

Neue erbliche Netzhauterkrankung entdeckt

Nachtsehen bereits vor dem Auftreten sichtbarer Schäden der Netzhaut beeinträchtigt, aber das Sehvermögen nahezu nicht - Ein internationales Forscherteam unter Federführung des Universitätsklinikums Bonn (UKB) und der Universität Bonn sowie der Universitäten Edinburgh, Basel und Pennsylvania hat eine bisher unbekannte Form der erblichen Netzhautdegeneration identifiziert, die durch eine spezifische Variante im EFEMP1-Gen verursacht wird.

Die Erkrankung betrifft vor allem die periphere Netzhaut und die Stäbchen-Fotorezeptoren, die für das Sehen bei schwachem Licht und in der Dunkelheit zuständig sind. Wichtig ist, dass die Stäbchenfunktion bereits stark beeinträchtigt sein kann, während das zentrale Sehvermögen relativ gut erhalten bleibt. Die Ergebnisse der Studie sind jetzt im Fachjournal JAMA Ophthalmology veröffentlicht.

Philadelphia, Prag und Bonn untersuchten die Forschenden drei nicht miteinander verwandte Familien, die dieselbe seltene EFEMP1-Variante, das p.Arg140Trp, trugen. Ihre Ergebnisse belegen, dass diese Variante die Ursache für eine eigenständige, spät auftretende Degeneration der Netzhaut ist, die sich deutlich von anderen Erkrankungen unterscheidet, die zuvor mit EFEMP1 in Verbindung gebracht wurden.

„Was diese Entdeckung ermöglichte, war die Zusammenführung von Beobachtungen, die für sich genommen leicht als zufällige genetische Variation hätten interpretiert werden können. Durch die Kombination genetischer Informationen aus verschiedenen Familien mit detaillierten klinischen und experimentellen Daten konnten wir diese mit einer einzigen genetischen Ursache in Verbindung bringen und einen Krankheitsphänotyp definieren, der zuvor nicht als solcher erkannt worden war“, sagt Erstautorin Chloe M. Stanton von der Universität Edinburgh, die die Studie zusammen mit Erstautor Georg Ansari von der Universität Basel geleitet hat. Laborversuche lieferten weitere Hinweise auf die Ursachen. Die p.Arg140Trp-Form des EFEMP1-Proteins reicherte sich ungewöhnlicher Menge in den Zellen an, zeigte eine erhöhte Neigung zur Bildung abnormaler Molekülkomplexe und wurde weniger effizient aus den Zellen ausgeschieden.

Erkrankung beginnt meistens, bevor Netzhautschäden sichtbar sind

Die neu beschriebene Erkrankung folgt einem charakteristischen Muster. Die Krankheitserscheinungen betreffen vorwiegend die für die Wahrnehmung des Umfelds verantwortliche periphere Netzhaut, während die zentrale Netzhaut - einschließlich des für das hochauflösende Sehen zuständigen Bereichs - über viele Jahre hinweg relativ gut erhalten bleiben kann. Zu den frühen Symptomen zählen Sehschwierigkeiten in der Dämmerung oder bei Dunkelheit sowie ein fortschreitender Verlust der peripheren Sehfunktion. Da die Sehschärfe anfangs völlig normal bleiben kann und eine routinemäßige Untersuchung der Netzhaut unauffällig erscheinen kann, bleibt die Erkrankung möglicherweise über einen beträchtlichen Zeitraum unentdeckt.

Bei mehreren Trägern dieser Variante stellten die Forschenden trotz normaler Sehschärfe und einer scheinbar normalen Netzhaut eine deutlich verzögerte Erholung des durch Stäbchen vermittelten Sehens nach Lichteinwirkung fest. „Einer der auffälligsten Befunde ist, dass die Netzhautfunktionsstörung eindeutig der sichtbaren strukturellen Degeneration vorausgeht“, sagt

