Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Humangenetik und Anthropologie
Direktor: Universitätsprofessorin Dr. B. Royer-Pokora

Zur Rolle des Transkriptionsfaktors WT1 bei der Pathogenese humaner Erkrankungen und während der normalen Nieren- und Gonadenentwicklung

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Humangenetik
an der Hohen Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Dr. sc. hum. Valérie Anne Schumacher
2007

Mit großer Dankbarkeit all denjenigen gewidmet,
die mich auf diesem Weg
sowohl privat als auch beruflich begleitet haben

If you work hard and keep your eyes wide open, you will see
something
that no one else has seen-

(Prof. Dr. Joseph L. Goldstein, 2007, in einem Brief an mich)

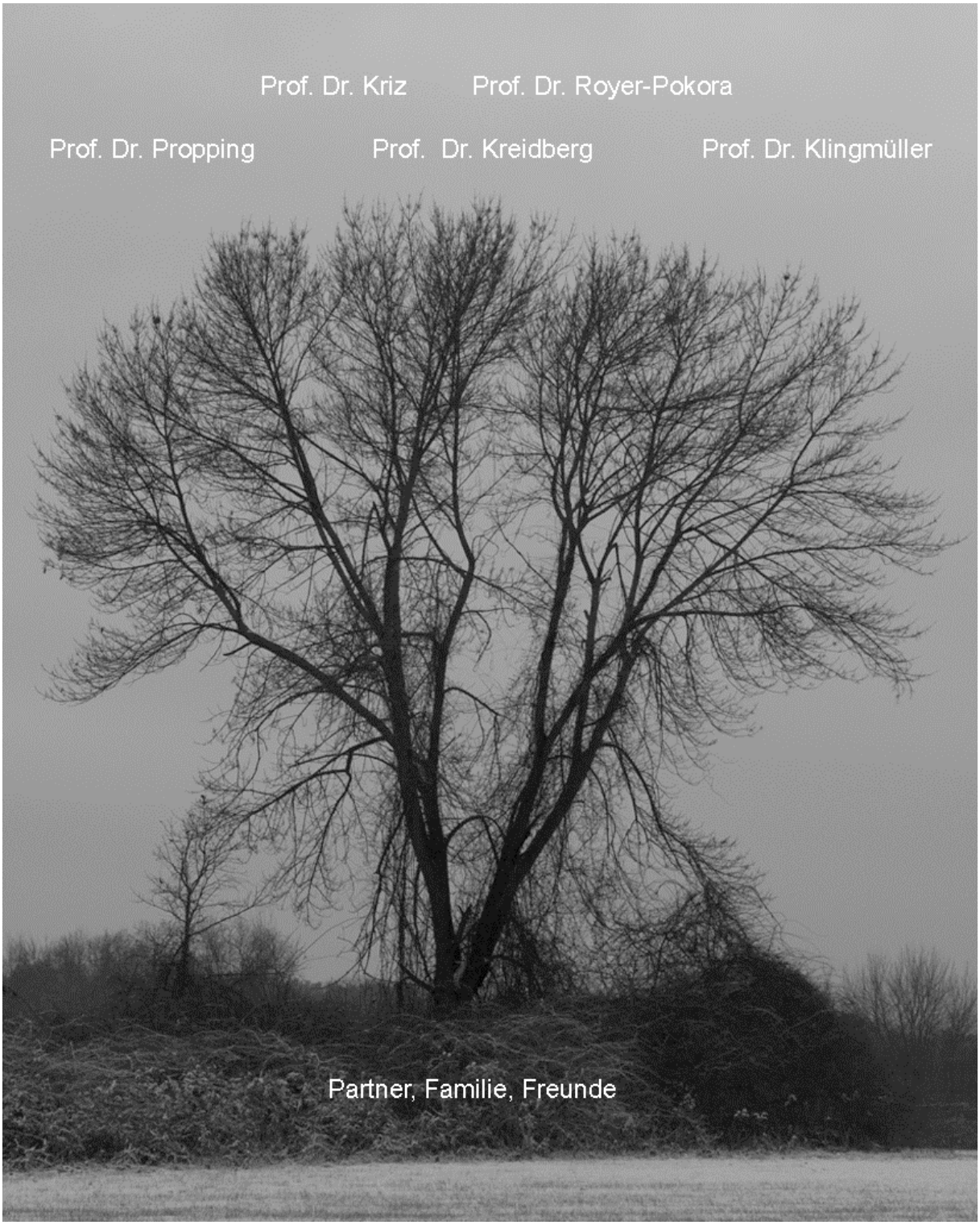

Foto: Prof. Dr. Jordan A. Kreidberg

Inhaltsverzeichnis

Danksagung
Abkürzungsverzeichnis

1. Einführung in die Thematik 1
1.1 Nieren- und Gonadenentwicklung beim Menschen 1
1.2 Das Wilms-Tumor 1-Protein 3
1.3 *WT1*-assoziierte Erkrankungen beim Menschen 5
1.4 Ziel der eigenen Arbeit 7

2. Ergebnisse und Einordnung in das wissenschaftliche Umfeld 8

2.1 Untersuchungen zur Rolle von WT1 bei der Wilms-Tumor Pathogenese 8
Wilms-Tumoren mit Mutationen im *WT1-Gen* haben häufig eine stromareiche Histologie und sind oft bilateral 9
Multipotente mesenchymale Wilms-Tumor-Zellen mit *WT1*-Mutationen differenzieren fälschlicherweise in Skelettmuskelzellen 11
Unterschiedliches *WT1*-Mutationsspektrum bei adulten Wilms-Tumoren? 14
Mutationen im Exon 5 des *WT1*-Gens verhindern die Interaktion des WT1-Proteins mit Par4 und unterbinden die Transkriptionsaktivierung durch WT1 15
2.2 Untersuchungen zur Rolle von WT1 bei der Pathogenese der Glomerulosklerose 17
Missense-Mutationen im *WT1*-Gen als Marker zur Identifikation von Patienten mit einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom und erhöhtem Wilms-Tumor-Risiko 19
Beeinträchtigte glomeruläre Differenzierung und gestörter VEGF Signalweg beim Denys-Drash-Syndrom 21
Extrarenale Manifestation einer *WT1*-Missense-Mutation bei einem Patienten mit Denys-Drash-Syndrom: Hinweis auf eine Podozyten-Neuronen-Verbindung? 24
2.3 Untersuchungen zur Rolle von WT1 bei der Pathogenese der Hodendysgenesie 27
Mutationen im *WT1*-Gen sind mit einer verringerten Expression von *SRY* und *SOX9* und mit Merkmalen des „testicular dysgenesis syndroms“ assoziiert 28

3. Zusammenfassung und Ausblick 33

4. Literatur 36

5. Anlagen
5.1 Der Habilitation zugrunde liegende Originalpublikationen
5.2 Curriculum vitae
5.3 Publikationen

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem langjährigen Lebenspartner und meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung auf diesem langen Weg.

Ich möchte all meinen wissenschaftlichen Lehrern und Vorbildern dafür danken, die Leidenschaft für Forschung in mir geweckt und gefördert zu haben. Zu ihnen zählen Professor Dr. Kriz, Professor Dr. Klingmüller und Professor Dr. Propping. Ganz besonders hervorheben möchte ich meine akademische Lehrerin und Mentorin Frau Professor Dr. Royer-Pokora, die mich auf meinem Weg vom Diplom über die Promotion bis hin zur Habilitation stets nach Kräften unterstützt hat. Durch ihr großes Engagement hat sie mir herausragende Arbeitsbedingungen ermöglicht. Ständige Diskussionsbereitschaft, aber auch die Freiheit zur persönlichen Entfaltung und die Möglichkeit, vielfältige Erfahrungen in Forschung, Lehre und Diagnostik zu sammeln, verdanke ich ihr. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Kreidberg aus dem Children's Hospital, Boston, Division of Nephrology, Harvard Medical School, bei dem ich einen unvergesslichen Forschungsaufenthalt absolviert habe. Es bedarf hier nicht vieler Worte, außer, dass er mir auf vielen Ebenen zum Vorbild wurde.

Den von mir betreuten Diplomanden und Doktoranden danke ich herzlich für ihren Einsatz und Forschungsdrang und die angenehme Atmosphäre im Labor, welche sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Namentlich gilt dies für: Frau Dipl.-Biol. Stefanie Jeruschke, Herrn Dr. Gerald Pitschke, Frau Dipl.-Biol Yasemin Ince, Frau Dipl.-Biol. Petra Krensel und Frau Dipl.-Biol. Banu Gueler.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik, Düsseldorf, und der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Jordan Kreidberg am Children's Hospital, Boston, Harvard Medical School, sowie allen Kollaborationspartnern danke ich für die gute wissenschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit. Außerdem gilt mein Dank Frau Monika Grigowski, unserer Sekretärin, für ihre große Hilfe bei den Korrekturarbeiten.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Fritz Thyssen-Stiftung, der Novartis-Stiftung, der Deutschen Nieren-Stiftung, der Forschungskommission Düsseldorf und der Heinrich Hertz-Stiftung für die finanzielle Förderung meiner Forschungsprojekte.

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
c-KIT	„Stem cell factor receptor“
DDS	Denys-Drash-Syndrom
DMS	Diffuse mesangiale Sklerose
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
ITGCNU	„Intratubular germ cell neoplasia unclassified“
KTS	Lysin, Threonin, Serin
LOH	„Loss of Heterozygosity“
OCT3/4	„Octamer binding protein transcription factor 3/4“
Par4	„Prostate apoptosis response factor“
PLAP	„Placental/germ alkaline phosphatase“
SCF	„Stem cell factor“
SIOP	Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique
SOX	SRY (sex determining region Y)-box 9
SRY	Sex-determining region of the Y chromosome
TDS	„Testicular dysgenesis syndrome“
WAGR	Wilms-Tumor, Aniridie, Genitalfehlbildungen, mentale Retardierung
WT1	Wilms-Tumor 1