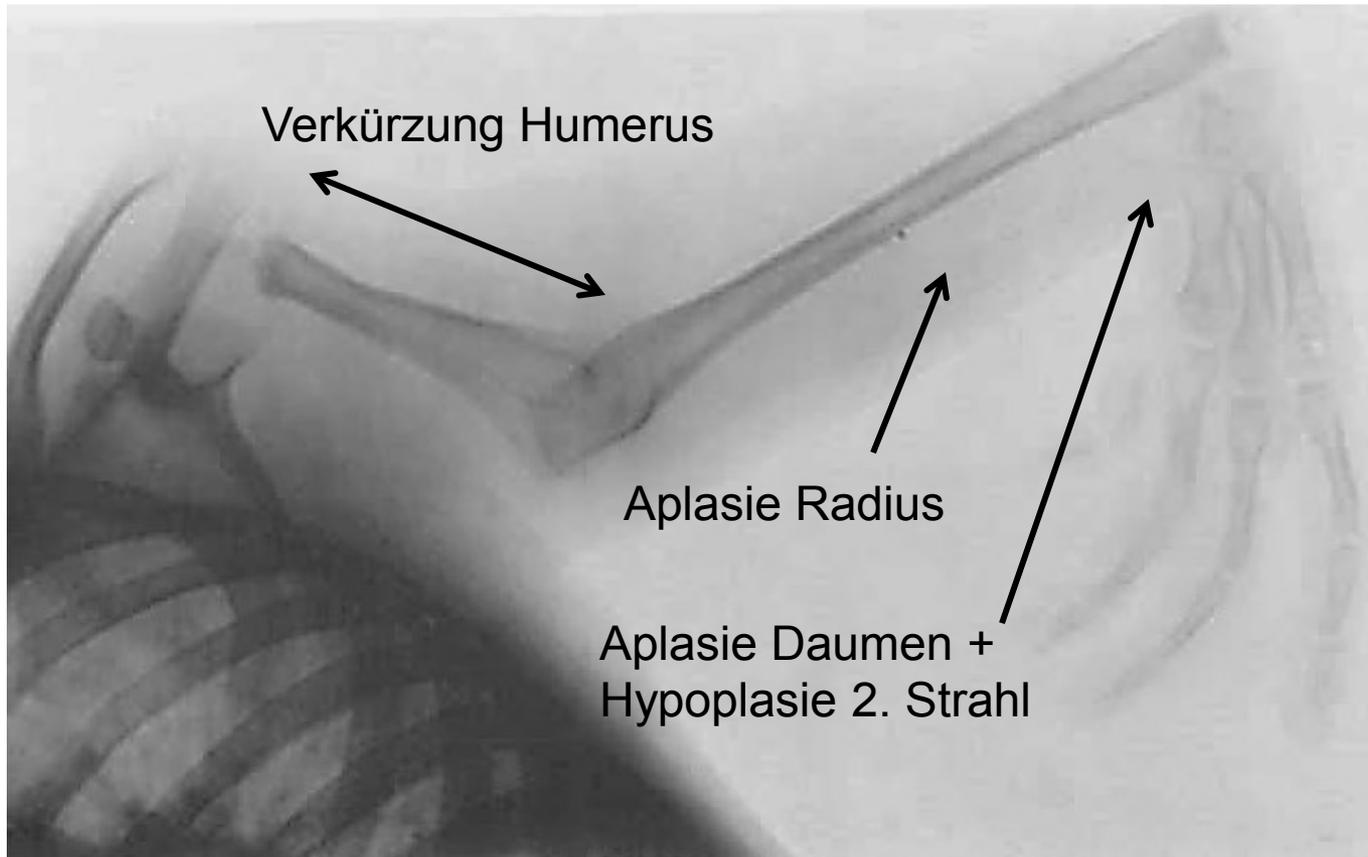


---

# Phänokopien und Mechanismen der Thalidomid-Embryopathie

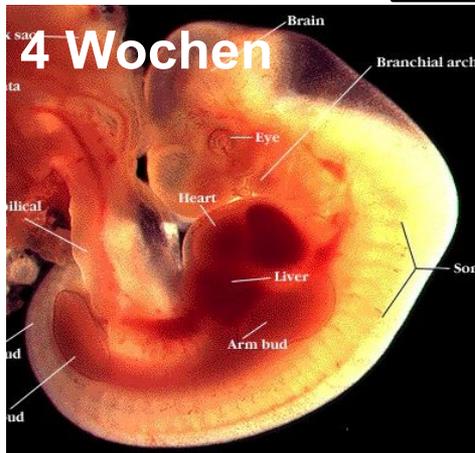
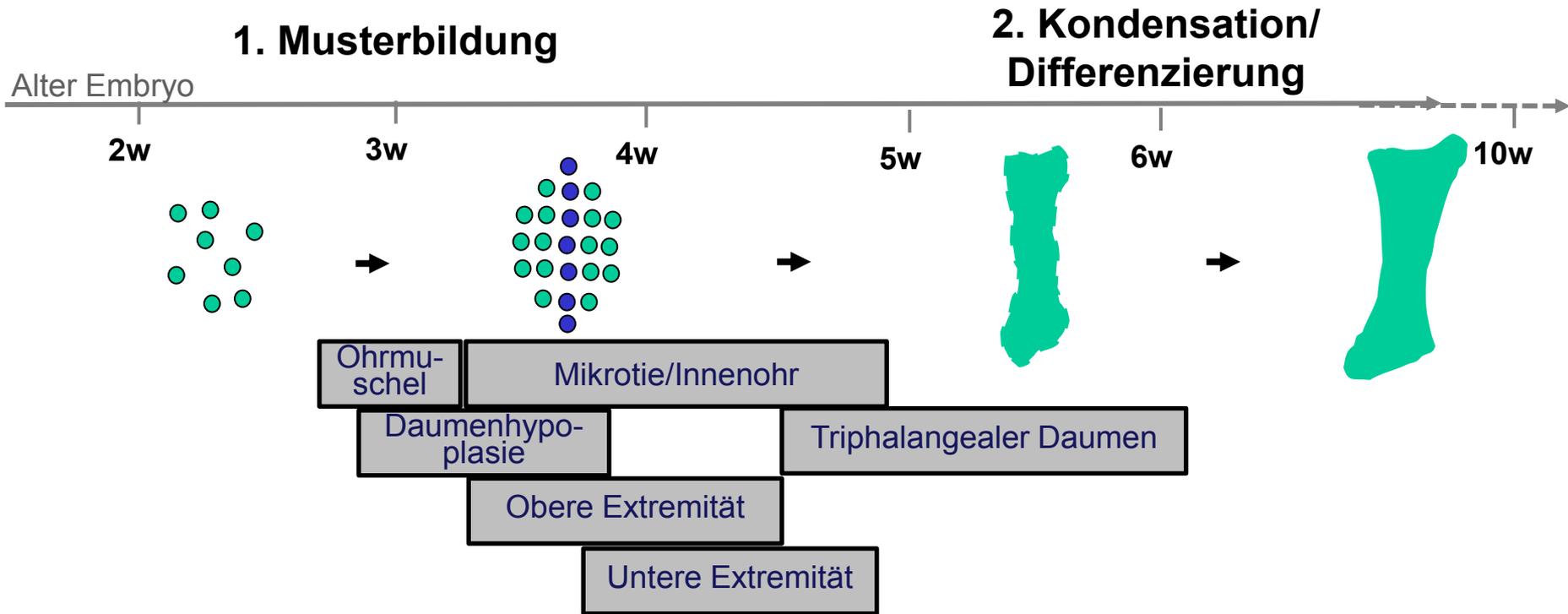
Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak  
Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik  
[uwe.kornak@charite.de](mailto:uwe.kornak@charite.de)

