Genetik der Porphyrie

Xiaoye Schneider-Yin
Zentrallabor, Stadtspital Triemli
Zürich

Alle Porphyrien, mit Ausnahme der sporadischen Form der Porphyria cutanea tarda (sPCT), sind Erbkrankheiten.

Ursache

Defekte im Gen (Mutationen)

↓

inaktive (partiell aktive) Enzyme

↓

Ansammlung von Porphyrinen

↓

klinische Symptome

Ursache

Defekte im Gen (Mutationen) Molekular-genetik

↓

inaktive (partiell aktive) Enzyme

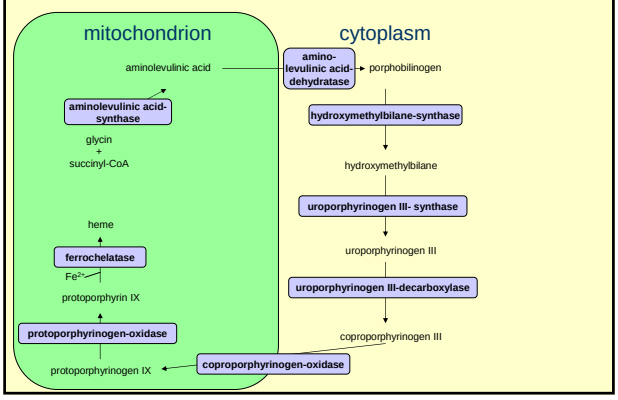
↓

Ansammlung von Porphyrinen

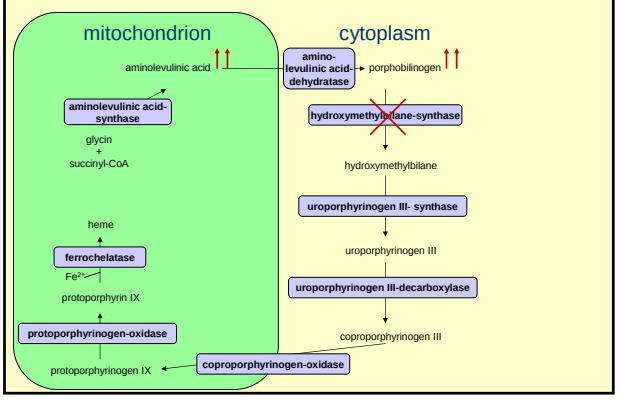
↓

klinische Symptome

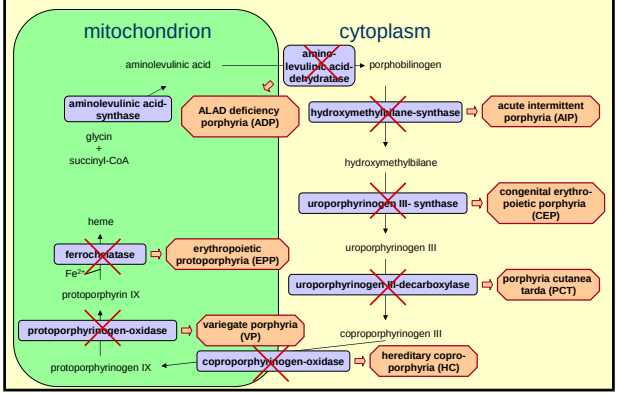
Häm-biosynthese und Porphyrie



Häm-biosynthese und Porphyrie



Häm-biosynthese und Porphyrie



Mono-Gene-Vererbung
(oder Mendelsche Vererbung)

Diese Art der Vererbung wird verursacht durch Änderungen oder Mutationen in der DNS-Sequenz eines einzigen Gens.

Vererbung

dominant

In autosomal-dominanter Vererbung besteht ein Fehler in einem der 22 Chromosomen-Paare. Das geschädigte Gen des einen Elternteils dominiert das normale Gen des andern Elternteils. Wenn ein Elternteil eine Krankheit hat, die durch ein autosomal-dominantes Gen verursacht ist, haben die Kinder ein 50% Risiko, das dominante Gen zu erben und eine 50% Chance, dieses Gen nicht zu erben.

rezessiv

Vererbungsmuster einer Charakteristik oder Abnormität in der zwei abnormale Gene oder Allele nötig sind, um die Charakteristik oder Abnormität zu übertragen, im Gegensatz zur dominanten Vererbung, die nur ein abnormes Gen benötigt.

