

5 Zusammenfassung

Die Spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1 (SMARD1) ist eine genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung Neugeborener, die durch eine Degeneration der α -Motoneuronen hervorgerufen wird. SMARD1-Patienten zeigen eine distal betonte Muskelatrophie mit einer infolge einer Zwerchfelllähmung auftretenden Ateminsuffizienz, wodurch sich das klinische Bild deutlich von der „klassischen“ Spinalen Muskelatrophie Typ I (SMA1) unterscheidet. In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, dass SMARD1 durch Mutationen im *Immunoglobulin μ -binding protein 2 (IGHMBP2)*-Gen verursacht wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nun die klinische und genetische Heterogenität von SMARD und SMARD1, Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei SMARD1-Patienten und die enzymatische Aktivität von Wt-IGHMBP2 und verschiedenen SMARD1-Mutanten untersucht.

In einem Patientenkollektiv (n=70) mit Spinaler Muskelatrophie mit Atemnot (SMARD) konnte ich 15 neue SMARD1-Patienten (21%) mit 10 bisher noch nicht beschriebenen *IGHMBP2*-Mutationen diagnostizieren. Der relative niedrige Anteil der SMARD1-Patienten in diesem Kollektiv legt nahe, dass die SMARD auch genetisch heterogen ist. Diesem Gedanken folgend konnte ich unter den anderen, als non-SMARD1-Patienten bezeichneten Betroffenen, zwei distinkte Gruppen mit in sich kohärenten Symptomenmustern durch hierarchische Clusteranalyse identifizieren und beschreiben. Wahrscheinlich liegen den verschiedenen Symptomenkomplexen unterschiedliche genetische Ursachen zugrunde.

Bei zwei weiteren Patienten konnte ich genomische Rearrangements im *IGHMBP2*-Locus nachweisen, die durch verschiedene Prozesse entstanden sind und bei der standardisierten Sequenzierung der Exone und der exon-flankierenden Bereiche des *IGHMBP2*-Gens Mutationen übersehen wurden.

Erstmalig konnte ich klinische Heterogenität bei der SMARD1 zeigen. Bei zwei SMARD1-Patienten, deren Krankheitsverlauf sich von der charakteristischen infantilen Manifestation der Atemnot durch eine späte, juvenile Manifestation der Atemnot unterschied, habe ich Mutationen im *IGHMBP2*-Gen identifiziert. Weitergehende Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Relation schließen die Möglichkeit nicht aus,

Zusammenfassung

dass die restliche IGHMBP2-Enzymaktivität einen protektiven Effekt ausüben kann, sofern ausreichende Mengen vorhanden sind.

Da bei SMARD1-Patienten Missense-Mutationen nur in dem Teil des *IGHMBP2*-Gens gefunden werden, der für die Helikasedomäne des Proteins kodiert wurde die enzymatische Aktivität des IGHMBP2 *in vitro* charakterisiert und der Effekt von SMARD1-Mutationen bestimmt. Diese Untersuchungen haben ergeben, dass IGHMBP2 eine strikt ATP-abhängige 5'-3' RNA/DNA-Helikase ist, während fast alle der überprüften SMARD1-bezogenen IGHMBP2-Varianten einen deutlichen Verlust der RNA/DNA-Helikase-Aktivität aufweisen. Dies macht deutlich, dass SMARD1 durch eine Dysregulation des zellulären RNA/DNA-Metabolismus in Motoneuronen verursacht wird. Hypothesen zu der betroffenen zellulären Funktion von IGHMBP2 in der SMARD1 und Modelle für den Pathomechanismus, der zur selektiven Degeneration der α -Motoneuronen führt, werden diskutiert.