# Typische Röntgenaufnahme Thalidomid-Embryopathie

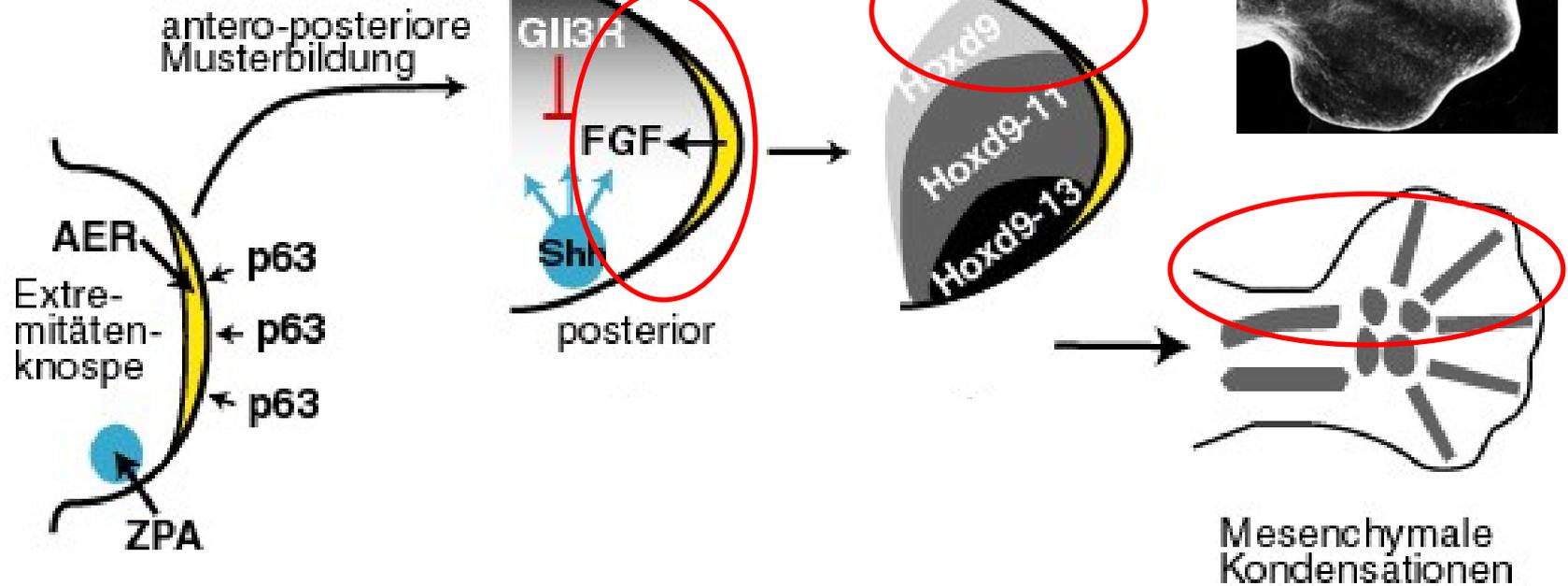
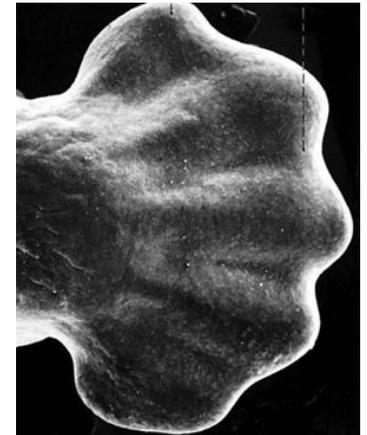
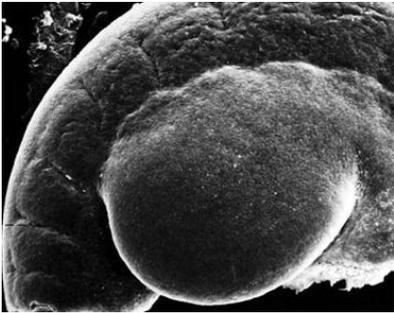


Lenz Teratology 1988

# Thalidomid-Effekt auf Skelett in SSW 4-8



# Thalidomid hemmt v.a. radiale Strukturen und Längenwachstum



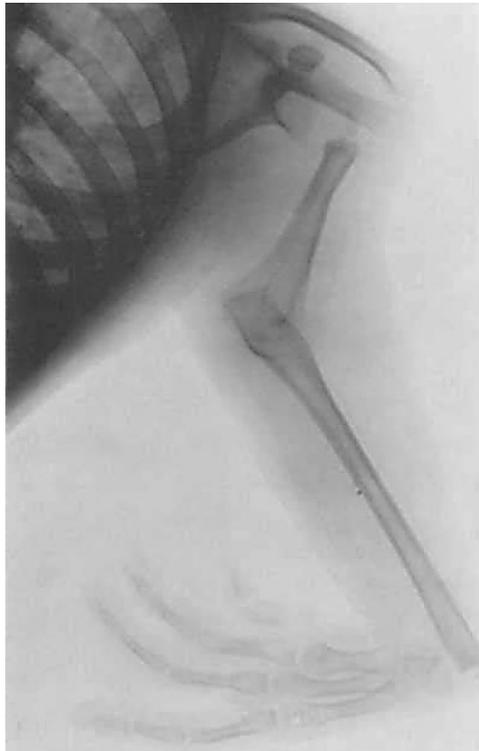
Kornak and Mundlos AJHG 2003

# Ausprägungsgrade der Thaliodomid-Embryopathie

Triphalangealer  
Daumen/  
Aplasie Thenar-  
muskulatur



Aplasie Radius +  
Daumen  
Hypoplasie Index  
Wachstumsdefekt  
Oberarm



Radiale Defekte

Aplasie Radius,  
Daumen, Index  
Wachstumsdefekt  
Ober- + Unterarm



Radialer Defekt  
+ Phokomelie



Amelie

Lenz Teratology 1988

# Phänokopien der Thalidomid-Embryopathie

Phänokopie =  
Ähnliches oder identisches klinisches Bild bei anderer Ursache

*Journal of Medical Genetics* (1973). **10**, 34.

