

# Chorioideremie

**Autoren: Doctors Hoyng C.B<sup>1</sup>, van den Hurk J.A.J.M., Seabra M.C., Cremers F.P.M.**

**Erstellt: Dezember 2002**

**Aktualisiert: Oktober 2004**

**Scientific Editor: Professor Jean-Jacques De Laey**

<sup>1</sup>Department of Human Genetics (417), University Medical Centre Nijmegen, PO. BOX 9101, 6500 HB Nijmegen, Netherlands. [C.Hoyng@ohk.umcn.nl](mailto:C.Hoyng@ohk.umcn.nl)

[Zusammenfassung](#)

[Schlüsselwörter](#)

[Definition](#)

[Differentialdiagnostik](#)

[Inzidenz](#)

[Klinische Beschreibung](#)

[Das CHM-Gen](#)

[Tiermodell von CHM](#)

[Behandlung](#)

[Referenzen](#)

## Zusammenfassung

Die Chorioideremie (CHM) ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Auges mit progredienter Degeneration der Aderhaut, des Pigmentepithels und der Netzhautneurone. Die Inzidenz wird auf 1 / 100.000 geschätzt. Als Teenager entwickeln die Knaben eine Nachtblindheit. In der Folge kommt es zu einer Einengung des Gesichtsfeldes und im mittleren Lebensalter zu vollständiger Erblindung. Die Fundus-Veränderungen bestehen zunächst aus einer Pigment-Tüpfelung und feiner Atrophie des Pigmentepithels in den hinteren und äquatorialen Anteilen. Um die Papille herum und in den äquatorialen Anteilen treten fokale Atrophien der Kapillaren und der größeren Gefäße der Aderhaut auf. Im weiteren Verlauf schreitet die Atrophie der Aderhaut, des Pigmentepithels und der Retina von der mittleren Peripherie nach innen und von der Papille nach außen fort, wobei die Makula relativ ausgespart bleibt. Der Fundus erscheint weiß. Die Überträgerinnen haben in der Regel keine schwere Sehstörung, zeigen aber deutliche Veränderungen im Fundus, z.B. mottenfraß-ähnliche Pigmentveränderungen in der Peripherie, wie sie im männlichen Geschlecht zu Beginn der Krankheit typisch sind. Die häufigste Ursache für eine Erkrankung von Frauen ist eine sog. schiefe X-Inaktivierung. Seltene Ursachen sind Homozygotie und X-Autosom-Translokationen mit Bruch im CHM-Gen in der Region Xq21.2. Ein eng verwandtes Gen, CHML-like (CHML) liegt auf dem Chromosom 1 im langen Arm (1q). Die CHM- und CHML-Gene kodieren für die Rab-Escort-Proteine 1 (REP1) und 2 (REP2). Diese sind für die post-translationale Prenylierung (Modifizierung mit einem Lipid) und für die sub-zelluläre Lokalisierung der Rab-GTP-bindenden Proteine essentiell. Diese Proteine regulieren den intrazellulären Protein-Transport. Es wird vermutet, dass die chorio-retinale Degeneration die Folge einer mangelhaften Prenylierung von Rab-Proteinen in der Ader- und/oder Netzhaut ist. \*Autoren: Dres. C. Hoyng, J. van den Hurk, M. Seabra, F. Cremers (Dezember 2002)\*.

## Schlüsselwörter

Chorioideremie (CHM), chorioideremia-like, CHML, REP1, Rab-Escort-Protein 1, REP2, tapetochorioidale Dystrophie, TCD

**Definition**

Die Chorioideremie (CHM) ist eine X-chromosomal-rezessive Augenkrankheit, die durch fortschreitende Degeneration der Aderhaut, des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der Neuroretina charakterisiert ist (1,2).

**Differentialdiagnostik**

- Atrophia gyrata (MIM 258870)
- X-chromosomale RP (MIM 602772)
- Bietti's kristalline Dystrophie (MIM 210370)
- Erworbenener Netzhautschaden durch Thioridazin-Intoxikation
- Mitochondriale Myopathien

