

David Rheinert  
Dr. med.

## Vom Gen zum Phänotyp: die *SHOX*-Gene und ihr Netzwerk

Fach/Einrichtung: Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Gudrun Rappold

Der Transkriptionsfaktor *SHOX* spielt eine wichtige Rolle für das Längenwachstum beim Menschen und führt zu unterschiedlich ausgeprägten skelettalen Phänotypen. Patienten mit Kleinwuchs und *SHOX*-Verlust steht eine effektive Therapie mit Wachstumshormon zur Verfügung. Viele *SHOX*-Mutationen verfügen allerdings über eine unvollständige Penetranz, sodass auch innerhalb von Familien nicht alle Individuen mit *SHOX*-Verlust betroffen sind. Daher wurde in Arbeiten von Montalbano et al. in betroffenen Familien nach genetischen Modifiern für *SHOX* gesucht. *CYP26C1*, ein Enzym, das Retinsäure katabolisiert, konnte dabei als erster genetischer Modifier für *SHOX* beschrieben werden. Retinsäure vermindert die Expression von *SHOX*, sodass bei erhöhten Konzentrationen das verbleibende *SHOX*-Allel nicht ausreicht, um ein normales Längenwachstum zu ermöglichen. *CYP26B1*, ein weiteres Enzym derselben Genfamilie, führt bei vollständigem Verlust ebenfalls zu Skelettdefekten. Daher sequenzierte ich *CYP26B1* bei Patienten mit Kleinwuchs und *SHOX*-Mutation und konnte zwei neue Missense-Varianten identifizieren. Um zu überprüfen, ob diese Varianten die enzymatische Aktivität von *CYP26B1* beeinflussen, werden diese zukünftig mit Überexpressions-Experimenten in Zebrafisch analysiert. So können die vorliegenden Daten dazu beitragen, den variablen Phänotyp von *SHOX*-Mutationen besser zu erklären.

*SHOX2*, ein Homolog von *SHOX*, ist entscheidend an der Entwicklung des Sinusknotens und der Etablierung des physiologischen Herzrhythmus beteiligt. Vollständiger Verlust von *SHOX2* führt im Tiermodell pränatal zum Tod. Heterozygote *SHOX2*-Mutationen sind beim Menschen mit Sinusknotendysfunktion und Vorhofflimmern (VHF) assoziiert. Die meisten Studien zu *SHOX2* wurden anhand embryonaler, homozygoter Organismen durchgeführt. In dieser Arbeit wurden adulte, heterozygote Mäuse untersucht, um festzustellen, welche Veränderungen sich auch bei diesen Tieren zeigen können. Dies ist von großem Interesse angesichts der Tatsache, dass *Shox2* heterozygote Mäuse als Modellorganismus am besten die Veränderungen bei Patienten reflektieren. Es konnten zahlreiche Deregulationen von Genen feststellen lassen, die sich funktionell mit dem Auftreten von Arrhythmie in Verbindung bringen lassen. Nichtsdestotrotz müssen diese Daten durch elektrophysiologische Analysen der Mäuse sowie funktionelle Analysen der entsprechenden Gene ergänzt werden, bevor hier ein kausaler Zusammenhang postuliert werden kann.

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen mit hoher Morbidität und Mortalität. Der genetische Hintergrund ist komplex und bislang weitgehend unverstanden. Trotz der Bedeutung von *SHOX2* bei der Entwicklung des Sinusknotens liegen nur bei einer kleinen Zahl von VHF-Patienten *SHOX2*-Mutationen vor. Daher stellt sich die Frage, ob auch *SHOX2*-Effektorgene zur Genetik von VHF beitragen. Dieser Fragestellung widmet sich die

Sequenzierung der neuen putativen *SHOX2*-Zielgene *CAVI*, *IGFBP5* und *NR2F2*. Dabei konnte jeweils eine pathogene Variante gefunden werden. Die vorliegende *NR2F2*-Variante bildet in der 3'-UTR eine neue miRNA-Bindestelle. Die Expression der entsprechenden miRNA im rechten Vorhof und eine Interaktion mit der *NR2F2*-Variante muss allerdings noch experimentell bestätigt werden. Bei *CAVI* und *IGFBP5* handelt es sich um Missense-Varianten mit Aminosäureaustausch. Diese Varianten werden gegenwärtig mit Überexpressions-Experimenten in Zebrafisch untersucht.

Zusammengefasst erweitert diese Arbeit das Verständnis für die Entstehung des Phänotyps der Gene *SHOX/SHOX2* und erlaubt bereits einen Ausblick auf neue Erkenntnisse, die in konsekutiven Experimenten gewonnen werden können.