig in Balance haltender Signalstoffe expressions- bzw. funktionsrelevant sein und die Krankheitsentstehung begünstigen. Wahrscheinlich stellen sie somit eine seltene Ursache für nicht syndromale humane CAKUT-Erkrankungen dar. Damit bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Vermutung, dass unter dem Begriff CAKUT eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst wird, die vermutlich durch das Zusammentreffen mehrerer genetischer Faktoren verursacht werden. Mutationen in *SIX2* sind dabei nur einer dieser genetischen Faktoren, die zur Entstehung dieses polygenen Krankheitsbildes beitragen.