

# Cleidocraniale Dysplasie

Stefan Mundlos

Institut für Medizinische Genetik,  
Charité, Berlin  
Max-Planck Institut für Molekulare  
Genetik, Berlin

## Zusammenfassung

*Cleidocraniale Dysplasie (CCD) ist eine autosomal dominante Skeletterkrankung, charakterisiert durch hypoplastische Schlüsselbeine, offene Fontanelle, zusätzliche Zähne und Kleinwuchs. Das klinische und radiologische Bild ist sehr charakteristisch und lässt daher leicht eine Diagnose stellen. CCD wird durch Mutationen im CBFA1/RUNX2 hervorgerufen. RUNX2 ist ein Transkriptionsfaktor der die Differenzierung von Vorläuferzellen in Osteoblasten regelt und zusätzlich noch eine Funktion bei der Differenzierung von Chondrozyten in der Wachstumsfuge hat. Auf Grund der Zahnanomalien bedürfen Patienten mit CCD im Allgemeinen einer intensiven kieferorthopädischen Behandlung.*

## Schlüsselwörter

*CBFA1/RUNX2, autosomal dominante Skeletterkrankung, RUNX2-Transkriptionsfaktor, hypoplastische Schlüsselbeine, offene Fontanelle, zusätzliche Zähne*

## Summary

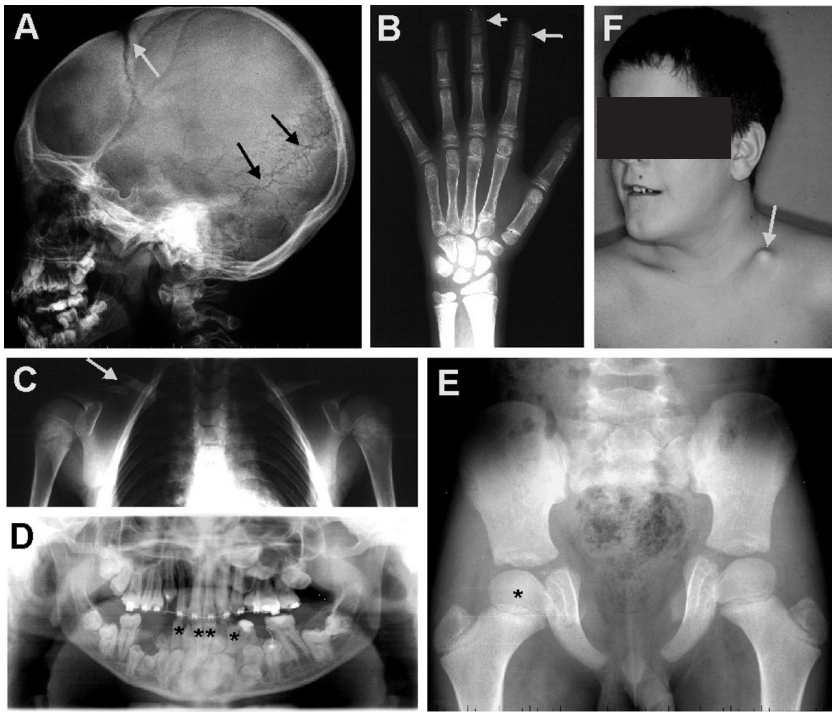
*Cleidocranial dysplasia (CCD) is a dominant skeletal condition characterized by hypoplastic clavicles, patent sutures, supernumerary teeth, small stature, and several other skeletal features. The condition is caused by loss of function mutations in the transcription factor CBFA1/RUNX2. Runx2 controls the differentiation of mesenchymal progenitor cells into osteoblasts and has also an essential role in chondrocyte differentiation. In the majority of CCD patients, the abnormalities in tooth development necessitates intensive long term orthodontic and surgical treatment.*

## Keywords

*CBFA1/ RUNX2, dominant skeletal condition, hypoplastic clavicles, patent sutures, supernumerary teeth,*