**Inzidenz**

Schätzungsweise 1: 100 000

**Klinische Beschreibung**

Der typische Verlauf bei männlichen Betroffenen beginnt mit Nachtblindheit im zweiten Lebensjahrzehnt, gefolgt von einer progressiven Einschränkung des Gesichtsfelds und vollständiger Erblindung im mittlerem Lebensalter. Die Veränderungen des Fundus zeigen sich zu Beginn durch punktierte Netzhautpigmentierungen und leichte Atrophie des RPE am hinteren Augenpol sowie der Äquatorregion. Um die Papille herum und in den äquatorialen Anteilen treten fokale Atrophien der Kapillaren und der größeren Gefäße der Aderhaut auf. Im weiteren Verlauf schreitet die Atrophie der Aderhaut, des Pigmentepithels und der Retina von der mittleren Peripherie nach innen und von der Papille nach außen fort, wobei die Makula relativ ausgespart bleibt. Der Fundus erscheint weiß. Die Überträgerinnen haben in der Regel keine schwere Sehstörung, zeigen aber deutliche Veränderungen im Fundus, z.B. mottenfraß-ähnliche Pigmentveränderungen in der Peripherie, wie sie im männlichen Geschlecht zu Beginn der Krankheit typisch sind. Die häufigste Ursache für die klinische Manifestation einer CHM bei Frauen ist eine sog. schiefe X-Inaktivierung. Seltene Ursachen sind Homozygotie und X-Autosomen-Translokationen mit Bruch im *CHM*-Gen in der Region Xq21.2.

**Das *CHM*-Gen****Positionsklonierung**

Das *CHM*-Gen wurde mittels Kopplungsanalyse in die Chromosomenregion Xq13-22 gemappt. Diese Region konnte durch die

zytogenetische Charakterisierung und den Vergleich chromosomaler Deletionen von Patienten mit komplexen Phänotypen (CHM und Schwerhörigkeit, Geistige Retardierung und/oder andere Symptome) weiter eingegrenzt werden. Die molekular-genetische Analyse von Mikrodeletionen in Patienten mit klassischer CHM führten dann zur positionellen Klonierung des *CHM*-Gens (EMBL Accession-Number X78121) in die Region Xq21.2 (3,4). Die *CHM*-mRNA ist ca. 5,6 kb lang. Der offene Leserahmen (open reading frame, ORF) beinhaltet 15 Exons, die eine genomische Sequenz von ca. 150kb um-spannen. Die Exongröße variiert von 64 Nukleotiden bis zu 3,4 kb (5).

**Mutationsanalyse**

Das Spektrum der *CHM*-Gendefekte umfasst Deletionen, Translokationen und eine Auswahl an Punktmutationen. Die Deletionen können in ihrer Größe stark variieren. Sie reichen von wenigen bp zu mehreren Kilobasen, die mit dem Verlust eines Exons einhergehen können, bis hin zur ~15 Mb-Deletion, die das gesamte *CHM*-Gen und große Teile der Xq21-Region beinhalten (6). In zwei Frauen mit gering ausgeprägter Chorioideremie und Ovarialdysgenese konnten balancierte X;7 und X;13-Translokationen identifiziert werden, die zu einem Bruch des *CHM*-Gens führten. Bei Frauen mit reziproker X-autosomaler Translokation wird bevorzugt das gesunde X-Chromosom deaktiviert, wobei beide Translokationsfragmente aktiv bleiben. Erst vor Kurzem wurde über eine heterogene *CHM*-Gen Expression des inaktivierte X-Chromosoms berichtet: bei einige Frauen zeigt sich eine komplette Inaktivierung, bei Anderen wird jedoch eine Inaktivierung in unterschiedlichem Ausmaß umgangen (7). Die Anwesenheit einer geringen Menge an funktionalem *CHM*-Transkriptes des gesunden inaktiven X-Chromosoms könnte so den möglicherweise milden Krankheitsverlauf bei den Frauen mit *CHM*-Translokationen erklären.

Zu den kleineren Mutationen, die im *CHM*-Gen identifiziert werden konnten, zählen *Nonsense*-Mutationen, *Frameshift*- und *Spleiß*-Mutationen. Die Insertion eines Full-Length L1-Retrotransposons in die kodierende Region des *CHM*-Genes (Exon 6) führt, unter Einbehaltung des offenen Leserahmens, zu einem Spleißdefekt mit Skipping des Exons 6. Dem resultierenden *CHM* Protein fehlt die

Region L235-Q273del. Eine Mutation im Intron 4 aktiviert ein kryptisches Exon von 98 Basenpaaren, das in die CHM mRNA zwischen Exon 4 und Exon 5 eingefügt wird. Hier wird der offene Leserahmen zerstört und ein vorzeitiges Stop-Codon generiert (8).