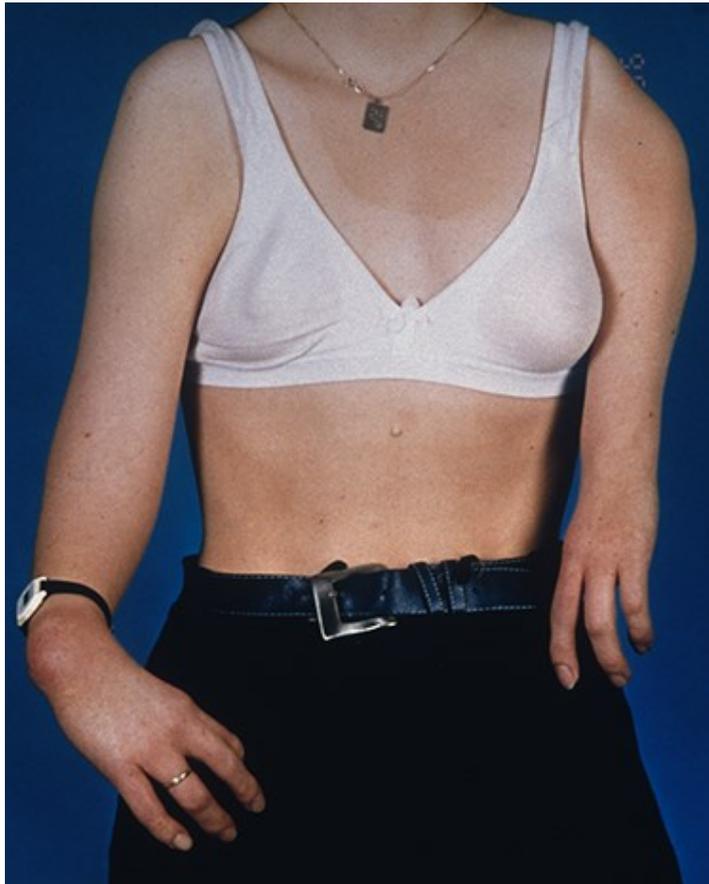
## Phenocopies

W. LENZ

*Institut für Humangenetik, University of Münster, Federal Republic of Germany*

- 1. Autosomal dominant aplasia of the radius (Holt-Oram syndrome).**
- 2. Radius aplasia–thrombocytopenia syndrome.**
- 3. Fanconi's panmyelopathy.**
- 4. Roberts' syndrome (tetraphocomelia with cleft lip and palate).**
- 5. Pseudothalidomide syndrome.**
- 6. Tibia aplasia with triphalangy of the thumb.**
- 7. Triphalangy of the thumb.**

# Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Holt-Oram Syndrom



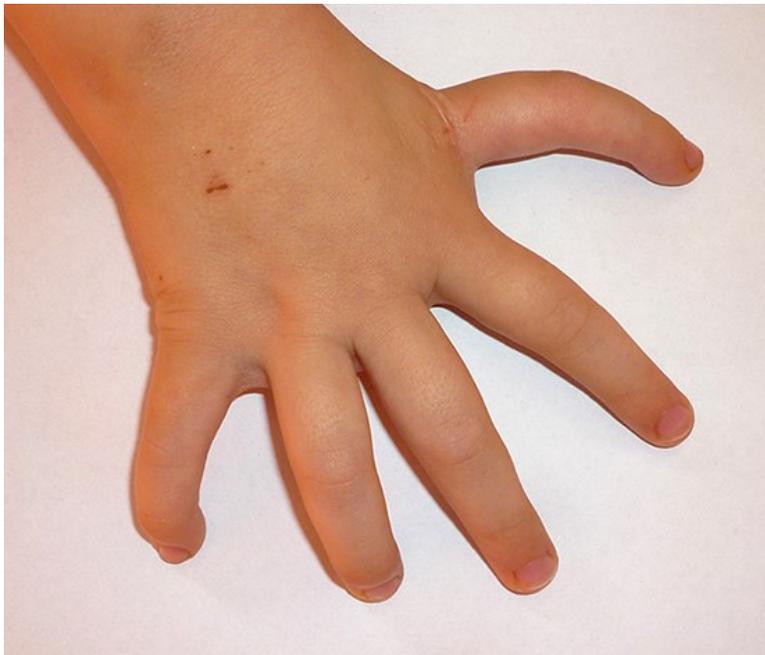
# Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Holt-Oram Syndrom



- Vorhofseptumdefekt
- Ventrikelseptumdefekt
- Herzrhythmusstörungen

Ursache: *TBX5* Mutationen

# Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Okihiro-Syndrom



# Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Okihiro-Syndrom

- Duane-Anomalie



- außerdem: Herz-/ Nierenfehlbildungen, Ohrfehlbildungen, Schwerhörigkeit

Ursache: Mutationen in *SALL4*

Kohlhase et al. Hum Mol Genet 2002

# **Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Lacrimo-Auriculo-Dento-Digitales Syndrom (LADD)**



Rohmann et al. Nat Genet 2006  
Bild: Bernd Wollnik

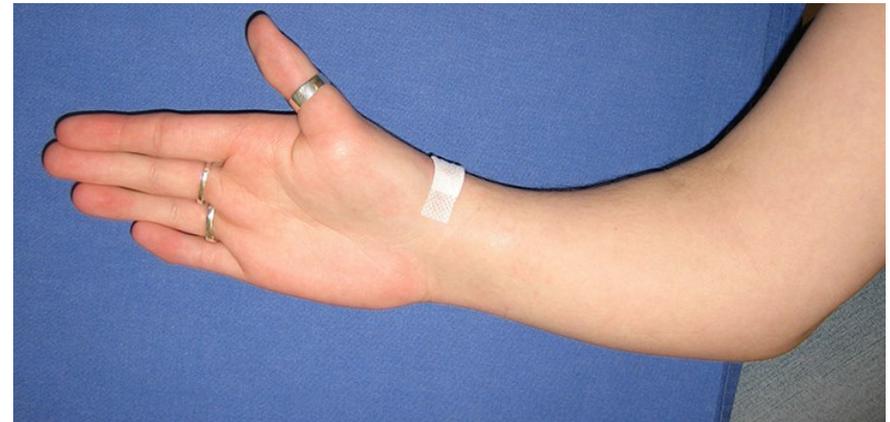
# Erbliche Ursachen radialer Fehlbildungen: Fanconi-Anämie