## Klinik

Cleidocraniale Dysplasie ist eine autosomal dominante Skeletterkrankung mit einem sehr spezifischen Erscheinungsbild (Abb. 1) (Chitayat, 1992; Cooper, 2001; Jarvis, 1974; Mundlos, 1999). Klinisch findet sich eine Vielzahl von Haupt- und Nebenbefunden, die im Allgemeinen eine schnelle und sichere klinische Diagnose zulassen, wenn sie in Kombination auftreten. Als Hauptmerkmale finden sich ein verzögerter Fontanelenschluss und eine im Kleinkindesalter insgesamt stark vergrößerte Fontanelle. Die charakteristischen klinischen Befunde sind in Abb.1 dargestellt. Häufig berichten die Patienten/Eltern, dass die Fontanelle bis ins 4./5. Lebensjahr offen ist oder sich manchmal sogar zeitlebens nicht verschließt. In seltenen Fällen ist die Schädeldecke nach der Geburt in seinem oberen Anteil völlig unossifiziert. Ein weiteres Merkmal sind die Aplasie bzw. Hypoplasie der Claviculae. In der Mehrzahl der Fälle findet sich jedoch nur eine Hypoplasie, meistens mit Fehlen der lateralen Enden oder mit einer Pseudofraktur in der Mitte. Das craniofaziale Wachstum ist auffällig. Hier findet sich praktisch immer ein Kopfumfang am oberen Limit oder oberhalb der Norm, eine vorgewölbte Stirn mit zentraler Eindellung, die von der nicht verschlossenen Sutura metopica herrührt, ein Hypertelorismus, eine mangelnde Entwicklung des Mittelgesichts sowie eine steil gestellte Nasenachse. Häufig sind die Nasennebenhöhlen und Stirnhöhlen unterentwickelt oder fehlen. Zusammen ergeben diese Veränderungen



**Abb 1** Phänotyp der cleidocranialen Dysplasie: Mutation in *RUNX2* (R225Q bei A-E) und Deletion des *RUNX2*-Gens (F).

- (A) Schädelaufnahme seitlich. Es sind multiple Schaltknochen (schwarze Pfeile) und die offene Fontanelle zu sehen (Pfeil).
- (B) Das Handradiogramm zeigt eine Hypoplasie der Endphalangen (graue Pfeile) sowie eine zusätzliche proximale Epiphyse des Metacarpale II.
- (C) Unterbrechungen der Clavicula rechts (Pfeil) und glockenförmiger Thorax.
- (D) Panoramaaufnahme eine 20-jährigen Patienten mit CCD. Persistierende Milchzähne sind mit (\*) gekennzeichnet. Multiple zusätzliche bleibende Zähne sind im Kiefer eingebettet.
- (E) Die Beckenaufnahme zeigt hypoplastische, antevertierte Beckenschaufeln und große Epiphysen (\*).
- (F) Fazialer Aspekt, fehlendes laterales Ende der linken Clavicula (Pfeil).

eine recht charakteristische faciale Gestalt (Jensen, 1990, 1994). An weiteren äußeren Auffälligkeiten findet sich eine Hypoplasie der Nägel insbesondere an den Zehen 4 und 5. Das Wachstum ist insgesamt verlangsamt und bewegt sich knapp unterhalb oder um die 3er Perzentile. Somit ist die Endgröße auch etwas unterhalb der Norm zu erwarten. Personen mit cleidocranialer Dysplasie somit nicht schwergradig kleinwüchsig (Jensen, 1990). Radiologisch findet sich eine Vielzahl von Veränderungen. Am Schädel sind häufig sogenannte Wormian bones (Schaltknochen) in der Lateralaufnahme zu finden, die schlecht ossifizierten Arealen entsprechen. An den Seiten des Schädels findet sich hingegen häufig eine segmentale Verdickung. Radiologisch ist die Maxilla häufig hypoplastisch. Auf dem Röntgenthorax finden sich die erwähnten hypoplastischen oder aplastischen Claviculae sowie ein relativ enger, zapfenförmiger Thorax, manchmal mit zervikalen Rippen oder fehlenden Rippen. Die Scapulae sind hypoplastisch. In der ap-Aufnahme des Beckens zeigt sich eine verzögerte Ossifikation des Os pubis, eine Hypoplasie der Beckenschaufeln, eine Erweiterung der sakroiliakalen Gelenke sowie relativ große Epiphysen der Femura und ein relativ breiter Trochanter. Bei der Wirbelsäule finden sich Hemi-Vertebra und andere Veränderungen sowie eine Spondylolysis und Spondylolisthesis. Die Hände zeigen häufig kurze Mittelphalangen sowie verkürzte Metacarpalia und Metatarsalia III-V. Die distalen Phalangen sind hypoplastisch. Eine charakteri-

