

## 5. Ausblick und Schlussbemerkungen

Schwerpunkte meiner wissenschaftlichen Arbeit werden in der Zukunft werden weitere Untersuchungen zur molekularen Grundlagen der Cerebellum-Hypoplasie und des quadrupedalen Ganges sein.

Nach der Veröffentlichung unserer ersten Familie mit Cerebellar-Hypoplasia-quadrupedal locomotion Syndrom im Jahr 2006, konnten wir weitere Familien mit dem gleichen Krankheitsbild identifizieren.

Vor kurzem konnten wir zwei Familien, eine aus der Türkei, die andere aus dem Irak identifizieren, die sich wie bei der ersten Familie mittels Vierfüßlergang (quadrupedale Fortbewegung) effektiv und schnell fortbewegen. Die Patienten zeigen die gleichen neurologischen Symptome (cerebelläre Ataxie, Tremor, Dysmetrie, Dysdiadochokinesie und Nystagmus) Und alle waren mental retardiert. Die MRT-Analysen bei der Familie aus der Türkei zeigten den gleichen Befund wie bei der ersten Familie; eine Hypoplasie des Kleinhirns und des Kleinhirnwurms, sowie einen kleinen Nucleus dentatus und ein schmales Corpus callosum, jedoch keine anderen Fehlbildungen. Für die zweite Familie aus dem Irak war eine MRT-Untersuchung nicht möglich.

Eine Homozygotie auf Chromosom 17p13 wurde für die beiden Familien ausgeschlossen. Durch eine Genomweite Kopplungsanalyse mit 10K Affymetrix SNP Chips konnten zwei Loci nachgewiesen werden. Die Kopplung für die türkische Familie ergab eine Kandidatengen-Region auf Chromosom 9p mit einer kritischen Region von 14 centiMorgan (cM). Ein homozygoter Locus auf 8q mit einer kritischen Region von 6 centiMorgan (cM) konnten wir bei der irakische Familie nachweisen. Durch eine weitere Mikrosatelliten-Analyse werden diese Loci eingengt. Im Anschluss an die Feinkartierung werden positionelle Kandidatengene aus den Datenbanken extrahiert und durch direkte DNA-Sequenzierung analysiert.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass das Cerebellar Hypoplasia Quadrupedal locomotion Syndrom genetisch heterogen ist, d.h. auf verschiedene Gendefekte zurückzuführen ist. Entsprechend wurden bisher drei verschiedene Genloci entdeckt. In der weiteren Arbeit werde ich versuchen die eigentlichen Defekte (Mutationen) aufzudecken und funktionell zu untersuchen.