

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Korrelation von klinischer Ausprägung, molekularer Genetik und funktioneller Analyse von vererbten Handfehlbildungen. Hierzu wird mit vier klinischen Zentren (Dr. Katarina Lehmann am Institut für Medizinische Genetik der Universitätsmedizin Charité in Berlin; Dr. Deborah Krakow am Cedar-Sinai Medical Center in Los Angeles, Dr. Klaus Kjaer am Department of Medical Genetics in Kopenhagen und Dr. Andreas Janecke am Institut für Medizinische Genetik der Universität Innsbruck) zusammengearbeitet, an denen Familien mit vererbten Handfehlbildungen betreut werden. Dort wurden Kopplungsanalysen zur Identifizierung von Kandidatengenen für Handfehlbildungen durchgeführt und die entsprechenden Mutationen durch Sequenzierung verifiziert. Auf diese Weise gelang die Identifikation von Punktmutationen in *BMPR1B* (I200K und R486W) in zwei unabhängigen Familien mit vererbter Brachydaktylie Typ A2 (BDA2). Zusätzlich wurden Punktmutationen in *GDF5* (R438L, L441P und N445T), die mit unterschiedlichen Handfehlbildungen (SYM1, BDA2 und SYNS1) assoziiert sind, identifiziert.

Ziel dieser Doktorarbeit ist eine funktionelle *in vitro* Analyse der neu identifizierten *GDF5*- und *BMPR1B*-Mutationen, deren molekulare Effekte unbekannt sind bzw. die zu untypischen Phänotypen bei den Patienten führen. Über die Lokalisation der Mutationen in den Genprodukten und die entsprechende klinische Symptomatik sollen Informationen über Strukturbereiche von GDF5, die an funktionell relevanten Protein-Protein Interaktionen beteiligt sind, gewonnen werden. Diese sollen durch eine funktionelle Charakterisierung der GDF5-Mutanten im Hinblick auf die GDF5-Synthese, -Sekretion, -Prozessierung und -Rezeptoraktivierung *in vitro* validiert werden. Auf diese Weise kann der Pathogenesemechanismus der Mutationen herausgearbeitet und Genotyp-Phänotyp Korrelationen für die spezifischen Mutationen bzw. die betroffenen Sequenzbereiche erstellt werden.

Diese Analysen erlauben eine funktionelle Zuordnung von Teilbereichen des GDF5, erweitern damit unser Verständnis der Regulation von GDF5 während der Knochenneubildung und könnten für die Entwicklung von therapeutischen Ansätzen hilfreich sein.