stische, jedoch unspezifische Veränderung, ist die Ausbildung von zwei Epiphysenzentren an den Metacarpalia I und II. Ein weiteres charakteristisches Merkmal der cleidocranialen Dysplasie sind die Zahnveränderungen. Die Milchzähne bilden sich zunächst normal und sind auch in ihrer Form regelrecht angelegt. Durch den verzögerten Durchbruch der bleibenden Zähne kommt es jedoch zu einem persistierenden Milchgebiss, so dass manche Patienten noch bis zum Alter von 12 Jahren ihre Milchzähne besitzen. Durch den verzögerten Durchbruch der bleibenden Zähne kann es auch dazu kommen, dass manche Patienten ihre Milchzähne verlieren, ohne dass die bleibenden Zähne nachgewachsen sind, so dass sie für eine gewisse Zeit „ohne Zähne“ leben (müssen). Medizinische Probleme beginnen spätestens mit dem verzögerten Durchbruch der bleibenden Zähne und den im weiteren Verlauf auftretenden kieferorthopädischen Problemen. Es findet sich nämlich bei der großen Mehrzahl der Patienten eine variierende Zahl von zusätzlichen bleibenden Zähnen, die nach und nach durch den Kiefer durchbrechen. Es wurden Fälle beschrieben, die bis zu 30 zusätzliche Zähne aufweisen, die morphologisch und funktionell normal erscheinen. Die Formation von Dentin ist regelrecht, aber das zelluläre Wurzelzement fehlt. Dies scheint jedoch ohne wesentliche funktionelle Konsequenzen zu sein.

Auf Grund des klinischen Bildes ergeben sich eine Reihe von Differenzial-

diagnosen (Mundlos, 1999). Diese sind insbesondere durch die Hauptsymptome der cleidocranialen Dysplasie, also fehlenden Fontanellenschluss und Hypoplasie der Clavicula gekennzeichnet. Die kongenitale Pseudarthrose der Schlüsselbeine (MIM 118980) wird wahrscheinlich am häufigsten in Erwägung gezogen. Allerdings fehlen bei dieser Erkrankung sämtliche anderen skelettalen Merkmale der CCD. Hypoplastische Claviculae findet sich auch bei der Pyknodysostose (MIM 265800), die durch erhöhte Knochendichte und Frakturen gekennzeichnet ist. Auch hier findet sich ein verspäteter Verschluss der Fontanellen, Wormian bones und zusätzlich acro-osteolytische Veränderungen der Phalangen sowie Abnormalitäten bei den bleibenden Zähnen. Somit finden sich einige Überlappungen, die radiografischen Aufnahmen sollten jedoch eine leichte Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen ermöglichen. Yunis-Varon-Syndrom (MIM 216340) zeigt ebenfalls einige Überlappungen mit schwerer CCD. Allerdings findet sich hier eine Agenesie/Hypoplasie der Daumen und der großen Zehen, die bei der CCD nicht auftreten. Hypoplasie der Clavicula findet sich außerdem bei einer Reihe von chromosomalen Veränderungen wie der Duplikation auf Chromosom 8q22, partielle Trisomie 11q, partielle Trisomie 11q/22q und Trisomie 20p (Brue-ton, 1992; Francke, 1977; Schinzel, 1980).

Wie die Hypoplasie der Clavicula ist auch der verzögerte Fontanellen-

schluss ein eher unspezifisches klinisches Zeichen und in keinem Falle diagnostisch für CCD. Offene kraniale Nähte finden sich bei einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere bei denen mit herabgesetzter Mineralisation wie Osteogenesis imperfecta, Hypophosphatasie (Morava, 2002; Unger, 2002) und anderen. Ferner bei erhöhter Knochendichte (Pyknodysostose, Kenny-Caffey Syndrom und andere) sowie bei generalisierter Wachstumsretardierung/Knochenreifung wie z.B. beim Hypothyroidismus, oder beim bei Silver-Russel Syndrom. Die Kombination von normalen Milchzähnen, verzögertem Durchbruch der permanenten Zähne und multiplen zusätzlichen Zähnen ist allerdings äußerst spezifisch und praktisch pathognomonisch für CCD.