- Zunächst Thrombozytopenie
- Dann aplastische Anämie
- Erhöhtes Tumorrisiko

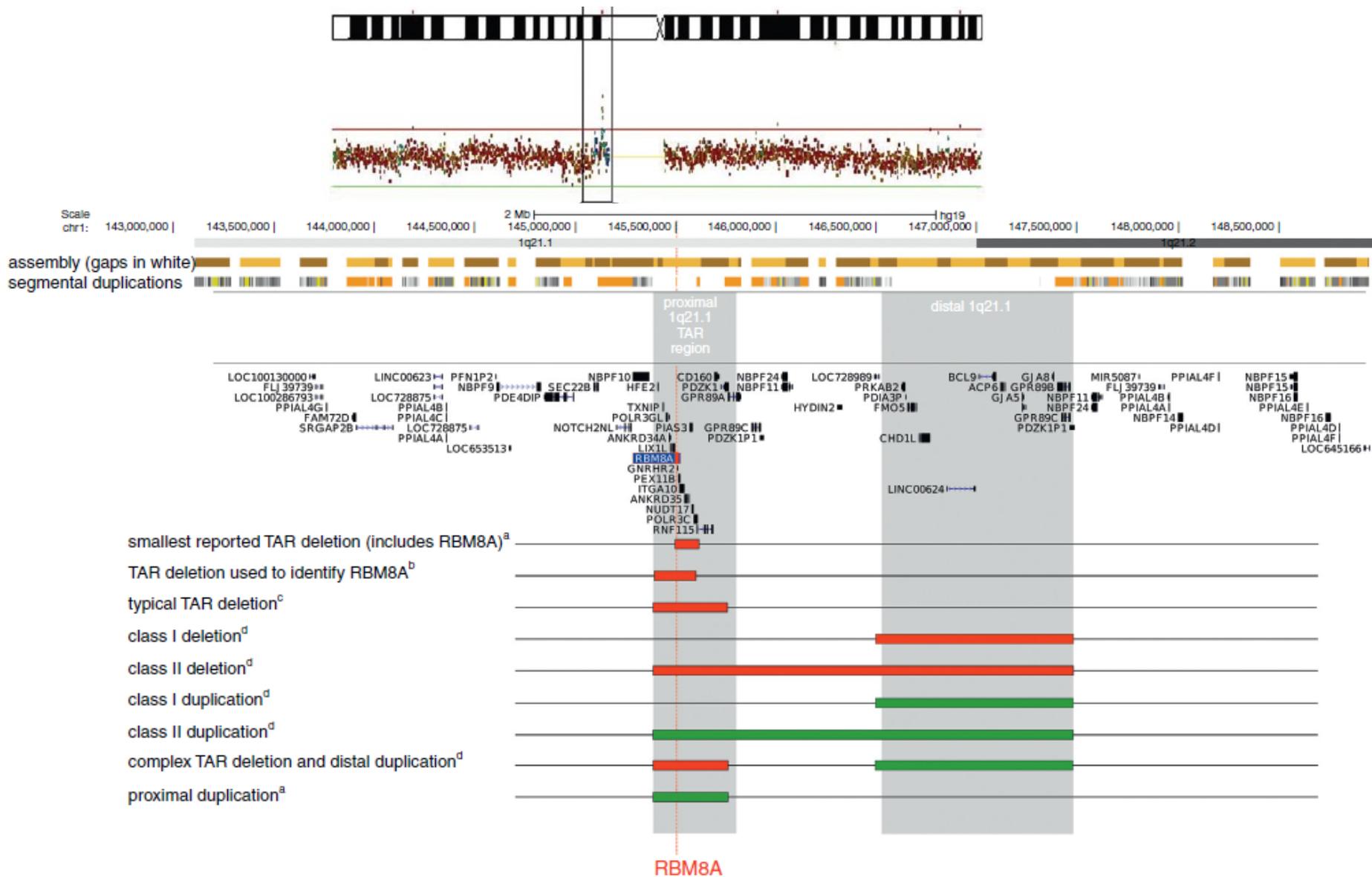
Ursache: *FANCA* – *FANCP* Mutationen

# Erbliche Ursachen radiale Fehlbildung / Phokomelie: **T**hrombocytopenia **A**bsent **R**adius-Syndrom

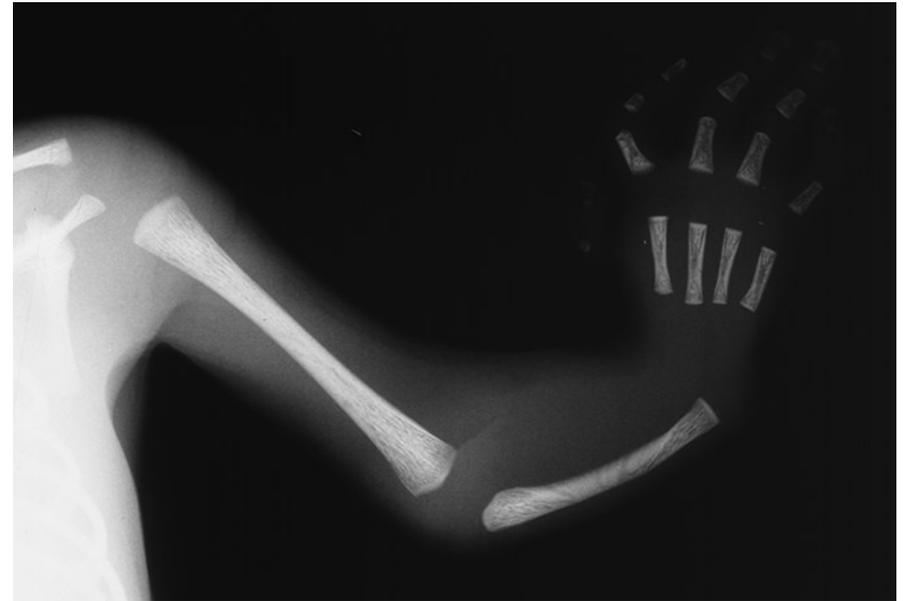


Klopocki et al. AJHG 2007

# TAR Syndrom: Mikrodeletion auf Chromosom 1



# Erbliche Ursachen radiale Fehlbildung / Phokomelie: Roberts Syndrom

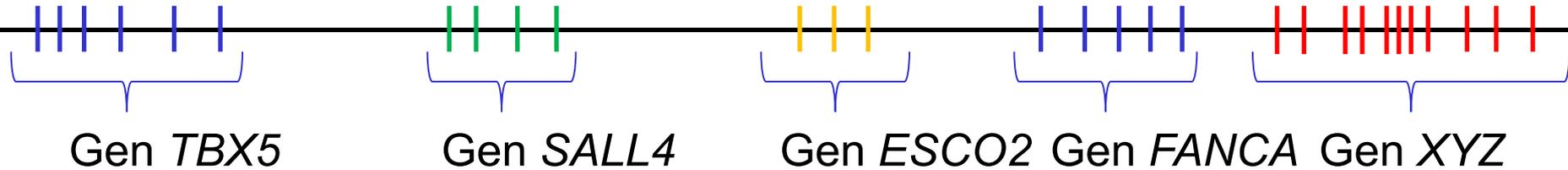


- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

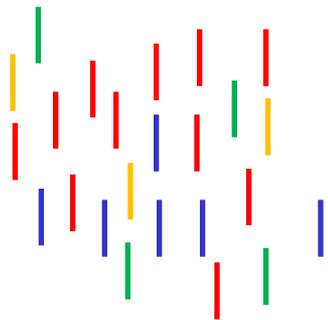
Ursache: *ESCO2* Mutationen

# Neue Möglichkeiten der genetischen Testung

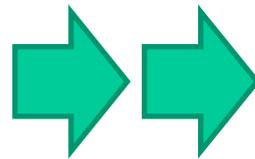
Anreicherung aller kodierenden Bereiche (Exons)  
(Exom-Anreicherung)



