

Miriam Elisabeth Renkert-Baudis
Dr. med.

Mikrodeletions- / Mikroduplikationsscreening durch Array-CGH bei Patienten mit kongenitalen kombinierten renalen und extrarenalen Fehlbildungen

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

In diesem Projekt untersuchten wir das Genom von 30 Patienten mit renalen und/oder urogenitalen Fehlbildungen und zusätzlichen extrarenalen Symptomen mittels Array-CGH. Die Arbeitshypothese war, dass DNA-Mikroimbalancen zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz an der Pathogenese bei Patienten mit CAKUT beteiligt sind.

Als Einschlusskriterien für unsere Studie galten Fehlbildungen des CAKUT-Symptomenkomplexes mit zusätzlichen extrarenalen Fehlbildungen. Drei weitere Patienten, deren renale Symptomatik nicht als klassisches CAKUT gewertet werden kann, wurden wegen ihrer extrarenalen Symptome und ihres syndromalen Erscheinungsbildes ebenfalls eingeschlossen.

Im Zeitraum von Januar bis August 2007 erfolgte die Rekrutierung der Patientenkohorte, die ausführliche Aufklärung über unsere Studie und ihre Zielsetzung, eine körperliche (und häufig zusätzlich eine sonographische) Untersuchung und die Erhebung einer gezielten Kranken- und Familienanamnese.

Nach Zustimmung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten folgte eine einmalige Blutentnahme (10 ml EDTA-Blut, 10 ml Natrium-Heparin-Blut) pro Patient. Diese wurde an das Institut für Humangenetik, Abteilung Molekulare Zytogenetik der Universität Bonn, gesandt. Hier wurde die Patienten-DNA nach Standardverfahren extrahiert und parallel Referenz-DNA aus dem peripheren Blut gesunder Individuen gewonnen. Es folgte die Array-CGH sowie bei Nachweis einer möglichen Mikroimbalancen zur Bestätigung die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH). Bei auffälligem Befund wurde den Eltern der betroffenen Patienten ebenfalls Blut abgenommen und nach oben genanntem Verfahren auf Mikroimbalancen untersucht.

Insgesamt konnten in dieser Kohorte drei Mikroimbalancen nachgewiesen werden: Eine unbalancierte Translokation mit einer partiellen Monosomie 1q44 und Trisomie 16q23.3 bis 16q24.3 bei Patient HD1, welche auch bei seinem jüngeren Bruder nachweisbar war und bei seinem Vater in balancierter Form vorlag, eine Mikroduplikation von 1q21.1 bei Patient HD16 und eine Mikrodeletion von 3q23-q25.1 bei Patient HD24.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Imbalancen und den bei diesen Patienten vorliegenden urogenitalen Fehlbildungen wurde hergestellt und anhand von aktueller Literatur diskutiert, außerdem konnten weitere Studien zur näheren Eingrenzung der möglichen Kandidatengene geplant werden.

Zusammenfassend erweist sich Array-CGH als hoch effektive Methode zur Erfassung von DNA-Mikroimbalancen in CAKUT-Patienten, welche bei ca. 11 Prozent der Individuen mit zusätzlichen extrarenalen Symptomen nachgewiesen werden können. Die Ergebnisse mittels Array-CGH in dieser Studie ermöglichten die Kartierung von vier chromosomalen Regionen, die für den CAKUT-Phänotyp wichtig sein können. Diese beinhalteten neue Abschnitte, die assoziiert sind mit Hypospadie (1q44 und/oder 16q23.3-q24.3) sowie mit Nierenhypodysplasie und obstruktiver Uropathie (1q21.1 und 3q23-q25.1). Insbesondere die Gene SH3BP5L, ZNF672 und ZNF692 in Assoziation mit Hypospadie, BCL9 als potentieller Kandidat für renale Malformationen sowie die Haploinsuffizienz von AGTR1 als mögliche Ursache für CAKUT sollten daher eingehender erforscht werden.

Weiterführende Studien an Patientenkohorten mit isolierten Phänotypen werden die Rolle der hier identifizierten Kandidatengene an der Fehlentwicklung der Nieren und ableitenden Harnwege weiter definieren.