

Zusammenfassung

Unser Wissen um die molekularen Grundlagen monogener retinaler Dystrophien wurde in den vergangenen Jahren enorm erweitert. Die Kartierung von bereits mehr als 130 Genloci dokumentiert die beispiellose genetische Heterogenität dieser Krankheitsgruppe. 80 verantwortliche Gene wurden identifiziert. Es hat sich gezeigt, dass die entsprechenden Proteine den verschiedensten funktionellen Kategorien zuzuordnen sind, z. B. der Signaltransduktion, Zell-Zell-Interaktion, Zilienstruktur der Photorezeptoren und Komponenten der Extrazellulärmatrix. Bemerkenswerterweise sind einige, ubiquitär exprimierte Produkte von Genen retinaler Dystrophien an so grundlegenden Prozessen wie der Nukleotidsynthese und dem Splicing-Prozess beteiligt, wobei bestimmte Mutationen einen lediglich retinalen Phänotyp bedingen. Die meisten retinalen Dystrophien gehorchen den Mendelschen Gesetzen und folgen den klassischen Erbgängen (autosomal-rezessiv, autosomal-dominant, X-chromosomal) oder der matrilinearen/mitochondrialen Vererbung. Darüberhinaus werden jedoch auch komplexere Formen der Vererbung beobachtet: Heterozygotie für rezessive Mutationen sowohl im Peripherin/RDS- als auch im ROM1-Gen können zu digenischer diallelischer Retinitis pigmentosa (RP) führen, digenisch-triallelische Vererbung hingegen wurde in einigen Familien mit einer syndromalen Form der RP, dem Bardet-Biedl-Syndrom, gefunden. Erste Fälle von RP aufgrund von uniparentaler Disomie wurden ebenfalls beschrie-

ben. Mutationen im RP11-Gen, das für den Splice-Faktor PRPF31 kodiert, verursachen autosomal dominante RP mit unvollständiger Penetranz; letztere wird vermutlich durch einen Modifizierer innerhalb des RP11-Gens beeinflusst. Die Identifikation weiterer retinaler Krankheitsgene und deren Analyse in Tiermodellen wird unser Verständnis der retinalen Funktionen und Proteininteraktionen erweitern und bei dem Bemühen um die Entwicklung genspezifischer Therapieansätze hilfreich sein.

Schlüsselwörter

retinale Dystrophien, Retinitis pigmentosa, Blindheit, genetische Heterogenität

Molecular genetics of retinal dystrophies – an overview

Summary

Our knowledge about the causes of monogenic retinal dystrophies, first of all retinitis pigmentosa (RP), has expanded tremendously during the past years. The excessive genetic heterogeneity of the trait is demonstrated by the fact that more than 130 disease loci have been mapped to date, of which 80 genes have been identified. It has been shown that the proteins implicated in retinal disease fall into a wide range of functional categories, such as signal transduction proteins (e.g. transducin, cGMP-phosphodiesterase), cell-cell interaction (e.g. CDH23), ciliary structure (e.g. MYO7A), or extracellular

matrix components (USH2A). Remarkably, while the pathology is restricted to the retina, some of the disease genes are ubiquitously expressed and their products are involved in basic cellular functions, such as nucleotide synthesis (IMPDH1) or splicing (HPRP3, PRPF31, and PRPC8). Inheritance of most retinal dystrophies obey Mendelian patterns such as autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, or mitochondrial. However, more complex forms of inheritance are also being observed; heterozygosity for recessive mutations in both the peripherin/RDS and ROM1 gene underlie digenic diallelic RP, digenic triallelic inheritance has been found in some families segregating a syndromic form of RP, Bardet-Biedl syndrome, and the first cases of retinal dystrophies due to uniparental disomy have also been reported. Mutations in the RP11 gene, encoding the splice factor PRPF31, cause autosomal dominant RP with incomplete penetrance, with a putative modifier being possibly within the RP11 gene. The ongoing identification of retinal disease genes and study of their functions in animal models will extend our understanding of retinal function and protein interactions which in turn should help to develop gene-specific therapy approaches.