Anreicherung der exonischen  
DNA aller gewünschten Gene



Pool aus DNA aller  
gewünschten Gene

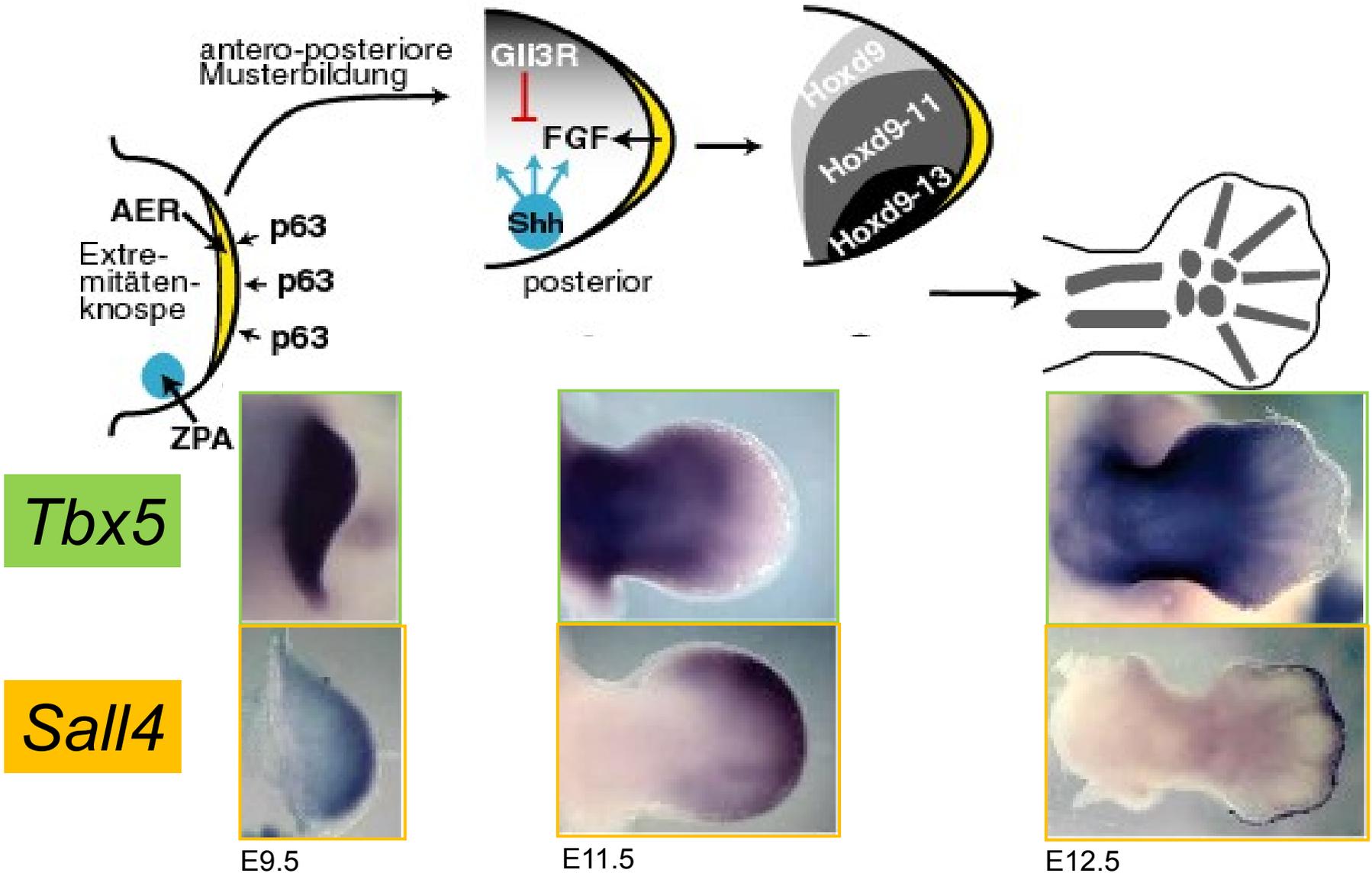


Next-Generation-  
Sequencing

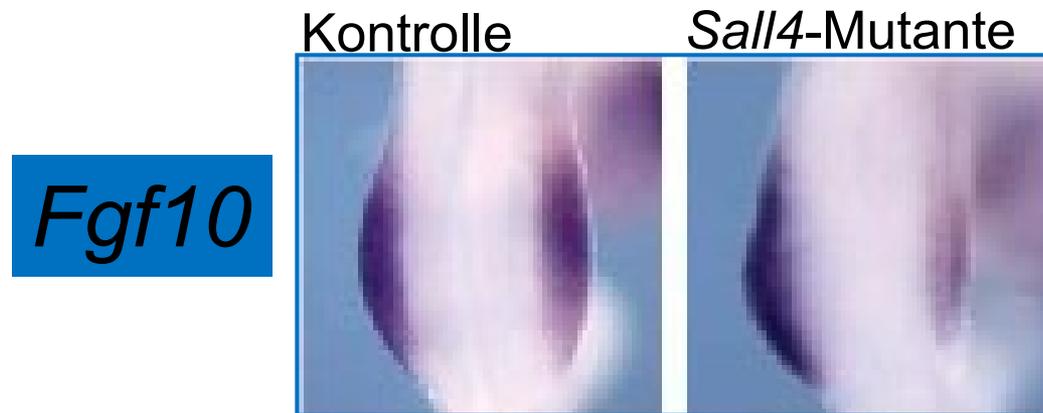
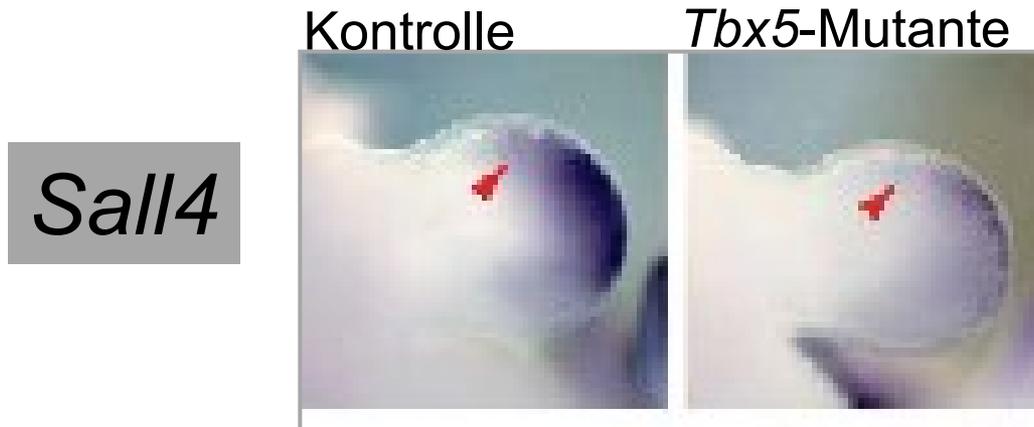


Bioinformatische  
Auswertung

# Zusammenspiel von *TBX5*, *SALL4* und *FGF10*



# ***TBX5* reguliert *SALL4* und beide zusammen *FGF10***



Verminderte Bildung von *Fgf10*

# Wie stört Thalidomid die Extremitätenentwicklung?

## - Gewebe-Ebene -

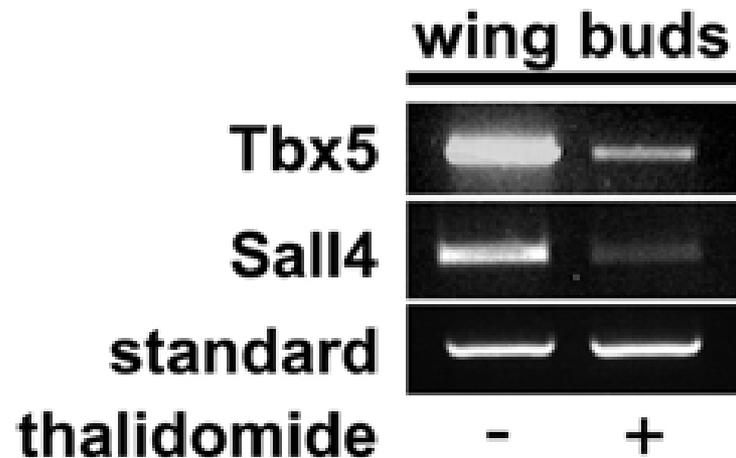
A. Hemmung Wachstum Extremitätenanlage

B. Hemmung Gefäßwachstum

C. Hemmung Tbx5- und Sall4-Bildung

Verstärkungseffekt

Erklärung für A. + B.?



