

Genetik und Epigenetik des Silver-Russell-Syndroms und verwandter Imprintingkrankungen

Das Silver-Russell-Syndrom (SRS) gehört zur Gruppe der angeborenen Imprintingkrankungen. Es umschreibt eine ausgeprägte intrauterine und postnatale Wachstumsstörung. Das klinische Erscheinungsbild ist weiterhin gekennzeichnet durch typische kraniofaziale Auffälligkeiten wie einen normalen Kopfumfang trotz Kleinwuchses (relative Makrozephalie), prominente Stirn, dreieckförmiges Gesicht, Mikrognathie und herabgezogene Mundwinkel. Als weitere Leitsymptome gelten Klinodaktylie des fünften Fingers, Asymmetrie des Körpers, des Gesichts und der Extremitäten. Viele Kinder zeigen Gedeihstörungen und daraus resultierende motorische Entwicklungsverzögerungen; die Nahrungsaufnahme in den ersten Lebensjahren ist oft schwierig. Die Ausprägung der o.g. Symptome ist variabel, die Diagnose ist zusätzlich durch die Abschwächung der Symptomatik mit zunehmendem Alter erschwert.

Die Ätiologie des SRS ist heterogen, aber mittlerweile konnten zwei wesentlich (epi)genetische Störungen nachgewiesen werden: in ~10% der SRS-Fälle lässt sich eine maternale UPD des Chromosoms 7 (UPD(7)mat) nachweisen, ~40% zeigen eine Untermethylierung der IGF2/H19-Imprinting-Region auf Chromosom 11p15. Damit ist das SRS das erste humane Imprintingsyndrom, bei dem Defekte wahrscheinlich Imprinting-Regionen auf zwei verschiedenen Chromosomen betreffen. Weiterhin zeigt es molekulare und klinische Überlappungen mit weiteren angeborenen Imprintingkrankungen, wie dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

Welche Gene oder Genregionen auf Chromosom 7 an der Entstehung des SRS beteiligt sind, ist derzeit trotz einer großen Zahl von Studien zu verschiedenen Chromosom 7-codierten Faktoren unklar. Nichtsdestotrotz wird die wesentliche Rolle von Chromosom 7 für das SRS auch durch mehrere chromosomale Duplikationen im kurzen Arm dieses Chromosoms unterstützt.

Auch die funktionelle Relevanz der IGF2/H19-Untermethylierung in 11p15 ist derzeit noch unbekannt. Dabei ist diese Veränderung, ebenso wie bei einzelnen SRS-Patienten nachgewiesene andere 11p15 Mutationen von besonderem Interesse, da gegensätzliche Mutationstypen in 11p15 bei dem durch Großwuchs charakterisierten Beckwith-Wiedemann-Syndrom auftreten.

Klinisch weisen die Patienten mit 11p15-Epimutation den typischen SRS-Phänotyp auf, während die UPD(7)mat-Gruppe eine eher milde Symptomatik aufweist. Allerdings ist der Übergang fließend und in beiden genetischen Subgruppen sind sehr leichte und sehr schwere SRS-Phänotypen berichtet. Eine genetische Testung sollte daher immer beide (Epi)muationstypen erfassen. Aufgrund der gelegentlich beobachteten Chromosomenstörungen, die dann für die weiterführende Genidentifikation hilfreich sein können, sollte eine cytogenetische Analyse angeschlossen werden. In wieweit diese verschiedenen genetischen Veränderungen unterschiedliche Therapiestrategien ermöglichen, bleibt abzuwarten, ist aber gut vorstellbar.

Fragen des Forschungsprojektes sind:

- Wie hoch ist die tatsächliche Häufigkeit von 11p15-Epimutationen, liegen Mosaik in anderen Geweben vor, spielen andere Mutationstypen eine Rolle bei der Entstehung des SRS?
- Wie häufig sind submikroskopische Veränderungen bei SRS-Patienten?
- Worin besteht der funktionelle Zusammenhang zwischen den Chromosom 7 und Chromosom 11-Veränderungen beim SRS?
- Worin liegt die Ursache für die ICR1-Hypomethylierung bei SRS-Patienten?
- Spielen funktionelle Kandidatengene eine Rolle für einzelne Patienten?
- Welche molekularen gemeinsamen Ursachen sind für Imprintingkrankungen verantwortlich?
- Gibt es eine insbesondere prognostisch und therapeutisch relevante Genotyp-Phänotyp-Korrelation?

Diese Fragestellungen werden in Kooperation mit Kooperationspartnern im bundesweiten BMBF-geförderten Verbundprojekt "Diseases caused by imprinting defects" bearbeitet. Weiterhin ist die Arbeitsgruppe Mitglied des von Aachen aus koordinierten "European Network of Congenital Imprinting Disorders", EUCID.net (www.imprinting-disorders.eu).