Keywords:

retinal dystrophies, retinitis pigmentosa

Tab 1 Überblick über bisher kartierte RP-Loci und identifizierte Gene (Stand April 2003)

	Zahl der Loci	davon bereits identifizierte Gene
Autosomal dominante RP	12	11
Autosomal rezessive RP	15	10
X-chromosomale RP	5	2
Usher-Syndrom	11	6
Bardet-Biedl-Syndrom	7	5

Einleitung

Vererbte Degenerationen der Netzhaut manifestieren sich klinisch als heterogene Erkrankungen, denen wiederum in der Regel verschiedene Defekte in einer Vielzahl unterschiedlicher Gene zugrundeliegen (Tab. 1). Die Retinitis pigmentosa (RP) ist die häufigste Form erblicher Netzhautdegenerationen; die Prävalenz beträgt weltweit etwa 1:5.000. RP findet sich sowohl als isolierte Krankheit als auch im Rahmen übergeordneter Syndrome. Aufgrund ihrer Häufigkeit, und da sie in Bezug auf Heterogenität und klinische Variabilität als beispielhaft für die große Gruppe der retinalen Dystrophien gelten kann, wird diese Übersicht im folgenden vor allem auf die molekulargenetischen Grundlagen der RP eingehen.

Pathologie

Die Bezeichnung „Retinitis“ suggeriert eine entzündliche Genese der Erkrankung – tatsächlich jedoch beruht die fortschreitende, in der mittleren Peripherie einsetzende Zerstörung der retinalen Photorezeptorzellschicht (in der Regel sind zuerst die Stäbchen der Netzhaut betroffen) auf programmiertem Zelltod (Apoptose). Erstsymptome der Erkrankung, bei der meist beide Augen betroffen sind, sind Nachtblindheit und eine zunehmende Gesichtsfeldeinschränkung, gefolgt von Verschlechterung des Kontrast- und Farbsehens wie auch der Sehschärfe. Funduskopisch wird die Diagnose durch die Darstellung „knochenkörperchenartiger“ Pigmentablagerungen gestellt; diese sind Fol-

ge des Absterbens der Pigmentepithelzellen, die das Außensegment der Photorezeptorzellen umschließen. Das freigesetzte Melanin akkumuliert und wird im Fundus sichtbar.

Krankheitsgene und Pathomechanismen

Im folgenden wird exemplarisch auf ausgewählte Krankheitsgene eingegangen, um einige zugrundeliegende Pathomechanismen stellvertretend für verschiedene Funktionskreise der Netzhaut zu erläutern. Darüberhinaus werden Besonderheiten im Hinblick auf komplexe Formen der Vererbung thematisiert. Eine umfassende und ständig aktualisierte tabellarische Zusammenstellung findet sich im Internet unter <http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet> bzw. in entsprechenden Übersichtsarbeiten (z. B. Phelan und Bok, 2000; Rattner et al., 1999; Rivolta et al., 2002).

Proteine des Sehvorgangs und der Signaltransduktion

Die Signaltransduktion im Photorezeptor ist ein komplexer Vorgang, der eine Vielzahl von Proteinen involviert. Mutationen in den einzelnen, oft ausschließlich retinal exprimierten Genen, die für die verschiedenen Komponenten dieser Kaskade kodieren, führen häufig zu ähnlichen retinalen Erkrankungen.

Das erste Gen, in dem ursächliche Mutationen für RP nachgewiesen werden konnten, kodiert für das zentrale Protein der Phototransduktion: **Rhodopsin**. Rhodopsin-Mutationen sind für etwa 30% der autosomal do-

minanten RP (adRP) verantwortlich, sehr selten handelt es sich um rezessiv wirksame Mutationen. Die Absorption eines Photons bewirkt die Isomerisierung von 11-*cis*- zu all-*trans*-Retinal, das von Rhodopsin dissoziiert und als all-*trans*-Retinol ins retinale Pigmentepithel (RPE) befördert wird. Das in seiner Konformation veränderte Rhodopsin aktiviert **Transducin**, dessen Mutationen zu autosomal-dominant erblicher stationärer Nachtblindheit führen. Transducin aktiviert die **cGMP-Phosphodiesterase**, die durch Erniedrigung des intrazellulären cGMP-Spiegels zum Verschluss eines **cGMP-abhängigen Kationenkanals** in der Membran des Außensegmentes führt. Der Verschluss des Kanals stoppt den Einstrom von Ca²⁺- und Na⁺-Ionen und führt somit zum Übergang aus dem depolarisierten Ruhezustand der Photorezeptorzelle in den aktivierten hyperpolarisierten Zustand, der wiederum die Freisetzung von Neurotransmittern zu nachgeschalteten Neuronen zur Folge hat. Mutationen in den Genen für die Alpha- und Beta-Untereinheiten der cGMP-Phosphodiesterase als auch in Genen verschiedener Untereinheiten des cGMP-abhängigen Kationenkanals sind in den meisten Fällen für arRP verantwortlich.

