

#### 4. Ausblick und Schlussbemerkungen

Schwerpunkte meiner wissenschaftlichen Arbeit werden in der Zukunft bei der weiteren Untersuchung der molekularen Grundlagen des Cohen-Syndroms liegen.

Nach der Identifikation von Mutationen bei Patienten mit Cohen-Syndrom in *VPS13B* (*COH1*) soll das Gen auf Genom-, RNA- und Protein-Ebene charakterisiert werden. Zur Charakterisierung sollen seine genomische Struktur, die verschiedene Spleißformen zu kodieren scheint, und seine Expression untersucht werden.

Die genomische Organisation des Gens *VPS13B* ist noch nicht genau bekannt. Diese Untersuchungen werden besonders durch die Länge des Transkripts erschwert. Verschiedene Varianten des Transkripts enthalten zusätzliche Exons. Da diese Varianten für die Mutationsstudien, Expressions- und Funktionsanalysen von Bedeutung sein können, soll die genomische Struktur von *VPS13B* weiter untersucht werden.

Mit Hilfe verschiedener Methoden soll die Expression von *VPS13B* analysiert werden. Diese Experimente dienen zugleich der Analyse der Transkriptvarianten. Eine Expressionsanalyse von *VPS13B* ist für die Aufklärung der Krankheitsentstehung und die Funktionsanalyse von Interesse. Zeit- und gewebsspezifische Expression zu differenzieren ist für die Aufklärung der alternativ gespleißten Formen und deren möglicherweise spezielle Funktion bedeutsam. Es soll das Expressionsmuster von *VPS13B* in verschiedenen humanen und murinen Geweben analysiert werden. Besonders die Analyse verschiedener Hirnregionen ist wegen des komplexen klinischen Bildes, das Mikrozephalie, eine mentale Retardierung und Entwicklungsverzögerung einschließt, von Interesse. Diese Untersuchungen werden am Maushirn für das orthologe Gen, *Vps13b*, durchgeführt.

Über die Funktion des humanen Proteins VPS13B ist bisher nichts bekannt. Daher sollen seine zelluläre Lokalisation, seine mögliche Funktion als Transportprotein und seine Interaktionspartner charakterisiert werden. Um weitere Aufschlüsse über den Pathomechanismus des Cohen-Syndroms zu erhalten, wird längerfristig die Generierung eines Mausmodells angestrebt.

Von besonderem Interesse für die Charakterisierung des klinischen Spektrums des Cohen-Syndroms sind Gruppen von Patienten, die wahrscheinlich aufgrund von Founder-Effekten und daher wenig ausgeprägter allelischer Heterogenie ein einheitliches klinisches Bild zeigen. Eine homogene Manifestation des Cohen-Syndroms scheint bei aus Osteuropa stammenden jüdischen Patienten vorzuliegen, die neben typischen Merkmalen, wie mentaler Retardierung und übereinstimmender fazialer Dismorphie eine muskuläre Hypotonie, diskrete radiologische Auffälligkeiten des Handskeletts und eine Skoliose aufweisen. In Zusammenarbeit mit israelischen Kollegen soll dieser Phänotyp klinisch und molekular durch indirekte Analysen und Mutationsanalysen näher charakterisiert werden. Sollte sich der Phänotyp in den Ashkenazim-Familien, der klinisch oft sehr einheitlich ist, nicht Mutationen in *VPS13B* zuordnen lassen, bieten diese Familien gute Voraussetzungen für die Kartierung eines neuen Lokus für einen dem Cohen-Syndrom ähnlichen Phänotyp. Zur anschließenden Feinkartierung werden Mikrosatelliten, die innerhalb der kartierten Region liegen, typisiert. Im Anschluss an die Feinkartierung werden positionelle Kandidatengene aus den Datenbanken extrahiert und durch direkte DNA-Sequenzierung analysiert.