Die meisten dieser Mutationen führen zu einem frühzeitigen Stop-Codon. Die einzige bisher dokumentierte *Missense*-Mutation im *CHM*-Gen ist eine Spleiß-mutation (9,10). Das auffällige Fehlen von *Missense*-Mutationen im *CHM*-Gen bei Patienten mit Chorioideremie deutet darauf hin, dass diese in vielen Fällen keine negativen Auswirkungen besitzen. Ebenso jedoch könnten *Missense*-Mutationen jedoch in Phänotypen resultieren, die sich von der Chorioideremie unterscheiden, oder sie sind möglicherweise letal.

#### **Verwandte Gene - CHML**

Eine autosomal-homologe Entsprechung des *CHM*-Gens konnte isoliert werden, die als *CHML* (choroideremia-like) bezeichnet wird. Das intronlose *CHML*-Gen (EMBL Zugangsnummer X64728) kodiert ein Protein mit 656 Aminosäuren, das zu 72% mit dem *CHM* Protein identisch ist (11). Das humane *CHML*-Gen wurde in der Chromosomenregion 1q42-qter lokalisiert. Das murine *CHML*-Gen wurde auf Chromosom 1 kartiert (5,4 cM distal zu D1Mit15 und 18,3 cM proximal zu D1Mit17).

#### **Das CHM-Genprodukt: Rab-Escort-Protein-Struktur**

Das *CHM*-Gen kodiert ein Protein von 653 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 72,5 kDa. Es wird als Rab-Escort-Protein (REP1) bezeichnet, in Anlehnung an seine bekannte Funktion in der Zelle (12-14). Beide REPs, sowohl REP1 als auch REP2 (das Produkt des *CHML*-Genes) werden ubiquitär exprimiert. Die REP-Proteine sind homolog zu dem Inhibitor-Protein RabGDI (GDI = *GDP dissociation inhibitor*), dem als Rab-bindenden Protein eine Rolle beim intrazellulären Proteintransport zukommt.

Sequenz-Alignments zwischen bekannten REP und RabGDI-Proteinen zeigen eine signifikante Homologie in drei Regionen, die als SCR1, 2 und 3 (*Sequence Conserved Regions*) bezeichnet werden. Die Strukturähnlichkeit deutet darauf hin, daß Mitglieder dieser Familie eine ähnliche dreidimensionale Struktur ausbilden. Durch Untersuchung der Kristallstruktur konnte die Organisation von RabGDI in zwei Domänen nachgewiesen werden: eine große und komplexe mehrfach

gefaltete Domäne I, die als Rab-bindende Plattform dient, und eine globuläre alpha-helikale Domäne II, die möglicherweise an der Interaktion mit Membran-proteinen be-teiligt ist (15). Das REP Protein wurde bisher noch nicht kristallisiert. Studien-modelle legen jedoch nahe, daß REP aus drei Domänen besteht: Domäne I und Domäne II ähneln den beschriebenen RabGDI-Domänen, eine weitere Domäne (III) wird durch die Insertion von 150 Aminosäuren zwischen Domäne I und II ausgebildet.

REP-Proteine wurden während der Evolution konserviert. Ein bekanntes Ortholog der Hefe *S. cerevisiae* ist das Protein Mrs6p. Als essentielles Gen besitzt *Mrs6p* die gleiche Funktion entsprechender Säugetiergene. REP-Orthologe wurden ebenfalls in Fliegen und Pflanzen identi-fiziert.

#### **Funktion des Rab-escort-Proteins und Pathogenese der CHM**

Das REP ist notwendig für die posttranslationale Prenylierung einer großen Familie intrazellulärer Regulatoren des Proteintransportes, die als RabGTP-bindende Proteine bezeichnet werden. Rab-Prenylierung und Membranassoziation sind wesentlich für ihre Funktion. Die Rolle des REP besteht wahrscheinlich darin, die neu synthetisierten und unprenylierten Rab-Proteine zu binden, die danach der sog. Rab-Geranyl-Geranyl-Transferase präsen-tiert werden, die für den Transfer von Prenyl-Gruppen zu den Rab-Proteinen verantwortlich ist. Im Anschluss an die erfolgte Prenylierung eskortiert das REP die Rab-Proteine zur entsprechenden intrazellulären Membran und aktiviert sie dabei (12-14).

