

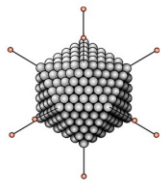


## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Aicardi-Goutières-Syndrom 1, familiärer Chilblain-Lupus erythematodes und retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie infolge von Mutationen des TREX1-Gens**

Desoxyribonukleasen sind für die Replikation, Reparatur und Rekombination und damit für die genomische Stabilität der DNA essentiell. Man unterscheidet dabei Endonukleasen, die das Desoxyribose-Phosphodiester-Gerüst hydrolisieren, von Exonukleasen, die die Phosphodiester-Bindungen vom Ende eines DNA-Stranges her angreifen. Dabei besitzen die Enzyme unterschiedliche Affinitäten für einzelsträngige (ss) und doppelsträngige (ds) DNA und arbeiten in unterschiedlicher Richtung ( $5' \rightarrow 3'$  oder  $3' \rightarrow 5'$ ). Die häufigste  $3' \rightarrow 5'$ -Exonuklease des Menschen ist die Desoxyribonuklease (DNase) III, die auch als  $3'$ -Reparatur-Exonuklease oder "three prime repair exonuclease 1" (TREX1) bezeichnet wird. Es handelt sich um ein 369 (Isoform a) bzw. 314 (Isoform b) Aminosäuren langes Protein, das von einem einzigen Exon des TREX1-Gens auf Chromosom 3p21.31 kodiert wird. Die N-terminalen 242 Aminosäuren sind für die katalytische Aktivität des Enzyms notwendig, das sowohl ss- als auch ds-DNA degradieren kann. Die C-terminalen 72 Aminosäuren bilden dagegen eine Transmembran-Domäne. Mit dieser ist das ein Homodimer bildende Enzym im perinukleären Spalt der Zelle in einem Protein-Komplex unter anderem zusammen mit dem SET und dem NM23-H1-Protein an das endoplasmatische Retikulum assoziiert. Aktivierung durch einen genotoxischen Stress (UV-Licht, Chemikalien etc.) führt zu einer vermehrten Synthese und einer (zumindest partiellen) Translokation von TREX1 in den Zellkern, wo die Exonuklease die  $3'$ -Enden von DNA-Fragmenten hydrolisiert. Dieser Verdau dient dazu, körpereigene und fremde (z. B. virale oder bakterielle) DNA-Polynukleotide abzubauen, die sonst das Immunsystem aktivieren würden. Andererseits hat dies auch Nachteile. So konnte experimentell gezeigt werden, dass durch die TREX1-Aktivität die Interferon-Synthese unterdrückt wird, die normalerweise im Rahmen einer HIV-Infektion gesteigert ist. Dadurch hilft das Enzym dem Virus, dem angeborenen Immunsystem zu entkommen. Die Verbindung eines TREX1-Funktionsverlustes mit einer Autoimmunerkrankung wurde erstmals 2004 bei TREX1-defizienten Mäusen beschrieben, die eine Myokarditis entwickelten. Inzwischen wurden autosomal dominant und rezessiv vererbte Mutationen als Ursache dreier Erkrankungen identifiziert, des Aicardi-Goutières-Syndroms 1 (AGS), des familiären Chilblain-Lupus (FCL) und der retinalen Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie (RVCL). Darüber hinaus prädisponieren heterozygote Mutationen des TREX1-Gens zu einem systemischen Lupus erythematodes (SLE). Gemeinsam ist allen Erkrankungen die intrazelluläre Akkumulation von DNA, die als „nicht-selbst“ erkannt wird, dadurch die Typ I-Interferon-Synthese stimuliert und damit die Entstehung einer Autoimmunerkrankung begünstigt.

Das Aicardi-Goutières-Syndrom ist eine zum Teil sehr schwere, in rund 40 % der Fälle tödlich verlaufende Enzephalopathie teilweise mit Krampfanfällen, die einer kongenitalen Virusinfektion zum Verwechseln ähnlich ist. Typische neurologische Symptome sind eine periphere Spastik, eine Hypotonie, eine schlechte Kontrolle der Kopfhaltung und häufig eine psychomotorische Retardierung. Radiologisch lassen sich intrakranielle Kalzifikationen, Zerstörungen der weißen Substanz und eine Gehirnatrophie nachweisen. Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie, erhöhte Transaminasen-Werte und intermittierendes Fieber lassen ebenfalls eine Infektion vermuten. Im Liquor sind die Anzahl der Leukozyten und die IFN- $\alpha$ -Konzentration zumeist erhöht, fallen im weiteren Verlauf aber ab. Im Falle einer weniger schweren Erkrankung stabilisiert sich diese nach einigen Monaten. Ursache sind Mutationen in mindestens sechs verschiedenen Genen (TREX1, RHASEH2A, RHASEH2B, RHASEH2C, SAMHD1 und ADAR). Dabei sind die zumeist biallelen TREX1-Mutationen mit einem schweren Verlauf assoziiert. Etwa 40 % der AGS-Patienten haben Chilblain-Läsionen gewöhnlich an den Füßen, aber auch an den Händen und an der Helix der Ohren, die sich häufig durch Kälte und damit im Winter verschlimmern. Sie sind Folge einer Vaskulopathie und die kutane Form des systemischen Lupus erythematodes. Die erworbene Form des Chilblain-Lupus betrifft in der Regel Frauen mittleren Alters. Extrem selten ist dagegen die familiäre Form infolge einer heterozygoten TREX1-Mutation. Eine weitere Erkrankung, die durch autosomal dominant vererbte, in der C-terminalen Region gelegene TREX1-Mutationen verursacht wird, ist die retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie des Erwachsenenalters. Unter diesen Namen werden heute die früher als eigenständige Entität betrachteten Erkrankungen cerebroretinale Vaskulopathie (CRV), hereditäre vaskuläre Retinopathie (HVR) und hereditäre Endotheliopathie, Retinopathie und Nephropathie (HERNS) zusammengefasst. Die innerhalb von 5 bis 10 Jahren zum Tode führende mikrovaskuläre Endotheliopathie ist durch Sehverlust und Blindheit, Krampfanfälle, eine Hemiparese, eine Apraxie, eine Dysarthrie und/oder einen Gedächtnisverlust charakterisiert. Radiologische Untersuchungen weisen bei etwa der Hälfte der Patienten eine Tumor-ähnliche Läsion nach, während die andere Hälfte multiple kleine Läsionen der weißen Substanz besitzt, die als demyelinisierende Erkrankung missgedeutet werden können.



# MVZ Labor Prof. Blessing

Medizinisches Versorgungszentrum Singen GmbH

VIRCHOWSTRASSE 10c | 78224 SINGEN | TEL. 07731 995-60 | FAX 07731 982-6831 | [WWW.LABOR-BLESSING.DE](http://WWW.LABOR-BLESSING.DE)

LABORATORIUMSMEDIZIN, KLINISCHE CHEMIE, MIKROBIOLOGIE, VIROLOGIE, INFektionSEPIDEMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MOLEKULARBIOLOGIE, MOLEKULARE GENETIK, HUMANGENETIK UND STOFFWECHSELANALYTIK

- Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)
- Methode:** Nach Isolierung der DNA wird das einzige Protein-kodierende Exon des auf Chromosom 3p21.31 gelegenen TREX1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert.
- Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen