

NEUE IMMUNDEFEKTE (14)

Dyskeratosis congenita – genetisch komplexer als bisher bekannt

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

In Teil 14 der Serie wird eine Gruppe von Krankheitsbildern diskutiert, bei denen bereits bei der Inspektion des Patienten für die Diagnose wegweisende klinische Befunde zu erheben sind.

Multiple klinische Auffälligkeiten

Patienten mit Dyskeratosis congenita (DC) weisen ein komplexes Krankheitsbild auf: Äußerlich zeigen sich **Nageldystrophie**, **Hauptpigmentierungen** insbesondere an Hals und Brustkorb und **Leukoplakie** der Mundschleimhaut. Hinzu kommen können Knochenmarkveränderungen, Malignome, Organfibrosierungen, z. B. der Lunge. Auch oligosymptomatische Verläufe sind bekannt (z. B. idiopathische Lungenfibrose). Wegen des häufig anzutreffenden Immundefekts wird die DC zu den angeborenen Immundefekten gerechnet. Der Immundefekt ist variabel ausgeprägt. Möglich sind B- und T-Lymphopenien, es sind aber auch funktionelle Störungen der T- und NK-Zellen sowie Hypogammaglobulinämien beschrieben (z. B. [4]).

Einige der klinischen Probleme der Patienten sind in Abb. 1 und Abb. 2 illustriert.

Verschiedene genetische Formen der Dyskeratosis congenita

Die DC ist eine äußerst seltene Erkrankung. Hinter dem Oberbegriff DC verbergen sich einzelne Formen, denen man Namen der Beschreiber zugeordnet hat, wie:

- Zinsser-Engman-Cole-Syndrom,
- Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom (schwere Form mit Kleinhirnhypoplasie und intrauteriner Wachstumsretardierung),
- Scoggings Typ DC,
- Revesz-Syndrom u. a. m.

Für Details sei auf Übersichtsarbeiten verwiesen [2, 6]. Die Nomenklatur wird leider nicht einheitlich verwendet, so wurden

Abbildung 2. Hirnabszess (S. intermedius) bei demselben Patienten nach Zahnbehandlung ohne zusätzlichen Antibiotikaschutz. Beispiel für die Einstufung als „Immundefekt“

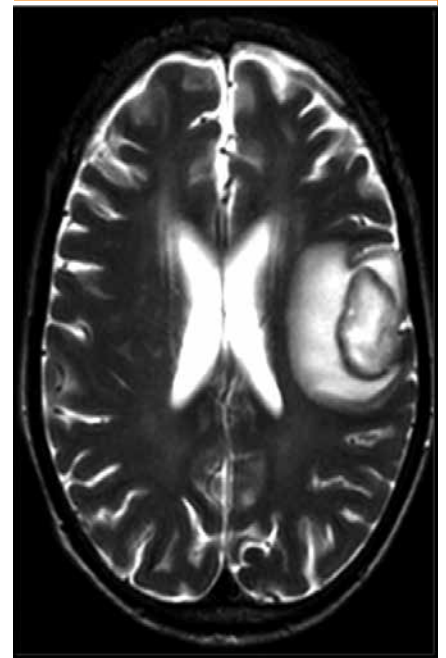


Abbildung 1. Nageldystrophie bei DC. Dazu kommen eine Zyanose und Trommelschlegelfinger bei Lungenfibrose. Genetische Mutation bei *NOLA2*



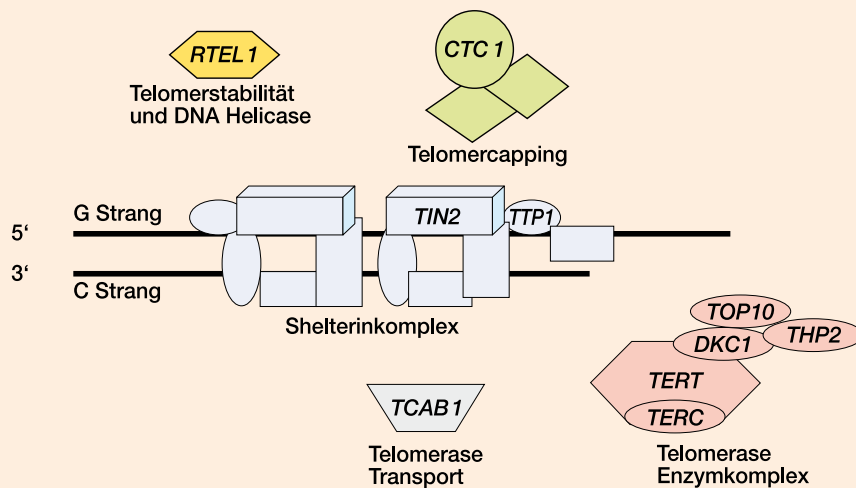
dem Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom 2 unterschiedliche Gendefekte zugeordnet. Die jüngsten beschriebenen Defekte bei DC sind die von *RTEL1* [1] und *TPP1* [3, 5].

Da hier nicht auf alle Formen im Detail eingegangen werden kann, sind einige Merkmale der verschiedenen Varianten tabellarisch erfasst (Tab. 1).