Warum nun führt ein Defekt im REP1 zu retinaler Degeneration bei CHM? Die wahrscheinlichste Erklärung liegt wohl darin, dass das Fehlen von REPs in eine fehlerhafte Rab-Modifikation mündet. In Abwesenheit der Prenylierung können dysfunktionale Rabs zur Blockade einer oder mehrerer intrazellulärer Transport-wege führen und eventuell auch den Zelltod verursachen. REPs scheinen keine spezifische Aufgabe im Hinblick auf die Prenylierung der meisten Rabs einzu-nehmen, es gibt jedoch mindestens eine Ausnahme: Anfänglich glaubte man, dass das Rab27-Protein effizienter durch REP1 als durch REP2 prenyliert wird, wodurch es selektiv unprenyliert bleibt (16). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß sich die Rate der Rab27-Prenylierung durch REP1 und REP2 nur um das Zweifache unterscheidet. Die neueste Hypothese zur Aufklärung der molekularen

Patho-mechanismen der CHM beruht auf der Annahme, daß Rab27 für beide REP-Isoformen eine geringe Affinität aufweist. Aus diesem Grund kann es schlechter mit anderen Rabs um die Prenylierung durch REP2 konkurrieren, sobald die REP-Gesamtaktivität begrenzt ist (17).

### Tiermodelle der CHM

Die aktuelle Herausforderung im Hinblick auf die Erforschung der Chorioideremie besteht in der Entwicklung eines geeigneten Mausmodells. Dieses soll dabei helfen, die Pathogenese der CHM aufzuklären und auch als experimentelles System für (Gen-)therapeutische Studien nutzbar sein. Zu diesem Zweck kam ein „Gene-Targeting“-Approach zum Einsatz, mit dem das murine *chm*-Gen in Exon 8 zerstört, und in dessen Folge ein frühzeitiges Stop-Codon generiert wurde. Chimäre Männchen übertragen das mutierte *chm*-Gen an ihre Töchter, es zeigte sich jedoch überraschenderweise, daß die heterozygoten Weibchen weder betroffene männliche, noch als Träger erscheinende Weibchen als Nachkommen hatten. Das veränderte *chm*-Allel konnte jedoch bei den Nachkommen einer heterozygoten Mutter sowohl in männl. als auch weibl. Embryonen des Blastozysten-Stadiums nachgewiesen werden (18). Daraus lässt sich folgern, dass ein zerstörtes *chm*-Gen zum Absterben der männlichen Embryonen führt, während es bei weibl. Embryonen nur dann zu letalen Auswirkungen führt, wenn die Mutation maternalen Ursprungs ist. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass in Mäusen die Expression des *chm*-Gens unerlässlich für die Funktion der extraembryonalen Membranen ist. Es wurde vielfach dokumentiert, dass bei weibl. Maus-Embryonen vorzugsweise das väterliche X-Chromosom in der Mehrheit des extraembryonalen Gewebes inaktiviert wird. Als Konsequenz fehlt weiblichen Embryonen, die das mutierte X-Chromosom der Mutter erben, ein funktionales *chm*-Allel in ihrem extraembryonalen Gewebe, zumal das gesunde Gen des väterlichen X-Chromosoms inaktiviert ist. Dahingegen sind weibliche Embryonen, die das veränderte *chm*-Gen auf

dem paternalen X-Chromosom tragen, aller Voraussicht nach gesund: Das väterliche X-Chromosom in ihrem extraembryonalen Gewebe wird ohnehin inaktiviert und das einzig aktive *chm*-Gen ist das auf dem gesunden X-Chromosom mütterlicherseits. Betroffene männliche Embryonen sterben in jedem Fall, denn eine *chm*-Mutation auf ihrem einzelnen X-Chromosom führt zum Fehlen eines funktionierenden *chm*-Genproduktes in ihrer extraembryonalen Membran. Eine kürzlich durchgeführte Studie an *chm*(mut)-Mäuse-Embryonen legt die Vermutung nahe, dass tatsächlich die fehlerhafte Entwicklung des extra-embryonalen Gewebes der Grund für die pränatale Letalität bei maternal vererbter CHM-Mutation ist. Das Vorliegen mul-tipler Defekte im extrambryonalen Gewebe dieser Mausmutanten zeigt, dass *chm* lebensnotwendig für die Entwicklung des diploiden Trophoblasten ist und eine wichtige Rolle bei der Gefäßbildung in der Plazenta und dem Dottersack spielt (19). Um die Augenbeteiligung zu bestimmen, wurden histologische Untersuchungen an den Chimären und deren weiblichen heterozygoten Nachkommen durchgeführt. Heterozygote Weibchen zeigten einen deutlichen, wenn auch vergleichsweise milden, Verlust von Photorezeptoren der Retina. In der Netzhaut chimärer Tieren konnten neben relativ intakte Regionen auch defekte Zonen dargestellt werden, in denen überhaupt keine Photorezeptoren vorhanden waren (18). Mutationen des murinen *chm*-Gens resultieren also in okulären Veränderungen, die mit denen des Menschen mit Chorioideremie verglichen werden können.

