

Ziliopathien im Blickpunkt

Unter dem Begriff Ziliopathien werden Krankheiten zusammenfasst, die mit einem Funktionsverlust der Zilien einhergehen. Die meisten Zelltypen im Körper weisen primäre Zilien auf, motile Zilien kommen v. a. im Respirationstrakt, in den Hirnventrikeln sowie auf Eileiterepithelien vor. Zilien erfüllen vielfältige Funktionen, sie dienen als Mechano-, Chemo- und Osmosensoren und spielen für eine adäquate Organentwicklung, für die Aufrechterhaltung der Gewebemöostase und bei Entwicklungsprozessen eine wichtige Rolle. Der Nachweis einer gestörten Zilienfunktion in Nierenepithelzellen ist zum Schlüssel für das Verständnis der Entstehung zystischer Nierenerkrankungen geworden.

Wenn O. Berner in der umfangreichen Monographie „Die Cystenniere“ [1] bereits 1913 schrieb: „Trotz der zahlreichen im Laufe der Zeit erschienenen Arbeiten über die Pathogenese der Cystenniere ist doch noch keine Theorie über deren Entstehung so weit durchgedrungen, dass sie allgemeine Anerkennung gefunden hat.“, sollten noch beinahe 100 Jahre vergehen, ehe dieses Ziel in groben Umrissen jetzt sichtbar zu werden beginnt. Berner, Prosektor der Histologie an der Kgl. Frederiks-Universität zu Kristiana hat insgesamt 28 Fälle detailliert morphologisch analysiert, ohne dass er damals einen wirklich entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der Genese liefern konnte. Erst molekulare zellbiologische Methoden haben nach der Identifizierung der verantwortlichen Gene hier neue Einsichten ermöglicht. Ziliopathien sind damit auch ein eindrucksvolles Beispiel für die Erfolgsgeschichte humangenetischer Forschung. Erst die Identifizierung der krankheitsverursachenden Gene und die Analyse ihrer kodierten Proteine konnten zur Aufklärung

der Pathogenese dieser Krankheitsgruppe entscheidend beitragen.

Als konsequente Fortsetzung der Erforschung wichtiger Elemente der Pathogenese konnten dann „kausale“ therapeutische Interventionen angedacht werden, die derzeit bereits in ersten klinischen Studien am Menschen erprobt werden. Diese Entwicklung wurde durch die Verfügbarkeit einer Vielzahl von Tiermodellen mit Zystennieren entscheidend beschleunigt.

Wenn für die klinische Analyse von Krankheitsverläufen und die Beschreibung ihrer klinischen Variabilität bisher v. a. Familien- und Geschwisterbeobachtungen verfügbar waren, bietet die Analyse von Mutationen in den jeweiligen verantwortlichen Genen von Patientenkollektiven gänzlich neue Möglichkeiten für die Beschreibung der klinischen Bilder. Diese Erkenntnisse gehen weit über die Möglichkeit etwa der Angabe der klinischen Schwere der Symptomatik hinaus, sie können auch zu einer gänzlichen Neubewertung und Klassifikation von Krankheitsentitäten führen, die bisher meist ausschließlich klinisch definiert werden konnten. Dies drückt bereits der Begriff „Ziliopathien“ aus, der sehr unterschiedliche Krankheitsbilder einschließt.

Die in diesem Themenheft zusammengefassten Arbeiten können naturgemäß nur einen kleinen Ausschnitt aus dem inzwischen kaum noch überschaubaren Gebiet der Ziliopathien liefern. Der Schwerpunkt der Beiträge liegt auf den zystischen Nierenkrankheiten, die auch die wichtigste Krankheitsgruppe für den Humangenetiker darstellt.

Omran und Olbrich definieren in ihrer Übersicht die verschiedenen Typen von Zilien und geben eine Übersicht über Klinik und molekulare Basis der heterogenen Gruppe der primären ziliären Dyskinesie,

die durch eine Dysfunktion der motilen Zilien charakterisiert sind.

Es folgt eine Übersicht zu den zystischen Nierenerkrankungen, der wichtigsten Gruppe der Ziliopathien nichtmotiler Zilien unserer Arbeitsgruppe (Ortiz Brüchle et al.). Wir haben uns bemüht, sowohl einen Überblick über die klassischen Zystennierenkrankheiten zu geben, wie auch diejenigen Erkrankungen zumindest tabellarisch zu erwähnen, die nicht in gesonderten Beiträgen in diesem Themenheft behandelt werden. Auf dem Hintergrund der uns von Kollegen sehr oft gestellten Frage zur Vorgehensweise bei prä- bzw. postpartaler Diagnose „Zystennieren“ haben wir einen Algorithmus entwickelt, der die Basis für eine rationale Diagnostik liefern soll.

Der Beitrag von Neudecker et al. ist für den „durchschnittlichen“ Leser der Medizinischen Genetik sicher keine Arbeit, auf die er sehnsüchtig gewartet hat und die er unmittelbar in einem Atemzug lesen wird. Dennoch ist diese Arbeit wichtig, sie zeigt exemplarisch die hohe Komplexität und Vielgestaltigkeit verfügbarer Tiermodelle mit Zystennieren, die für die molekulare Forschung, aber auch für die Entwicklung von Therapien essenziell ist.

Der Beitrag von König und Konrad gibt einen Überblick über die komplexe heterogene Krankheitsgruppe der Nephronophthisen mit ihrem breiten phänotypischen Spektrum. Gleiches gilt für den Beitrag zum Joubert-Syndrom von Hellenbroich et al., das mit der Identifizierung der verantwortlichen Gene ebenso exemplarisch eine neue Sicht der Einordnung und Differenzialdiagnose dieses Krankheitsbildes erlaubt.

Wer die Beiträge dieses Themenhefts aufmerksam liest, wird feststellen, dass es breite Überschneidungen zwischen dem Meckel-, Joubert- und Bardet-Biedl-Syndrom und der Nephronophthise gibt. Einerseits kann ein Gen unterschiedliche klinische Krankheitsbilder verursachen, gleiche klinische Entitäten können aber auch unterschiedliche Gene verursacht werden. Die Zuordnung der Gene zu einer Krankheitsgruppe ist damit schwierig und führt zunehmend zu unterschiedlichen Bezeichnungen des gleichen Gens. Es wird klar, dass auf diesem Hintergrund atypische oder oligosymptomatische Ma-

nifestationen und die vielen „like-Syn-drome“ erklärbar werden. Es wird aber auch deutlich, dass derzeit weder eine molekulargenetisch noch eine klinisch orientierte Klassifikation befriedigen kann. Mittelfristig werden nicht nur für die Ziliopathien, sondern für eine Vielzahl vergleichbarer Krankheitsgruppen verbindliche Einteilungen unter Berücksichtigung beider Gesichtspunkte erarbeitet werden. Hier wird die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Molekulargenetikern in gleicher Weise gefragt sein.

Ihr



Prof. Dr. K. Zerres

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Zerres



Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30,
52074 Aachen
kzerres@ukaachen.de

Literatur

1. Berner O (1913) Die Cystenniere. Gustav Fischer, Jena