Knobloch and Rüter Cell Cycle 2008

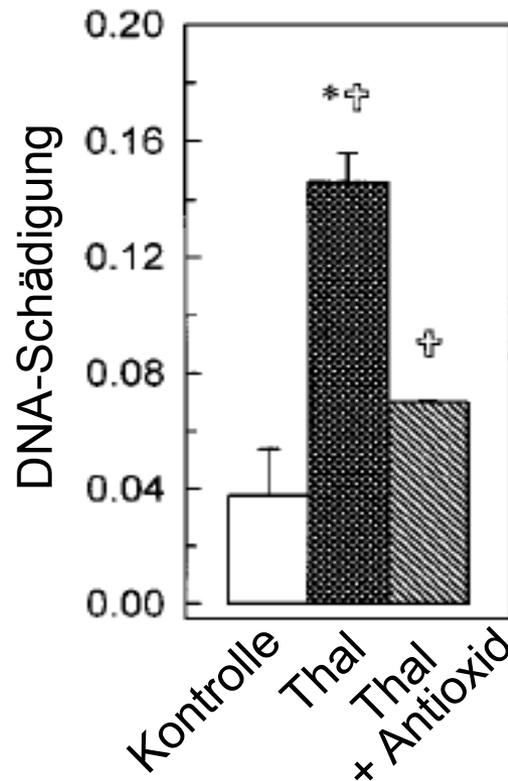
# Wie stört Thalidomid die Extremitätenentwicklung?

## - Zelluläre Ebene -

A. DNA-Schädigung

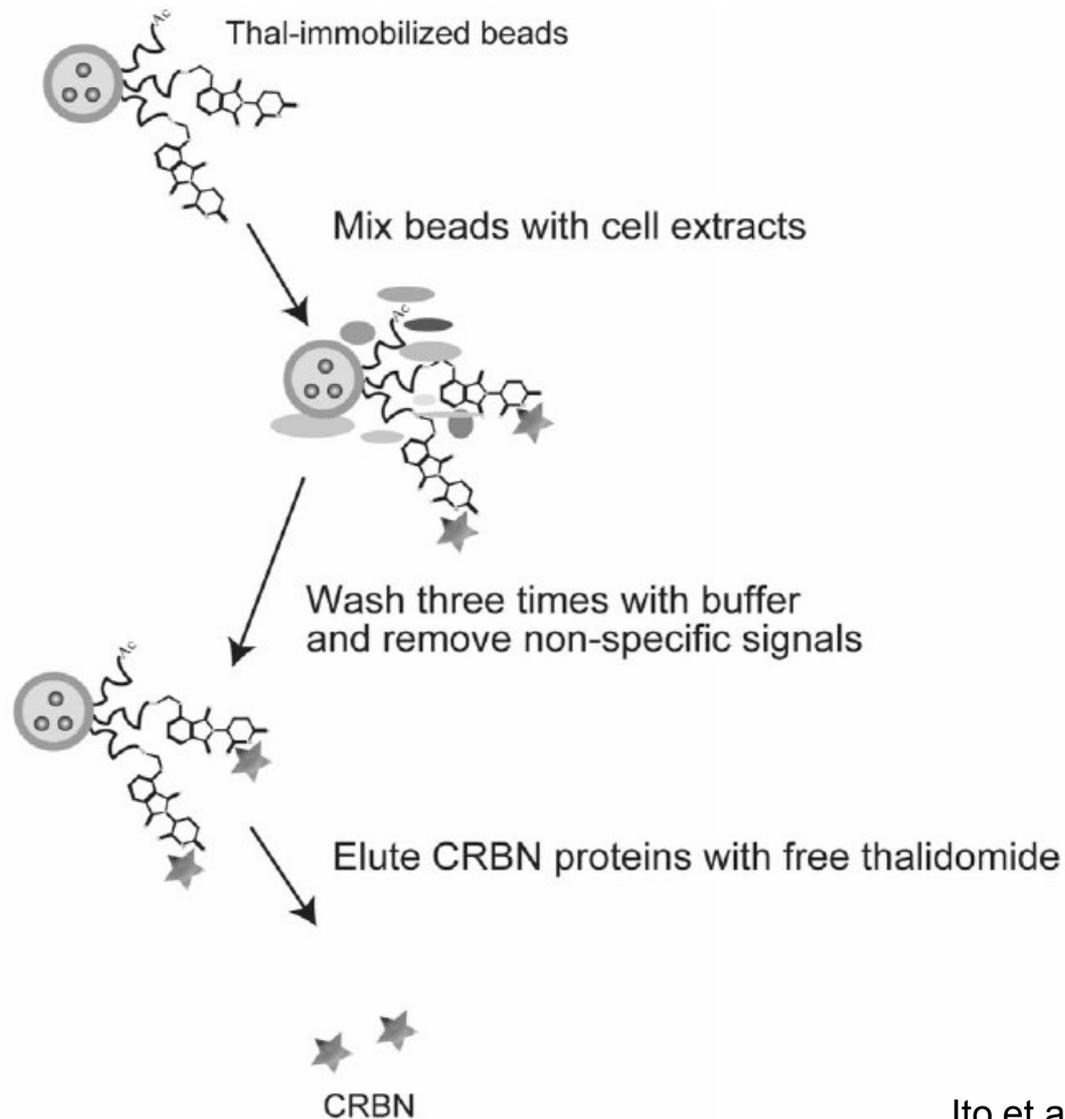
B. Oxidativer Stress

Ursache?



