

Zusammenfassung

1. Abstract

Die Molekulare Medizin verbindet die Bereiche Genetik, Biochemie und Medizin und hat in den letzten 10 Jahren unter Verwendung moderner genetischer und biochemischer Methoden zu einem rasanten Anstieg neuer Erkenntnisse geführt. Vor allem die erfolgreiche Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die raschen Fortschritte in der Kartierung von Genen hat in vielen medizinischen Bereichen zu einem besseren Verständnis von Krankheitsursachen und zu neuen, wirksameren Therapiestrategien geführt. In immer stärkerem Maße werden die neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten auf klinische Fragestellungen in der Humanmedizin angewandt und gewinnen auch im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Meine Arbeit beinhaltet molekulargenetische Untersuchungen für drei monogen bedingte Syndrome.

Durch eine Kartierung mit auf Mikrosatelliten-Markern basierender Kopplungsanalyse konnten wir in einer konsanguinen Familie aus der Türkei einen Genort für das autosomal-rezessive Krankheitsbild mit Cerebellum-Hypoplasie und quadripedalem Gang auf Chromosom 17p13.3-17p13.1 finden. Zur Zeit sequenzieren wir Kandidatengene in der gefundenen Region zur Identifizierung des zugrunde liegenden Gens für das seltene Syndrom. Durch Sequenzierung des *BMPRI1B*-Gen bei einem türkischem Mädchen mit Verkürzung und Fehlbildung der Extremitäten, sowie Genitalanomalien und Infertilität, konnten wir eine homozygote *BMPRI1B* Funktionsverlustmutation nachweisen. Dieser Phänotyp war beim *BmpR1b*^{-/-} Maus-Modell schon bekannt. Eine homozygote Mutation des *BMPRI1B*-Gen beim Menschen haben wir mit dieser Arbeit erstmals beschrieben.

Durch direkte Sequenzierung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) haben wir eine Mutationsanalyse des *NSD1*-Gens bei 21 Patienten (einschließlich eines familiären Falles) mit Sotos Syndrom, fünf Patienten mit Weaver Syndrom, sechs Patienten mit unklassifiziertem Hochwuchs und mentaler Retardierung sowie sechs Patienten mit Makrozephalie und mentaler Retardierung durchgeführt. Ziel der Untersuchung war die Frage nach einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation. In 90 % der klinisch als Sotos Syndrom klassifizierten Patienten ließen sich verschiedene heterozygote Punkt-Mutationen nachweisen. Eine Deletion des *NSD1*-Gen war bei den untersuchten Sotos-Patienten nicht nachweisbar. Bei den Patientengruppen mit anderen Hochwuchs-Syndromen ließ sich eine Mutationen im *NSD1*-Gen als Ursache ausschließen.

Die vorliegende Arbeit reiht sich in die Bemühungen ein, durch molekulargenetische Untersuchungen zur Erforschung monogener Krankheitsbilder beizutragen.