Tabelle 1. Bisher bekannte Formen der DC

DC-Form	Erbgang	Betroffenes Gen	Genlokalisierung
DKCX	X-chromosomal	<i>DKC1</i>	Xq28
DKCA1	Autosomal dominant	<i>TERC</i>	3q26.2
DKCA2	Autosomal dominant	<i>TERT</i>	5p15.33
DKCA3	Autosomal dominant	<i>TINF2</i>	14q12
DKCA4	Autosomal rezessiv	<i>RTEL1</i>	20q13.33
DKCB1	Autosomal rezessiv	<i>NOLA3</i>	15q14
DKCB2	Autosomal rezessiv	<i>NOLA2</i>	5q35.3
DKCB3	Autosomal rezessiv	<i>WRAP53</i>	17p13.3
DKCB4	Autosomal rezessiv	<i>TERT</i>	5p15.33
DKCB5	Autosomal rezessiv	<i>RTEL1</i>	20q13.33
??	Autosomal rezessiv?	<i>TPP1</i>	11p15.4

Abbildung 3. Struktur von Telomerase und Shelterin



Zwei wichtige Molekülkomplexe dienen der Stabilität der Telomere: Telomerase und Shelterin. Dabei sorgt die Telomerase dafür, dass die Telomerlängen weitgehend erhalten bleiben, indem bei jeder Zellteilung kleine repetitive TTAGGG DNA-Fragmente an die Chromosomenenden angefügt werden. Hauptkomponenten der Telomerase, hTR und hTERT, werden durch die *TERC*- und *TERT*-Gene kodiert. Ein RNA-Fragment, hTR, fungiert als Matrice für die anzufügenden DNA-Fragmente. hTERT fügt diese Fragmente dann an das Chromosom an. Die Telomerase wird durch Dyskerin stabilisiert, das durch *DKC1* kodiert wird und sich an hTR anlagert. Der Shelterin-Komplex trägt nun dazu bei, dass die Chromosomenenden nicht als DNA-Strangbrüche erkannt und fusioniert werden oder aber unkontrollierte Zellapoptose stattfindet. Das *TINF2*-Gen liefert Instruktionen für eine Komponente des Shelterin-Komplexes. (TCAB1 = telomere Cajal body-associated protein 1 (Gen: *WRAP53*); TIN2 = TRF1-interacting nuclear factor 2 (*TINF2*); NOP10 = NOP10 ribonucleoprotein (*NOP10*); NHP2 = NHP2 ribonucleoprotein (*NHP2*); DKC1 = dyskerin (*DKC1*); TERC = telomerase RNA component (*TERC*); TERT = telomerase (*TERT*); RTEL1 = regulator of telomere elongation helicase 1 (*RTEL1*); CTC1 = CTS telomere maintenance complex component 1 (*CTC1*). TPP1 = Aggregat der Abkürzungen TINT1, PTOP und PIP1 sind 3 Gruppen von Eiweißen, die ursprünglich definiert waren, bevor die Rolle von TPP1 bekannt war. Das Gen für TPP1 ist *ACD* (adrenocortical dysplasia).

modifiziert nach Savage 2014 [6]

Besondere Rolle der Telomere

Pathogenetisch spielen bei der DC die Telomere, repetitive DNA-Sequenzen an den Chromosomenenden der Zellen, eine besondere Rolle. Sie schützen die Chromosomen vor unkontrolliertem Zusammenheften und die Zelle vor unkontrolliertem Zelltod (Apoptose). In den meisten menschlichen Zellen werden die Telomere mit jeder Zellteilung immer kürzer. Nach einer bestimmten Anzahl von Zellteilungen sind die Telomere so kurz, dass Zellteilungen nicht mehr möglich sind und der Zelltod über Apoptose eintritt. Bei DC sind die Telomere in Relation zum Lebensalter viel zu kurz, also vorzeitig seneszent. Molekulare Details sind in Abbildung 3 dargestellt.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
 Pneumologie und Immunologie
 Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur:

- 1 Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K et al. Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet.* 2013; 132(4): 473-80
- 2 Calado RT, Young NS. Telomere Diseases. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2353 – 2365
- 3 Guo Y, Kartawinata M, Li J et al. Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1. *Blood* 2014; 124(18): 2767-74
- 4 Jyonouchi S, Forbes L, Ruchelli E, Sullivan KE. Dyskeratosis congenita: a combined immunodeficiency with broad clinical spectrum – a single-center pediatric experience. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 313-9
- 5 Kocak H, Ballew BJ, Bisht K et al. DCEG Cancer Genomics Research Laboratory; NCI DCEG Cancer Sequencing Working Group, Maillard I, Alter BP, Keegan CE, Nandakumar J, Savage SA. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome caused by a germline mutation in the TEL patch of the telomere protein TPP1. *Genes Dev* 2014; 28(19): 2090-102
- 6 Savage SA. Chapter Two – Human Telomeres and Telomere Biology Disorders. *Progr Mol Biol Translat Sci* 2014; 125: 41 – 66