### Behandlung

Derzeit gibt es keine Behandlungsmethode bei Chorioideremie. Aktuelle Studien haben die Entwicklung therapeutischer Ansätze zum Inhalt, die sich vor allem auf die Proteine REP und Rab konzentrieren bzw. die endozytischen intrazellulären Transportwege beeinflussen (20,21). Das Management der Erkrankung beschränkt sich auf die Anwendung von Sehhilfen zur Korrektur der Sehschwäche.

**Referenzen**

1. J. Goedbloed, *Ophthalmologica* 104: 308-315 (1942).
2. P.J. Waardenburg, *Acta Ophthalmol* 20: 235-274 (1942).
3. F.P.M. Cremers *et al.*, *Nature* 347:674-677 (1990).
4. D.E. Merry *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 2135-2139 (1992).
5. H. van Bokhoven *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 3: 1041-1046 (1994).
6. J.A.J.M. van den Hurk *et al.*, *Hum. Mutation* 9: 110-117 (1997).
7. L. Carrel and H.F. Willard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7364-7369 (1999).
8. van den Hurk JA, van de Pol DJ, Wissinger B, van Driel MA, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, van den Born LI, Heckenlively JR, Brunner HG, Zrenner E, Ropers HH, Cremers FP. Novel types of mutation in the choroideremia ( CHM) gene: a full-length L1 insertion and an intronic mutation activating a cryptic exon. *Hum Genet.* 2003;113:268-75.
9. P. Donnelly *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 3: 1017 (1994).
10. L. Beaufrère, M. Claustres and S. Tuffery, *Ophthalmic Genet.* 20: 89-93 (1999).
11. F.P.M. Cremers *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 1: 71-75 (1992).
12. M.C. Seabra *et al.*, *Cell* 70: 1049-1057 (1992).
13. M.C. Seabra, M.S. Brown and J.L. Goldstein, *Science* 259: 377-381 (1993).
14. D.A. Andres *et al.*, *Cell* 73: 1091-1099 (1993).
15. I. Schalk *et al.*. Structure and mutational analysis of Rab GDP-dissociation inhibitor. *Nature* (1996); 381: 42-48.
16. M.C. Seabra, Y.K. Ho and J.S. Anant, *J. Biol. Chem.* 270: 24420-24427 (1995).
17. Rak A, Pylypenko O, Niculae A, Pyatkov K, Goody RS, Alexandrov K. Related Articles, Links Structure of the Rab7:REP-1 complex: insights into the mechanism of Rab prenylation and choroideremia disease. *Cell.* 2004;117:749-60.
18. J.A.J.M. van den Hurk *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 6:851-858 (1997).
19. Shi W, van den Hurk JA, Alamo-Bethencourt V, Mayer W, Winkens HJ, Ropers HH, Cremers FP, Fundele R. Choroideremia gene product affects trophoblast development and vascularization in mouse extra-embryonic tissues. *Dev Biol.* 2004;272:53-65.
20. Stein MP, Dong J, Wandinger-Ness A. Rab proteins and endocytic trafficking: potential targets for therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:1421-37.
21. Anand V, Barral DC, Zeng Y, Brunsmann F, Maguire AM, Seabra MC, Bennett J. Gene therapy for choroideremia: in vitro rescue mediated by recombinant adenovirus. *Vision Res.* 2003;43:919-26.

**Suggestions for Further Reading**

F.P.M. Cremers and H.-H. Ropers *Choroideremia In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, eds.), 8th edition, pp5935-5945, McGraw-Hill, Inc., New York, 2001.

M.C. Seabra. *Biochemistry of Rab Geranylgeranyl Transferase In The Enzymes* (Tamanoi, F. and Sigman, D., eds.), vol. XXI, pp. 131-154, Academic Press, New York, 2000.

Die vorliegende Übersetzung wurde ermöglicht durch die Choroideremie-Patientengruppe [www.pro-retina.de/choroideremie](http://www.pro-retina.de/choroideremie)) in der  
**Pro Retina Deutschland e.V.**,  
 Selbsthilfevereinigung für Menschen mit  
 Netzhautdegenerationen (in Zusammenarbeit  
 mit Frau Dorothee Feuerstein. Vielen Dank!