#### Molekulare Genetik

CCD wird durch Mutationen im Transkriptionsfaktor CBFA1/RUNX2 hervorgerufen (Mundlos, 1997). Mittlerweile sind eine Vielzahl von Mutationen bekannt und publiziert worden (Otto, 2002). Insgesamt sind diese Mutationen alle als Funktionsverlustmutationen zu charakterisieren. So führen große Deletionen des gesamten CBFA1 Lokus zum selben Phänotyp wie missense Mutationen innerhalb des kodierenden Bereiches. Die Mutationen, die bisher beschrieben worden sind, sind nonsense Mutationen, die zum vorzeitigen Stopp führen, missense Mutationen innerhalb der DNA bindenden Runt-Domäne, die die DNA Bindung herabsetzen, Expansionen des im N-terminalen Bereichs gelegenen Alanin Repeats, Punktmutationen, die das nukleäre Lokalisationssignal verändern und dazu führen, dass das mutante Protein nicht in den Kern gelangt, sowie weitere Punktmutationen in Aktivierungsdomänen im C-terminalen Teil des Proteins (Quack, 1999).

RUNX2 gehört zur Familie der Runt verwandten Transkriptionsfaktoren. Runt wurde zunächst in *Drosophila melanogaster* in einem groß angelegten Mutationsscreen identifiziert (Nüsslein-Volhard, 1980). Es gehört zu den pair-rule Genen. Bei den Mammalien finden sich drei Runx-Gene: Runx1, Runx2 und Runx3.

Während Runx2 eine wichtige Rolle bei der Skelettentwicklung spielt, hat Runx1 eine bedeutsame Funktion im hämatopoetischen System. Runx1, auch Aml1 genannt, wurde ursprünglich als Leukämie-Gen identifiziert. Die Translokation (8;21(q22;q22) ist der häufigste aberrante Karyotyp bei akut-myeloischer Leukämie, insbesondere bei dem M2-Subtyp. Der Bruchpunkt auf Chromosom 21 führt durch ein Intron von AML1, der auf Chromosom 8 fusioniert das Gen ETO mit dem 3'-Ende von AML1, so dass die DNA-bindende runt-Domäne erhalten bleibt (Miyoshi, 1991). Eine Reihe von weiteren Translokationen, die zur Fusion von AML1 mit andern Proteinen führen, sind beschrieben. Die Inaktivierung von Runx1 in der Maus führt zu einem kompletten Block der Hämatopoese in der Leber (Okuda, 1996). Die Funktion von Runx3 scheint sowohl im Darm, wie auch im neuronalen System zu liegen. Inaktivierung von Runx3 führt zu dem Fehlen spezifischer Neurone in den Ganglien, was bei der Maus zu einer schweren Ataxie führt, hervorgerufen durch den Untergang monosynaptischer Verbindung zwischen intraspinalen afferenten Neuronen und den Motoneuronen (Levanon, 2002). Runx 3 scheint ferner eine Entwicklungsrolle im Darm zu haben: ein Verlust von Runx3-Expression trägt möglicherweise zur Entstehung von Magenkarzinomen bei (Li, 2002). Die Funktion von Runx2 konnte weiter erhellt werden durch die Inaktivierung dieses Gens in der Maus. Während Mäuse, die heterozygot für Runx2 sind (+/-), einen Phänotyp zeigen, der der humanen CCD praktisch identisch ist (hypoplastische Claviculae, offene Fontanelle), führt die homozygote Inaktivierung zu einem kompletten Verlust der Knochenbildung (Otto, 1997). Das knorpelige Skelett ist zunächst normal angelegt und die Knorpelanlagen differenzieren regelrecht. Es kommt dann jedoch zu einem Stopp der weiteren Chondrozytendifferenzierung, so dass sich regelrechte Wachstumsfugen nicht ausbilden (Kim, 1999). Desweiteren findet sich ein komplettes Fehlen der Knochenbildung, sowohl im desmalen Bereich (Schädel) wie auch im enchondralen Bereich. Dieser frappierende Phäno-

typ geht auf eine Blockierung der mesenchymalen Zellproliferation zurück, die offensichtlich die Differenzierung von Stammzellen in Osteoblasten steuert.

Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass RUNX2 eine zentrale Rolle in der Regulation einer Reihe von down stream-Genen hat (Otto, 2003). Zu den bisher identifizierten regulierten Genen gehört Kollagen Typ I, Osteonectin, Osteokalzin, Osteopontin, Galektin sowie MMP9. Die Regulation dieser Gene erfolgt über RUNX2, in dem der Co-Faktor CBF $\beta$  bindet. Die Dimerisierung zwischen CBF $\beta$  und CBFA ist notwendig für die Funktion. So führt die Inaktivierung von CBF $\beta$  zu einem RUNX2 ähnlichen Phänotyp mit Hypoplasie der Claviculae (Kundu, 2002; Yoshida, 2002). Für die Aktivierung von RUNX2 Target-Genen ist anscheinend eine Interaktion mit spezifischen Smads notwendig. Smads wiederum werden durch den TGF $\beta$ -Signalweg aktiviert (Ito, 2003). Es sind einzelne Mutationen bei Patienten mit CCD beschrieben, die die Interaktion mit Smads inhibieren und somit wohl den Phänotyp erklären (Zhang, 2000). Der Phänotyp der CCD scheint sich folglich aus den verschiedenen Funktionen von RUNX2 zusammensetzen. Hierzu gehört zum einen die direkte Kontrolle der Differenzierung von Vorläuferzellen in Osteoblasten. Wahrscheinlich führt die verminderte Differenzierung von Mesenchymzellen zu Osteoblasten zu einem verminderten Schädelwachstum und somit zur offenen Fontanelle. Die claviculäre Hypoplasie ist schwieriger zu erklären, jedoch scheint dieser Knochen einer besonderen Form der Ossifikation zu unterliegen (Huang, 1997). Es findet sich hier eine Kombination von enchondraler und desmaler Ossifikation und RUNX2 scheint für die Regulation beider Mechanismen essentiell zu sein. Der Kleinwuchs der Patienten wiederum resultiert aus einer Störung der Chondrozytenproliferation, gekoppelt mit einer abnormen enchondralen Knochenformation (Stricker, 2002). Die Funktion von RUNX2 bei der Zahnentwicklung ist nicht endgültig geklärt, insbesondere da für das Phänomen der zusätzlichen bleibenden Zähne kein entsprechendes Tier-

# Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

modell zur Verfügung steht. Bei der Maus konnte jedoch gezeigt werden, dass Runx2 essentiell für die Bildung der Zahnanlage ist (D'Souza, 1999).

## Therapeutische Aspekte

Die Skeletterkrankung per se bedarf im allgemeinen keiner Therapie. In einzelnen Fällen sind jedoch Hüftdysplasien beschrieben, die dann entsprechend orthopädisch versorgt werden sollten. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass die Ultraschallaufnahme einer CCD-Hüfte mit der eines normalen Kindes nicht zu vergleichen ist. Der enge Thorax kann in einzelnen Fällen zu respiratorischen Einschränkungen nach der Geburt führen. Die Verformung des Beckens führt häufig zur Notwendigkeit einer Schnittentbindung (Cooper, 2001). Die Zähne bedürfen praktisch immer intensiver kieferorthopädischer Behandlung. Hier ist die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum zu empfehlen. Es ist zunächst zu erwägen, ob der Durchbruch der bleibenden Zähne durch entsprechende Maßnahmen (Entfernung des darüberliegenden Knochens) unterstützt werden soll oder nicht. Die zusätzlichen Zähne müssen extrahiert und die bleibenden mit entsprechenden kieferorthopädischen Maßnahmen gerichtet werden. Hierfür sind eine Reihe von spezifischen Vorgehensweisen entwickelt worden. (Becker, 1997a; Becker, 1997b; Jensen, 1992).

In einer umfangreichen Studie konnten Cooper et al. die Krankheitsentwicklung bei cleidocranialer Dysplasie analysieren (Cooper, 2001). Neben den oben erwähnten Veränderungen fanden sich insbesondere Hörverlust in 38% sowie rezidivierende Ohreninfektionen in 62% der Betroffenen. Dies ist wahrscheinlich auf die Hypoplasie des Mittelgesichts und die Veränderungen an der Schädelbasis zurückzuführen. Untersuchungen zur Entwicklungen von Kindern mit CCD zeigten eine insgesamt normale Entwicklung, nur das Laufenlernen war signifikant verzögert. Die intellektuelle Entwicklung war normal.

Aus den o.g. Komplikationen ergibt sich die Empfehlung 1. eines Hörtests in regelmäßiger HNO-ärztlicher Kon-

## Mitgliederumfrage und Einstufung

50% der Mitglieder haben sich in den letzten Wochen an der Umfrage beteiligt.

Sollten Sie Ihre Emailadresse und Selbsteinstufung noch nicht zurückgefaxt haben, so bitten wir Sie, dieses Formular ausgefüllt an die GfH-Geschäftsstelle zurückzusenden.

Bitte stufen Sie sich durch Ankreuzen in die richtige Beitragsklasse ein:

Liquidationsberechtigte/Leitende  
GfH-Mitglieder  
(Niedergelassene Ärzte, Abteilungsleiter)

<input type="checkbox"/> Normaltarif	120,00 €
<input type="checkbox"/> bei Doppelmitgliedschaft im Berufsverband	99,00 €

GfH Mitglieder in nicht leitender Position

<input type="checkbox"/> Normaltarif	95,00 €
<input type="checkbox"/> bei Doppelmitgliedschaft im Berufsverband	74,00 €

Sondertarife

<input type="checkbox"/> Studenten mit Anstellung	60,00 €
<input type="checkbox"/> Studenten ohne Anstellung	20,00 €
<input type="checkbox"/> Reduktion bei soz. Härtefällen	60,00 €

Um Sie besser vertreten zu können, bitten wir um folgende Angaben:

### Medizinische Ausbildung

- Fachärztin/ Facharzt für Humangenetik
- mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik
- ohne Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik
- Fachgebiet: \_\_\_\_\_

### Naturwissenschaftliche Ausbildung

- Fachhumangenetikerin/Fachhumangenetiker (GfH)
- Naturwissenschaftler, mit Schwerpunkt Humangenetik
- Wissenschaftler anderer Fachrichtung

### Sonstige Ausbildung

- \_\_\_\_\_

Name / Vorname  
(in Druckschrift)

\_\_\_\_\_

Stempel

Emailadresse

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

trolle 2. Ein Monitoring der skelettalen und orthopädischen Probleme, um ein rechtzeitiges Eingreifen zu ermöglichen, 3. ein spezialisiertes Management der dentalen Problematik durch entsprechend qualifizierte Einrichtungen 4. Frauen mit CCD sollten über die Notwendigkeit einer Schnittentbindung aufgeklärt werden.