Das retinale Pigmentepithel transportiert Nährstoffe von der Aderhaut (Chorioidea) zur Photorezeptorzelle, ist maßgeblich am Recycling des Sehpigments beteiligt und beseitigt phagozytotisch die im Zuge der Erneuerung der Photorezeptoraußensegmente abgeschilferten Zellbe-

Tab 2 Bekannte RP- und LCA-Gene (Stand April 2003)

Auf die Darstellung syndromaler Formen wurde im Sinne einer besseren Übersichtlichkeit verzichtet. Wo Bezeichnungen aus dem angloamerikanischen Sprachraum verwendete Akronyme besser erklären, sind diese anstelle der deutschen Bezeichnung verwendet.

Gen / chrom. Lokal.	Protein/Funktion	Erbgang	Phänotyp
Phototransduktion			
<i>RPE65</i> , 1p31.2	„retinal pigment epithelium-specific 65 kD“; wichtig für die Isomerisierung von Vitamin A zu 11- <i>cis</i> -Retinal im RPE	rezessiv	frühe RP Leber'sche kongenitale Amaurose
<i>LRAT</i> , 4q32.1	Lecithin-Retinol-Acyltransferase; katalysiert Vit. →11- <i>cis</i> -Retinol im RPE	rezessiv	frühe RP
<i>ABCA4</i> , 1p22.1	„ATP-binding cassette transporter“; Disk-Membran-transporter für all- <i>trans</i> -Retinal und N-Retinylden-Phosphatidylethanolamin	rezessiv	RP, Stargardt-Makuladystrophie, Fundus flavimaculatus, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie
<i>RHO</i> , 3q22.1	Rhodopsin; bildet durch Assoziation mit 11- <i>cis</i> -Retinal das Sehpigment	dominant rezessiv	RP (~30-40% von adRP), kongenitale Nachtblindheit, RP
<i>RGR</i> , 10q23.1	„RPE-retinal G protein-coupled receptor“; RHO-Homolog in RPE- und Müllerzellen, bindet all- <i>trans</i> -Retinal	rezessiv dominant	RP Sklerose der Aderhaut
<i>PDE6A</i> , 5q33.1	α-Untereinheit der cGMP-Phosphodiesterase	rezessiv	RP (3-4% von arRP)
<i>PDE6B</i> , 4p16.3	β-Untereinheit der cGMP-Phosphodiesterase	rezessiv dominant	RP (3-4% von arRP), stationäre Nachtblindheit
<i>CNGA1</i> , 4p12	„cGMP-gated channel α-subunit“	rezessiv	RP
<i>CNGB1</i> , 16q13	„cGMP-gated channel β-subunit“	rezessiv	RP
<i>SAG</i> , 2q37.1	Arrestin	rezessiv	RP, stationäre Nachtblindheit (Oguchi-Krankheit)
<i>RLBP1</i> , 15q26.1	„cellular retinaldehyde-binding protein“	rezessiv	Retinitis punctata albescens
<i>RETGC1 / GUCY2D</i> 17p13.1	„retinal-specific guanylate cyclase“	rezessiv dominant	Leber'sche kongenitale Amaurose Zapfen-Stäbchen-Dystrophie
Phagozytose der Photorezeptoraußensegmente			
<i>MERTK</i> , 2q13	c-mer-Protoonkogen-Rezeptor-Tyrosinkinase; Defekt führt zu gestörter Phagozytose der Photorezeptoraußensegmente durch das RPE	rezessiv	frühe RP
Splicing			
<i>HPRP3</i> , 1q21.2	Splicefaktor (Homolog des prä-mRNA-Spicefaktors 3 der Hefe)	dominant	RP (~3% von adRP)
<i>PRPF31</i> , 19q13.42	Splicefaktor (Homolog des prä-mRNA-Spicefaktors 31 der Hefe)	dominant	RP (~8% von adRP); häufiger unvollständige Penetranz
<i>PRPF8</i> , 17p13.3	Splicefaktor (Homolog des prä-mRNA-Spicefaktors C8 der Hefe)	dominant	RP (~3% von adRP)
Zelladhäsion, Zellpolarität, Synaptogenese			
<i>CRB1</i> , 1q31.3	Homolog zu <i>Drosophila crumbs</i> -Protein	rezessiv	RP (in einigen Fällen mit periarteriolarer Erhaltung des RPE), Leber congenitale Amaurose
Extrazellulärmatrix			
<i>USH2A</i> , 1q41	Protein kapillärer und struktureller Basalmembranen	rezessiv	RP (C759F in 4-5% von arRP)