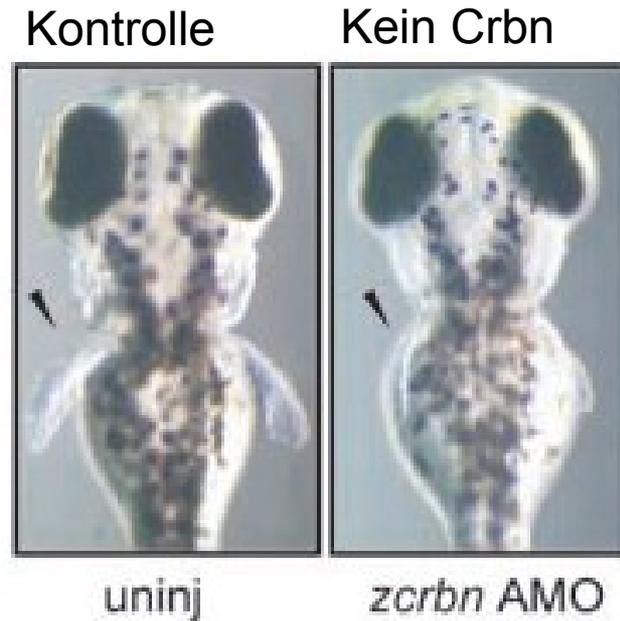
Parman et al. Nat Med 1999

# Cereblon (CRBN) - das Thalidomid-bindende Protein



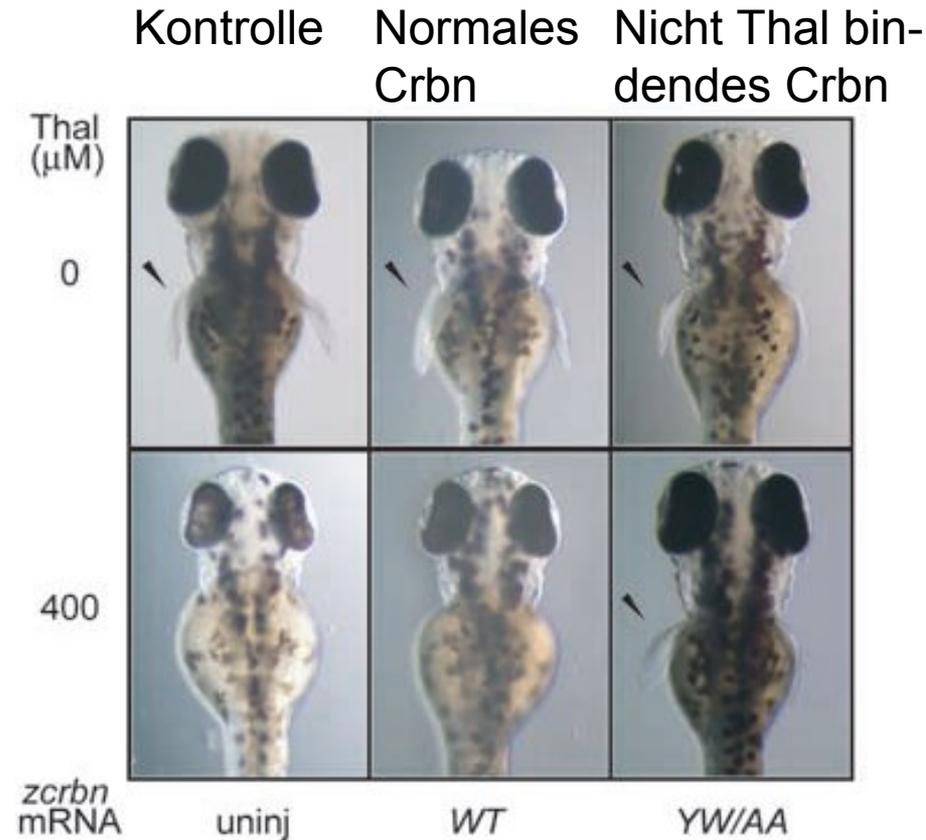
Ito et al. Congen Anom 2012

# Verlust von Cereblon (Crbn) führt zu Extremitäteneffekten



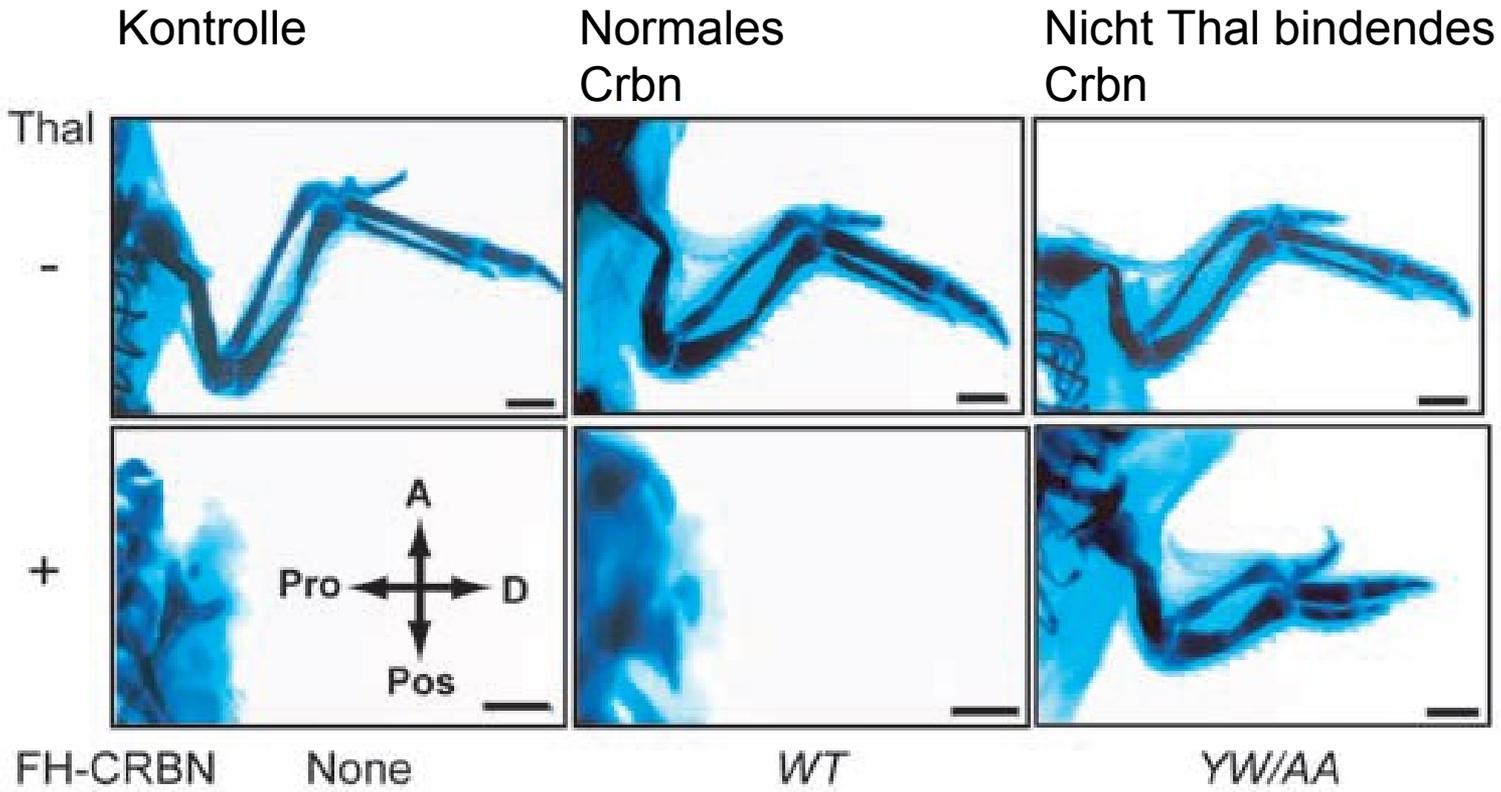
Ito et al. Science 2010

# Verlust von Thalidomid-Bindung an Crbn verursacht Thalidomid-Resistenz



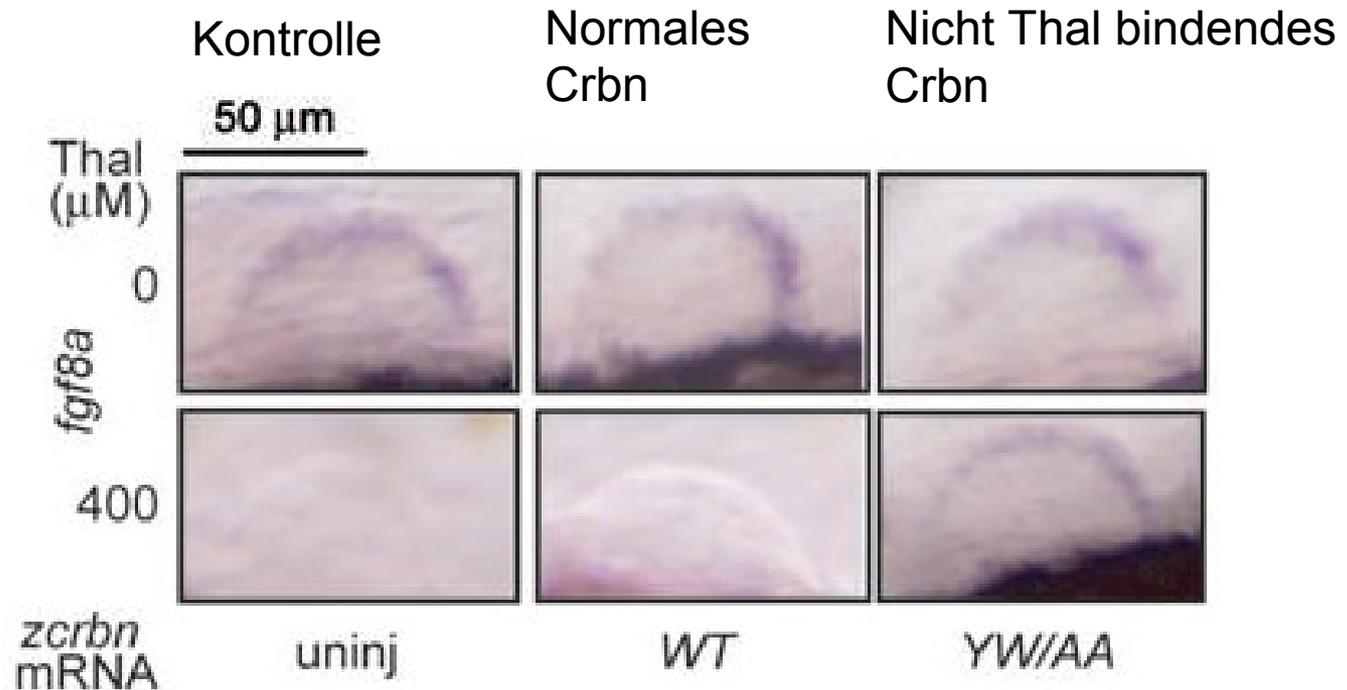
Ito et al. Science 2010

# Verlust von Thalidomid-Bindung an Crbn verursacht Thalidomid-Resistenz



Ito et al. Science 2010

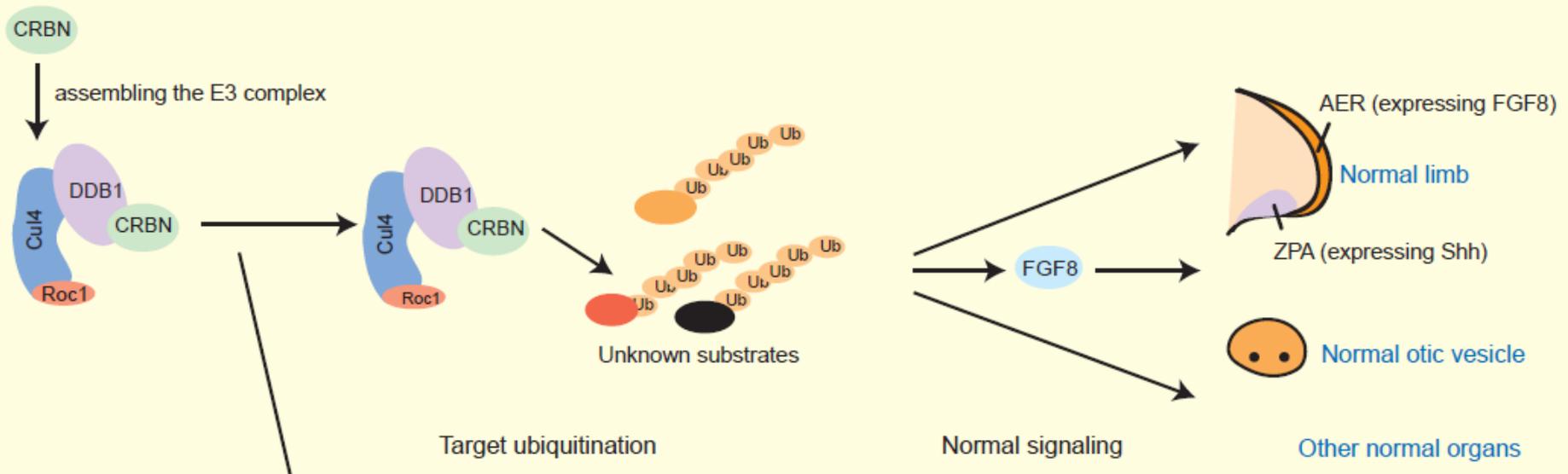
# Normale Fgf8-Bildung in Extremitätenknospe



Ito et al. Science 2010