Co-Korrespondenzautor Artur V. Cideciyan von der University of Pennsylvania. „Wir können eine erhebliche Anomalie in der Art und Weise feststellen, wie sich die Stäbchen-Fotorezeptoren im Dunkeln an Netzhautstellen erholen, die strukturell noch intakt erscheinen. Dies liefert uns einen funktionellen Marker für die Erkrankung in einem Stadium, in dem noch keine Fotorezeptorzellen verloren gegangen sind.“

Auch Professor Frank G. Holz, Direktor der Augenklinik am UKB und Mitglied des Exzellenzclusters³ der Universität Bonn, hebt die Bedeutung der Arbeit hervor: „Die erstmalige Identifikation eines solchen Krankheitsbildes ist ein bemerkenswerter wissenschaftlicher Erfolg. Die Studie zeigt sehr überzeugend, wie wertvoll internationale Kollaboration und die beeindruckende interdisziplinäre Verbindung von klinischer Expertise, Genetik und experimenteller Forschung sind. Zugleich unterstreicht sie die hohe Kompetenz der Bonner Augenheilkunde auf dem Gebiet seltener und erblicher Netzhauterkrankungen.“

Ein Gen, zwei auffallend unterschiedliche Netzhauterkrankungen

Es war bereits bekannt, dass EFEMP1 die Doyne-Wablen-Retinopathie/Malattia Leventinese verursacht, eine seltene vererbte Netzhauterkrankung, die historisch mit dem Leventina-Tal in der Schweiz in Verbindung gebracht wird. Die etablierte Form der Malattia Leventinese wird jedoch durch eine andere EFEMP1-Variante, dem p.Arg345Trp, verursacht und betrifft in erster Linie die zentrale Netzhaut. Die neu charakterisierte Variante p.Arg140Trp betrifft dagegen vorwiegend die periphere Netzhaut, während die Makula – der zentrale Bereich der Netzhaut, der für das hochauflösende Sehen zuständig ist – relativ intakt bleibt. Die Studie zeigt somit, dass verschiedene Varianten innerhalb desselben Gens zu auffallend unterschiedlichen Mustern der Netzhauterkrankung führen können.

„Bisher wurde EFEMP1 stark mit einem sehr charakteristischen Phänotyp der zentralen Netzhaut in Verbindung gebracht. Wir zeigen nun, dass eine andere Variante im selben Gen eine grundlegend andere Erkrankung hervorrufen kann, mit einem im Wesentlichen entgegengesetzten Krankheitsbild“, sagt Co-Korrespondenzautor Maximilian Pfau vom UKB, der auch an der Universität Bonn forscht. „Die neu beschriebene Erkrankung weist Ähnlichkeiten mit anderen seltenen erblichen Augenerkrankungen wie der gyraten Atrophie, der Choroideremie, der ausgedehnten Makulaatrophie mit Pseudodrusen und der diffus-trickling-artigen geografischen Atrophie auf, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Die EFEMP1-p.Arg140Trp-assoziierte Erkrankung könnte daher die Ursache für Augenleiden sein, deren zugrundeliegende genetische Ursache bislang ungeklärt blieb.“

Die Forschenden weisen darauf hin, dass die vorliegende Studie nur drei nicht miteinander verwandte Familien umfasst. Es sind größere Studien erforderlich, um das gesamte klinische Spektrum, den Krankheitsverlauf und die Häufigkeit der neu definierten Erkrankung zu ermitteln sowie mögliche therapeutische Strategien zu bewerten.

Förderung:

Diese Studie wurde von der BrightFocus Foundation (Förderkennzeichen: M2024009N an MP), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, 532367710 an KP) und dem Samuel G. Jacobson, MD, PhD, Memorial Fund unterstützt. Chloe M. Stanton wurde durch ein „Chancellor’s Fellowship“ der Universität Edinburgh sowie durch einen „Seedcorn Award“ des RS Macdonald Charitable Trust an Edinburgh Neuroscience unterstützt, ergänzt durch eine gleich hohe Förderung seitens der Anne Rowling Clinic.

Publikation:

Stanton CM, Ansari G, Pfau K et al.: Widening the Spectrum of Disease Expression due to Heterozygous Variants in EFEMP1; JAMA Ophthalmology;
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2026.3828>