standteile. RP-Gene, die vorwiegend oder ausschließlich im RPE exprimiert sind, sind aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit attraktive Ziele für (gen-)therapeutische Ansätze.

Membranstrukturproteine

Die Scheibchenmembranen, die das Außensegment des Photorezeptors in dicht gestapelter Anordnung ausfüllen, beherbergen viele der oben er-

wähnten, an der Phototransduktionskaskade beteiligten Proteine. Die Sehscheibchen werden an der Basis des Außensegmentes durch Ausstülpungen der Plasmamembran generiert, die durch einen noch nicht in allen Einzelheiten verstandenen Mechanismus abgeschnürt werden. Die Proteine **PROML1** („prominin mouse-like 1“) und **RPGR** (für Abkürzungen und weitere Angaben s. Tab. 2) sind an

eben diesen membranösen Abschnürungspunkten lokalisiert; trunkierende Mutationen in beiden Genen führen zu autosomal rezessiver Retinadegeneration (im Falle von **PROML1** in Kombination mit Polydaktylie). Es wird vermutet, dass entweder der Prozess der Membranausstülpung, ihre Abschnürung oder aber beides durch die Dysfunktion von **PROML1** oder **RPGR** gestört sind.

Tab 2 Bekannte RP- und LCA-Gene (Fortsetzung)			
Gen / chrom. Lokal.	Protein/Funktion	Erbgang	Phänotyp
Scheibchenstruktur			
<i>RDS</i> , 6p21.2	Peripherin; Verankerung der Scheibchen in der Membran des Photorezeptoraußensegmentes, assoziiert mit ROM1	dominant digenisch (mit ROM1)	RP (~8% von adRP); Makuladystrophie RP
<i>ROM1</i> , 11q12.3	„retinal outer segment membrane protein 1“; bildet Heterotetramere mit RDS	digenisch (mit RDS)	RP
<i>RPGR</i> , Xp11.4	„retinitis pigmentosa GTPase regulator“; interagiert mit PDE-delta und RPGRIP1	X	RP (>70% von XLRP), Makuladegeneration, stationäre Nachtblindheit, Zapfendystrophie
<i>RPGRIP1</i>	„RPGR-interacting protein 1“	rezessiv	Leber congenitale Amaurose
Ziliointegrität und/oder Rhodopsintransport			
<i>TULP1</i> , 6p21.31	„tubby-like protein 1“; am Rhodopsintransport in das Photorezeptoraußensegment beteiligt	rezessiv	RP, Leber congenitale Amaurose
<i>RP1</i> , 8q12.1	Zilienstruktur (?)	dominant	RP (5-10% von adRP)
<i>FSCN2</i> , 17q25	„retinal fascin homolog 2“; Vernetzung und Bündelung von F-Aktin; Diskmorphogenese	dominant	RP
<i>RP2</i> , Xp11.23	Ähnlichkeit mit Cofaktor C, der an β -Tubulin-Faltung beteiligt ist	X	XLRP (10%)
Transkriptionsfaktoren			
<i>NRL</i> , 14q11.2	„neural retina leucine zipper“; interagiert mit CRX, ist durch Regulation der Transkription mehrerer retinaler Gene essentiell für die Photorezeptorentwicklung	dominant	RP
<i>CRX</i> , 19q13.32	„cone-rod otx-like photoreceptor homeobox transcription factor“; interagiert mit NRL	dominant rezessiv	RP, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie Leber congenitale Amaurose Leber congenitale Amaurose
<i>NR2E3</i> , 15q23	„nuclear receptor subfamily 2 group E3“	rezessiv	RP
Vitamin E-Stoffwechsel			
<i>TTPA</i> , 8q12.3	α -Tocopherol-Transfer-Protein	rezessiv	RP; z.T. mit rezessiver oder dominanter Ataxie
Nukleotidsynthese			
<i>IMPDH1</i> , 7q32.1	Inosine-Monophosphat-Dehydrogenase 1; katalysiert IMP \rightarrow XMP	dominant	RP (~ 4% von adRP)
unbekannte Funktion			
<i>PIM1K</i> , 7p14.3	Pim-1-Onkogen-Kinase	dominant	RP
<i>AIPL1</i> , 17p13.2	„arylhydrocarbon-interacting protein-like-1“; nukleärer Transport? Chaperon-Aktivität?	rezessiv dominant	Leber congenitale Amaurose Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Zelladhäsion: Rolle der Cadherine
Mutationen in den Genen *Cadherin-23 (CDH23)* und *Protocadherin-15 (PCDH15)*, die putative Zelladhäsionsproteine kodieren, sind für zwei Subtypen des autosomal rezessiv vererbten Usher-Syndroms Typ 1 (*USH1*), *USH1D* und *USH1F*, verantwortlich (s. z.B. Bolz et al., 2002). Einzelheiten über diese Gene finden sich in einer Übersichtsarbeit zur Genetik des Usher-Syndroms (Bolz und Gal, 2002).

Das Zilium des Photorezeptors: Rolle von Struktur- und Transportproteinen
Das metabolisch aktive Innensegment der Photorezeptorzelle kommuniziert mit dessen lichtsensitivem Außensegment über eine schmale Verbindung, dem Zilium. Dieses fungiert unter anderem als Transportroute für im Innensegment synthetisierte aber im Außensegment benötigte Proteine. Opsin akkumuliert bei der *shaker-1*-Maus, dem Tiermodell für *USH1B*, innerhalb und proximal des Ziliums. *USH1B*, wie auch der Phänotyp der *shaker-1*-Maus, beruhen auf Mutationen im *Myosin 7A (MYO7A)*-Gen, bei dessen Genprodukt es sich um ein

Motorprotein handelt. Die Lokalisation von *MYO7A* im Photorezeptorzilium lässt vermuten, dass dies am Opsin-Transport beteiligt ist, dessen Störung beim Menschen im Rahmen von *USH1B* zur Ausbildung von RP führt. Darüberhinaus könnte die Verbindung von *MYO7A* mit dem Aktinzytoskelett die strukturelle Integrität des Ziliums gewährleisten. Funktionen im Proteintransport zwischen Innen- und Außensegment sowie die Stabilisierung der ziliären Struktur werden auch anderen Proteinen, wie dem Photorezeptor-spezifischen **RP1** zugeschrieben. *RP1*-Mutationen führen zu adRP.

Tab 3 Loci noch nicht identifizierter RP-Gene

RP-Lokus	Chromosomale Lokalisation	Erbgang
RP28	2p11-p16	rezessiv
RP26	2q31-q33	rezessiv
RP29	4q32-q34	rezessiv
RP25	6cen-q15	rezessiv
RP22	16p12-p12.3	rezessiv
RP17	17q22	dominant
RP23	Xp22	X-chromosomal
RP6	Xp21.3-p21.2	X-chromosomal
RP24	Xq26-q27	X-chromosomal

PRPF31, PRPF8 und HPRP3: Mutationen in Splice-Faktor-Genen und adRP

Die ubiquitär exprimierten Gene **PRPF31**, **PRPF8** und **HPRP3** kodieren für Splicingfaktoren, die mit dem Multiproteinkomplex U4/U6 assoziiert sind bzw. dessen Formation unterstützen. Während sich in **PRPF31** (*RP11*) überwiegend trunkierende, über das gesamte Gen verteilte Mutationen finden, die eine Haploinsuffizienz zur Folge haben könnten, stellt sich die Situation für **PRPF8** (*RP13*) und **HPRP3** (*RP18*) anders dar:

In **PRPF8** finden sich bisher ausschließlich Missense-Mutationen im C-terminalen Exon 42. Im Falle von **HPRP3** sind in mehreren, z. T. nicht verwandten Familien zwei benachbarte Aminosäuren betreffende Missense-Mutationen beobachtet worden. Hier stellt sich die Frage, ob diese umschriebenen Bereiche von **PRPF8** und **HPRP3** für Proteinabschnitte kodieren, die speziell das Prozessieren retinaler Transkripte steuern. Im Gegensatz zu den o. g. **PRPF31**-Mutationen könnte hier ein dominant negativer Effekt vorliegen.