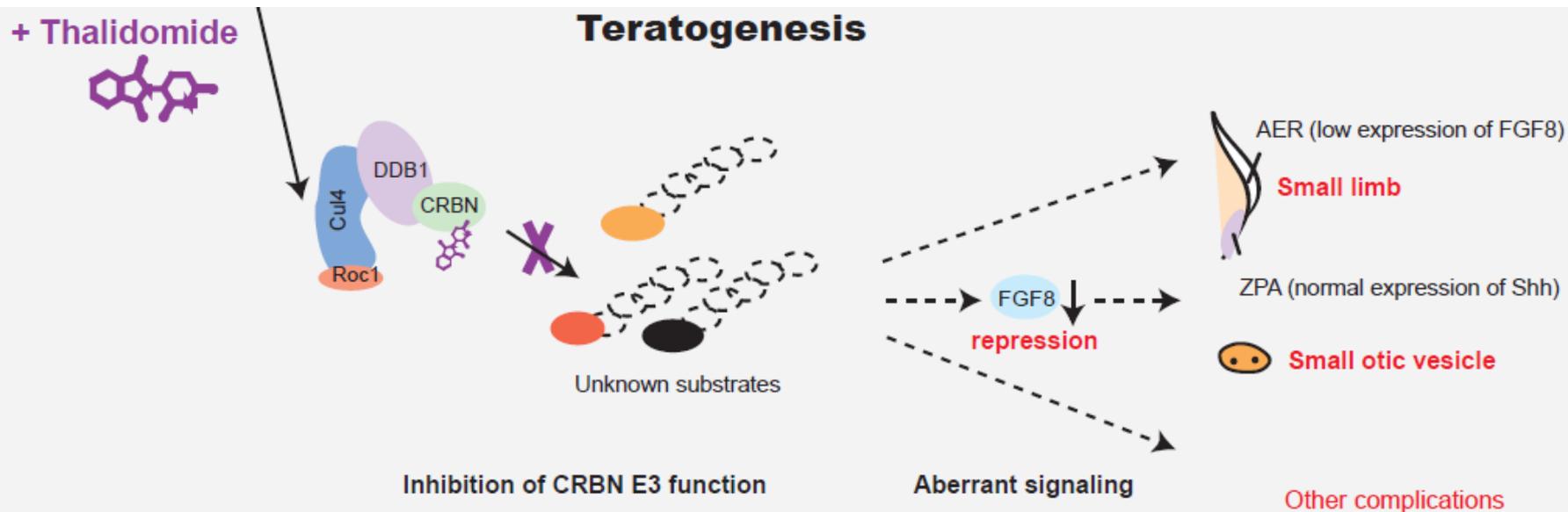
# Cereblon bindet an eine Ubiquitin-Ligase die den Abbau von Proteinen hemmt

## Normal development



Ito et al. Science 2010

# Die Blockade von Cereblon durch Thalidomid führt wahrscheinlich zu einer Akkumulation von schädigenden Proteinen



Ito et al. Science 2010

# Danksagung und Kontakt

---

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Sandra Dölken (sandra.doelken@charite.de)

Stefan Mundlos (stefan.mundlos@charite.de)

Denise Horn (denise.horn@charite.de)

Uwe Kornak (uwe.kornak@charite.de)

Institut für Humangenetik  
Universität Köln

Bernd Wollnik