#### Literatur

- Becker A, Lustmann J, Shteyer A (1997a) Cleidocranial dysplasia: Part 1—General principles of the orthodontic and surgical treatment modality. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111: 28-33.
- Becker A, Shteyer A, Bimstein E, Lustmann J (1997b) Cleidocranial dysplasia: Part 2—Treatment protocol for the orthodontic and surgical modality. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111: 173-83.
- Brueton LA, Reeve A, Ellis R, Husband P, Thompson EM, Kingston HM (1992) Apparent cleidocranial dysplasia associated with abnormalities of 8q22 in three individuals. *Am J Med Genet* 43: 612-8.
- Chitayat D, Hodgkinson KA, Azouz EM (1992) Intrafamilial variability in cleidocranial dysplasia: a three generation family. *Am J Med Genet* 42: 298-303.
- Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT (2001) A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 104: 1-6.
- D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J, Cavender A, Owen M, Karsenty G, Thesleff I (1999) Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development* 126: 2911-20.
- Francke U, Weber F, Sparkes RS, Mattson PD, Mann J (1977) Duplication 11 (q21 to 23 leads to qter) syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 13: 167-86.
- Huang LF, Fukai N, Selby PB, Olsen BR, Mundlos S (1997) Mouse clavicular development: analysis of wild-type and cleidocranial dysplasia mutant mice. *Dev Dyn* 210: 33-40.
- Ito Y, Miyazono K (2003) RUNX transcription factors as key targets of TGF-beta superfamily signaling. *Curr Opin Genet Dev* 13: 43-7.
- Jarvis L, Keats T (1974) Cleidocranial dysostosis: a review of 40 new cases. *AJR Am J Roentgenol* 121: 5-16.
- Jensen BL (1990) Somatic development in cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 35: 69-74.
- Jensen BL (1994) Cleidocranial dysplasia: craniofacial morphology in adult patients. *J Craniofac Genet Dev Biol* 14: 163-76.
- Jensen BL, Kreiborg S (1992) Dental treatment strategies in cleidocranial dysplasia. *Br Dent J* 172: 243-7.
- Kim IS, Otto F, Zabel B, Mundlos S (1999) Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. *Mech Dev* 80: 159-70.
- Kundu M, Javed A, Jeon JP, Horner A, Shum L, Eckhaus M, Muenke M, Lian JB, Yang Y, Nukolls GH, Stein GS, Liu PP (2002) Cbfbeta interacts with Runx2 and has a critical role in bone development. *Nat Genet* 32: 639-44.
- Levanon D, Bettoun D, Harris-Cerruti C, Woolf E, Negreanu V, Eilam R, Bernstein Y, Goldenberg D, Xiao C, Fliegau M, Kremer E, Otto F, Brenner O, Lev-Tov A, Groner Y (2002) The Runx3 transcription factor regulates development and survival of TrkC dorsal root ganglia neurons. *Embo J* 21: 3454-63.
- Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM,
- Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y (2002) Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 109: 113-24.
- Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, Ohki M (1991) t(8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 10431-4.
- Morava E, Karteszi J, Weisenbach J, Caliebe A, Mundlos S, Mehes K (2002) Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 161: 619-22.
- Mundlos S (1999) Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 36: 177-82.
- Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR (1997) Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 89: 773-9.
- Nusslein-Volhard C, Wieschaus E (1980) Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287: 795-801.
- Okuda T, van Deursen J, Hiebert SW, Grosfeld G, Downing JR (1996) AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 84: 321-30.
- Otto F, Kanegane H, Mundlos S (2002) Mutations in the RUNX2 gene in patients with cleidocranial dysplasia. *Hum Mutat* 19: 209-16.
- Otto F, Lubbert M, Stock M (2003) Upstream and downstream targets of RUNX proteins. *J Cell Biochem* 89: 9-18.
- Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ (1997) Cbfa1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 89: 765-71.
- Quack I, Vonderstrass B, Stock M, Aylsworth AS, Becker A, Brueton L, Lee PJ, Majewski F, Mulliken JB, Suri M, Zenker M, Mundlos S, Otto F (1999) Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 65: 1268-78.
- Schinzel A (1980) Trisomy 20pter = to q11 in a malformed boy from a t(13;20)(p11;q11) translocation-carrier mother. *Hum Genet* 53: 169-72.
- Stricker S, Fundele R, Vortkamp A, Mundlos S (2002) Role of Runx genes in chondrocyte differentiation. *Dev Biol* 245: 95-108.
- Unger S, Mornet E, Mundlos S, Blaser S, Cole DE (2002) Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 161: 623-6.
- Wang Q, Stacy T, Binder M, Marin-Padilla M, Sharpe AH, Speck NA (1996) Disruption of the Cbfa2 gene causes necrosis and hemorrhaging in the central nervous system and blocks definitive hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 3444-9.
- Yoshida CA, Furuichi T, Fujita T, Fukuyama R, Kanatani N, Kobayashi S, Satake M, Takada K, Komori T (2002) Core-binding factor beta interacts with Runx2 and is required for skeletal development. *Nat Genet* 32: 633-8.
- Zhang YW, Yasui N, Ito K, Huang G, Fujii M, Hanai J, Nogami H, Ochi T, Miyazono K, Ito Y (2000) A RUNX2/PBP2alpha A/CBFA1 mutation displaying impaired transactivation and Smad interaction in cleidocranial dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 10549-54.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefan Mundlos  
 Institut für Medizinische Genetik  
 Charité, Campus Virchow  
 Augustenburger Platz 1  
 13353 Berlin  
 stefan.mundlos@charite.de