Gegenstand aktueller Forschung ist es nun herauszufinden, warum Mutationen in Splicingfaktor-Genen, die für ubiquitär exprimierte Proteine kodieren, zu einem so umschriebenen Phänotyp wie RP führen können. Eine mögliche Erklärung ist, dass die kontinuierliche Erneuerung der Scheibchenmembranen der Photorezeptoraußensegmente hohe Mengen korrekt prozessierter mRNA erfordert. Defekte der Splicing-Maschinerie könnten

hier einen empfindlichen Engpass bedingen, der die Photorezeptorzelle auf Dauer nachhaltig schädigt. Denkbar wäre auch, dass weniger die „Durchsatzrate“ der mRNAs, als vielmehr die Fehlerrate beim Splicen das Hauptproblem darstellt: Unvollständiges Entfernen der Introns hätte ein funktionsunfähiges Genprodukt zur Folge. Die schwersten Konsequenzen für die Zelle könnte dies dann wiederum im Falle solcher Gene haben, die in hohem Maße transkribiert werden.

Unklar ist, warum die durch **PRPF31**-Mutationen bedingte adRP unvollständige Penetranz zeigt: Einige Gendefektträger zeigen keine retinale Degeneration. Es ist vorstellbar, dass der modifizierende Faktor im Gen selbst liegt. Diese Vermutung ließ sich anhand von mutationstragenden Geschwistern ableiten, von denen die einen symptomfrei blieben, während die anderen erkrankten. Die symptomlosen Gendefektträger hatten jeweils das gleiche Wildtyp-Allel vom nicht-betroffenen Elternteil geerbt, während die Erkrankten das andere Wildtyp-Allel von diesem Elternteil geerbt hatten. Diese **RP11**-Isoallele generieren selbst zwar keinen Phänotyp, beeinflussen offenbar aber in *trans* die Penetranz des mutanten Allels. Die Identifizierung dieses Modifiers könnte Überlegungen für Therapieansätze bei **RP11** liefern, die zu den häufigeren Formen autosomal dominanter RP zählt.

IMPDH1: Störungen der Nukleotidsynthese und adRP

IMPDH1 ist ein als Tetramer arrangiertes Enzym, das den geschwindigkeitslimitierenden Schritt bei der Neusynthese von Guanodin-Nukleotiden, die Konversion von Inosinmonophosphat (IMP) zu Xanthosinmonophosphat (XMP), katalysiert. Das am Ende der Synthese gebildete Guanodinmonophosphat (GMP) ist Grundlage für GTP und spielt darüberhinaus eine wichtige Rolle als intrazelluläres Signalmolekül. Guaninnukleotide sind mithin für die Zellfunktion essentiell. Eine Erklärung für die gewebsspezifische Schädigung auf Basis einer Mutation in einem ubiquitär exprimierten Gen könnte auch hier sein, dass die Photorezeptoren metabolisch sehr aktive Zellen sind; bei der visuellen Signaltransduktion werden viele Guaninnukleotide umgesetzt. Dazu passt, dass **IMPDH1** in den Photorezeptoren stärker exprimiert wird als in anderen Zellen der Retina. Die beschriebenen Missense-Mutationen liegen in einer putativen Proteininteraktionsdomäne.

Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA)

Man bezeichnet den Funktionsverlust von Zapfen und Stäbchen in der Retina während der ersten Lebensjahre, bzw. die bereits bei Geburt bestehende Funktionslosigkeit derselben, als kongenitale Amaurose Typ Leber. LCA hat eine Inzidenz von 2-3:100.000 und ist für 10-18% der Fälle angeborener Blindheit verantwortlich. In der Regel folgt sie der autosomal rezessiven Vererbung. Wie im Falle der RP ist die LCA klinisch und genetisch

heterogen. Die genetischen Ursachen zeigen deutliche Überschneidungen mit denen der RP, so finden sich ursächliche Mutationen in den Genen *RPE65*, *CRX*, *RPGRIP1*, *CRB1* und *TULP1* (s. Tab. 2). Darüberhinaus können Veränderungen in den Genen *RETGC1* (*GUCY2D*) („retinal-specific guanylate cyclase“) und *AIP1* („arylhydrocarbon-interacting protein-like-1“) den LCA-Phänotyp bedingen.

