

Mutationen im Rhodopsin- und Peripherin-Gen bei Patienten mit erblicher Netzhautdystrophie unter Bezug zur Elektrophysiologie und Pathophysiologie

Zusammenfassung

Retinitis pigmentosa ist eine Gruppe genetisch und phänotypisch heterogener Netzhauterkrankungen, die durch die gemeinsamen Merkmale einer progredienten Seheinschränkung mit Verlust der Nachtsehfähigkeit, Einengung des Gesichtsfeldes und progressivem Untergang der Photorezeptoren gekennzeichnet ist. Der Name resultiert aus dem fundoskopischen Bild mit Hyper- und Hypopigmentierungen. Eine entzündliche Reaktion liegt der Erkrankung nicht zugrunde, entgegen der Annahme der frühen Beschreiber.

Von den bislang beschriebenen zahlreichen Genen, die mit autosomal-dominant erblicher RP in Verbindung gebracht werden, habe ich zwei (Rhodopsin und Peripherin/rds) auf Mutationen in einem Kollektiv aus dänischen und deutschen Patienten untersucht. Die dabei gefundenen 2 Rhodopsin- (Rho Thr17Met und Cys187Tyr) und 3 Peripherin-Mutationen (Peri Ser216Pro, Ser216Leu und Pro218Ser) entsprechen in etwa der Menge an statistisch zu erwartenden Veränderungen. Vier der fünf Mutationen waren als krankheitsauslösend vorbeschrieben. Bei der fünften (Peri Pro218Ser) kann anhand der Kosegregation mit dem Erkrankungsphänotyp und des Ausschlusses bei einem gesunden Kollektiv die pathogene Wirkung des Aminosäureaustausches als sehr wahrscheinlich angesehen werden.

Der Vergleich der klinischen Befunde der Patienten mit den in der Literatur veröffentlichten Kasuistiken unterstützt die These einer gewissen Konstanz in der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei dennoch vorhandener inter- und intrafamiliärer Heterogenität.

Die Übersicht und Einordnung in die Ansätze zum Pathomechanismus zeigt für die dicht zusammenliegenden Peripherin-Mutationen (Codon 216-218) als gemeinsames Merkmal die Beeinflussung der Struktur einer Disulfidbrückenbindungsstelle, wodurch sich die dreidimensionale Struktur des Proteins ändert, die Tetramerisierung verhindert wird und so die Funktion des Proteins nicht mehr gewährleistet ist.

Bei den Mutationen im Rhodopsin-Gen werden zwei bekannte Funktionen des Proteins durch die Mutationen blockiert. Mit Rho Thr17Met geht die Erkennungssequenz einer der Glykosylierungsstellen des Proteins verloren, woraus sich eine Reduktion der Retinalbindungsfähigkeit, der Bindung und Aktivierung von Transducin sowie fraglich eine Störung des intrazellulären Transportes von Rhodopsin ergeben. Bei Cys187Tyr wird einer der Partner der Disulfidbrücke verändert, die für die korrekte Tertiärstruktur des Proteins und davon abhängige Funktionen wie die Retinalbindungsfähigkeit und die Aktivierung der weiteren Schritte der Signalkaskade von essentieller Bedeutung ist.

Über den Funktionsverlust hinaus kommt es durch die Veränderungen an den Peripherin- und Rhodopsin-Proteinen zu einer aktiven Schädigung der Zelle durch Akkumulation fehlerhafter Proteine (teilweise zusätzlich im falschen Kompartiment) und so zu einem dominant negativen Effekt. Über Mechanismen des kontrollierten Zelltodes werden die betroffenen Photorezeptorzellen trotz theoretisch erhaltener reduzierter Restfunktion gezielt zur Apoptose gebracht.

Zum Vergleich des theoretisch angenommenen Pathomechanismus mit den meßbaren Veränderungen der Patienten habe ich an einigen ausgewählten Patienten anhand eines Computermodells die vermutlichen Schädigungsorte bestimmt. Neben einer primären Schädigung der Photorezeptoren weisen die Ergebnisse bei einigen Patienten auf eine relativ frühe Beteiligung auch tieferer Netzhautschichten sowie den Funktionsausfall von Netzhautarealen hin. Diese lassen sich nur teilweise in den fundoskopischen Befunden nachvollziehen, unterstützen aber die These eines Zelluntergangs durch Apoptose, die durch zellübergreifend wirksame Faktoren vermittelt wird.

Als praktische Konsequenz der Arbeit konnte in den Familien die konkrete Ursache der familiären Erkrankung benannt werden und so weiteren klinisch (bislang) gesunden Familienmitgliedern eine Aussage über ihren Genträgerstatus gemacht werden. Konkret konnten in einer Familie die Sehprobleme einer Tochter der Indexpatientin als beginnende Symptome von RP benannt werden und so eine genetische Beratung durch den bekannten Hintergrund detaillierter erfolgen.

In einer zweiten Familie mit spätem Erkrankungsbeginn konnte die klinisch gesunde Tochter eines Erkrankten von der Sorge um eine möglicherweise noch lauernde Erkrankung befreit werden.

Therapeutische Optionen resultieren zum jetzigen Zeitpunkt für die Erkrankten noch nicht. In Tiermodellen war bislang ein kuratives Vorgehen bei der primär haploinsuffizienten rds-Maus durch Virus-assoziierten Transfer eines weiteren gesunden Allels möglich. Die erforderlichen Maßnahmen für die Behandlung dominanter Mutationen im Rhodopsin- und Peripherin-Gen sind zwar im Tiermodell bereits erfolgreich angewandt worden, dabei jedoch wesentlich aufwendiger, so daß sich die Frage der breiten Verfügbarkeit solcher Therapieformen stellt. Dennoch ergibt sich aus der Beforschung der molekularen Grundlagen genetischer Erkrankungen die reale Hoffnung auf zukünftige Therapiemöglichkeiten.