

Bianca Isabelle Peters
Dr. med.

Klinischer Phänotyp und Genotyp-Phänotyp-Assoziation der NBAS-Defizienz

Fach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Staufner

2010 wurde erstmals beschrieben, dass eine bestimmte homozygote Variante im Gen *NBAS* zu einem klinischen Syndrom mit Kleinwuchs (**s**hort stature), **O**ptikusatrophie und **P**elger-**H**uët-Anomalie (SOPH-Syndrom) führt. Nachdem 2015 biallelische pathogene *NBAS*-Varianten als Ursache von rekurrendem akutem Leberversagen identifiziert wurden, folgten innerhalb von vier Jahren mehr als 30 Fallberichte, die die NBAS-assoziierten Erkrankung um weitere genetische Varianten und klinische Symptome erweiterten.

Ziel dieser Arbeit ist den klinischen Phänotyp der NBAS-assoziierten Erkrankung umfassend zu beschreiben. Die Identifikation von Subgruppen und die Analyse der Genotyp-Phänotyp-Assoziation sollen das Verständnis von Erkrankung und Proteinfunktion verbessern. Im Rahmen einer internationalen, prospektiven, multizentrischen Studie wurden mit einem krankheitsspezifischen Register genetische und klinische Daten bereits publizierter und neu identifizierter Patienten gesammelt und statistisch ausgewertet.

Mit 111 Patienten aus 98 Familien, darunter 26 neue Patienten mit 19 neuen Varianten, wurde die größte bisher betrachtete Kohorte untersucht.

Die *NBAS*-assoziierte Erkrankung ist weltweit verbreitet und betrifft Leber, Nervensystem, Immunsystem, Skelettsystem, Integument, Muskulatur und endokrines System.

Werden Patienten basierend auf der Lokalisation ihrer Missense- und Inframe-Varianten drei Abschnitten des NBAS-Proteins zugeordnet, ergeben sich drei Subgruppen, die sich signifikant in der Häufigkeit zentraler krankheitsassoziiertes Merkmale unterscheiden. Patienten mit Varianten, die die Sec39-Domäne betreffen, weisen einen vorwiegend hepatischen Phänotyp mit rekurrendem akutem Leberversagen auf. Patienten mit Veränderungen im C-terminalen Proteinabschnitt zeigen einen multisystemischen Phänotyp mit skelettalen, fazialen, immunologischen, ophthalmologischen, neurologischen und relativ milden hepatischen Symptomen. Patienten, deren Varianten die β -Propeller-Domäne betreffen, entwickeln mehrheitlich einen schweren kombinierten Phänotyp mit Symptomen der beiden anderen Subgruppen.

Die NBAS-Defizienz ist eine multisystemische Erkrankung, die bei verschiedenen klinischen Auffälligkeiten in Betracht gezogen werden muss. Die detaillierte Beschreibung des klinischen Phänotyps wird entscheidend zur Identifikation weiterer Patienten beitragen.

Die drei hier definierten Subgruppen ermöglichen anhand des Genotyps Aussagen bezüglich der zu erwartenden Krankheitsausprägung und die Entwicklung subgruppenspezifischer Diagnostik-, Präventions- und Therapieempfehlungen.

Angesichts der sich signifikant zwischen den Subgruppen unterscheidenden Merkmalshäufigkeiten kann auf eine Genotyp-Phänotyp-Assoziation geschlossen werden. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf domänenspezifische Funktionen des NBAS-Proteins ableiten, die gemeinsam mit Erkenntnissen aus Zell- und Tierexperimenten zum besseren Verständnis von Proteinfunktion und Pathomechanismen beitragen.

Die Fortführung des internationalen Registers wird durch einen wachsenden Datensatz die Validierung der dargestellten Erkenntnisse und die Bearbeitung offener Fragestellungen ermöglichen.