Peripherin/RDS, ROM1 und digenische Vererbung

Digenische Vererbung wurde beim Menschen erstmals in einigen RP-Familien beobachtet, in denen Betroffene doppelt heterozygot für eine **Peripherin/RDS**-Mutation einerseits und für eine **ROM1**-Mutation andererseits sind. Beide Proteine sind in der Diskmembran an der Stelle ihrer stärksten Krümmung, an der sie mit der Photorezeptoraußenmembran verankert sind, lokalisiert und gewährleisten die strukturelle Integrität in diesem Bereich. Peripherin und ROM1 sind hoch homolog und assoziieren in Heterotetrameren. Die in allen *RDS/ROM1*-digenischen Familien nachgewiesene Missense-Mutation in *RDS* ermöglicht zwar die Homodimerisierung von RDS, verhindert aber die Tetramerisierung mit ROM1/ROM1-Dimeren. Bei der *ROM1*-Mutation handelt es sich um ein funktionelles Null-Allel. Die RP-Erkrankung bei doppelt Heterozygoten ist vermutlich Folge der starken Reduzierung intakter Tetramere.

Digenisch-triallelische Vererbung im Bardet-Biedl-Syndrom

Beim autosomal rezessiven Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) tritt RP neben Polydaktylie, Kleinwuchs, Stammfettsucht, Hypogenitalismus, mentaler Retardierung und Nierenaffektion auf. Kürzlich wurden Familien identifiziert, in denen Betroffene neben Mutationen beider Allele eines *BBS*-Gens, meist *BBS2*, auch Mutationen eines weiteren *BBS*-Gens, in der Regel *BBS6*, aufweisen (Katsanis et al., 2001). Die „Notwendigkeit“ aller drei Mutationsallele für die Manifestation der Erkrankung zeigt sich unter anderem darin, dass in einer Familie Träger der beiden *BBS2*-Mutationsallele, die das *BBS6*-Mutationsallel nicht tragen,

phänotypisch unauffällig sind. Die diesem digenisch-triallelischen Vererbungsmuster zugrundeliegenden Mechanismen sind noch unklar, da die Funktion der *BBS2*- und *BBS6*-Genprodukte noch nicht vollständig verstanden werden.

Uniparentale Disomie und RP

Uniparentale Disomie liegt vor, wenn ein Individuum beide Chromosomen eines Paares vom selben Elternteil erhält. Es handelt sich um uniparentale Isodisomie, wenn diese beiden Chromosomen Resultat einer Duplikation eines Chromosoms des elterlichen Paares sind. Möglicherweise vorhandene rezessive Allele auf dem betreffenden Chromosom gelangen durch die uniparentale Isodisomie zur Homallelie, was zur Manifestation autosomal rezessiver Erkrankungen führen kann. In Bezug auf autosomal rezessive RP ist dieses (vermutlich seltene) Phänomen für die RP-Gene *MERTK*, *RPE65* und das *USH2A*-Gen dokumentiert worden.

Literatur

Bolz, H. and Gal, A. (2002) Genetik des Usher-Syndroms. *medgen* 14, 10-14.

Bolz, H., Reiners, J., Wolfrum, U. and Gal, A. (2002) Role of cadherins in Ca²⁺-mediated cell adhesion and inherited photoreceptor degeneration. *Adv Exp Med Biol*, 514, 399-410.

Katsanis, N., Ansley, S.J., Badano, J.L., Eichers, E.R., Lewis, R.A., Hoskins, B.E., Scambler, P.J., Davidson, W.S., Beales, P.L. and Lupski, J.R. (2001) Triallic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science*, 293, 2256-2259.

Phelan, J.K. and Bok, D. (2000) A brief review of retinitis pigmentosa and the identified retinitis pigmentosa genes. *Mol Vis*, 6, 116-124.

Rattner, A., Sun, H. and Nathans, J. (1999) Molecular genetics of human retinal disease. *Annu Rev Genet*, 33, 89-131.

Rivolta, C., Sharon, D., DeAngelis, M.M. and Dryja, T.P. (2002) Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet*, 11, 1219-1227.

Korrespondenzadressen

Dr. med. Hanno Bolz
 Prof. Dr. med. Andreas Gal
 Institut für Humangenetik des Universitäts-
 Krankenhauses Hamburg-Eppendorf
 Butenfeld 42
 D-22529 Hamburg
 Tel. 0049-40-42803 4536/3121
 Fax 0049-40-42803 5098/3122
 bolz@uke.uni-hamburg.de
 gal@uke.uni-hamburg.de