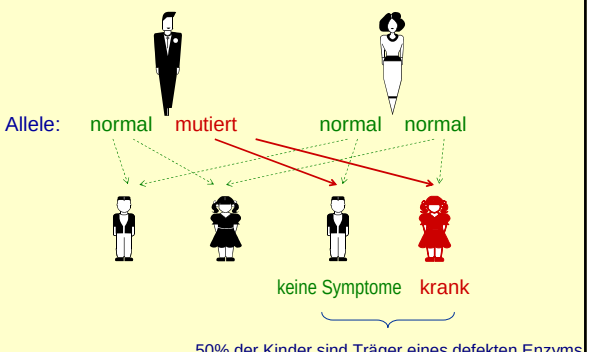
Hereditäre Porphyrie

	autosomal dominant (unvollständige Penetranz)	autosomal rezessiv
akut	**AIP** (acute intermittent porphyria) **VP** (variegate porphyria) **HC** (hereditary coproporphyria)	**ADP** (ALAD deficiency porphyria)
nicht akut	***f*PCT** (*familial* porphyria cutanea tarda) **EPP** (erythropoietic protoporphyria)	**CEP** (congenital erythropoietic porphyria) **HEP** (hepatoerythropoietic porphyria)

Erworbene Porphyrie

sPCT

Unvollständige Penetranz in dominanten Porphyrien



50% der Kinder sind Träger eines defekten Enzyms

Mutationsanalyse (genetischer Test) in Familien mit akuten Porphyrien

... Suche nach prä-symptomatischen (asymptomatischen) Mutationsträgern, die wir dann über die Vermeidung eines Krankheitsausbruchs mit Porphyriesymptomen beraten können.

Was für Proben werden benötigt?

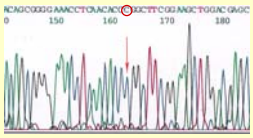
Blut ...
... erhältlich durch Venenpunktion

Wie werden genetische Teste durchgeführt?

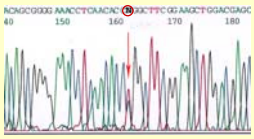
Blutprobe entnehmen
↓
DNS isolieren
↓
ein spezifisches (Porphyrie-) Gen amplifizieren
↓
das Gen sequenzieren
↓
Mutation(en) identifizieren

Wie werden genetische Teste durchgeführt?

Blutprobe entnehmen
↓
DNS isolieren
↓
ein spezifisches (Porphyrie-) Gen amplifizieren
↓
das Gen sequenzieren
↓
Mutation(en) identifizieren

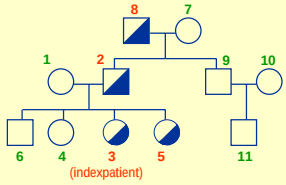


Segment eines normalen HMBS Gens



Mutation C517→T (R173W) in einem AIP-Patienten

Familienuntersuchung (Screening) zur Identifikation von Mutationsträgern



Restriction fragment length polymorphism (RFLP)-Analyse von Mutation G518→A (R173Q) in einer AIP-Familie

Wie empfindlich sind genetische Teste?

Effizienz der DNS-Analyse in akut-intermittierender Porphyrie (AIP)

Frankreich[1]	**90%** (109/121)

Effizienz der DNS-Analyse in erythropoietischer Protoporphyrie (EPP)

Frankreich & Schweiz[2]	**90%** (26/29)
Italien[3]	**80%** (12/15)

Effizienz der DNS-Analyse in Porphyria variegata (PV)

England & Frankreich[4]	**96%** (104/108)
Finnland[5]	**97%** (100/103)
Schweden[6]	**82%** (14/17)

[1]Puy et al, *Am J Hum Genet*, 1997;
[2]Rüfenacht et al, *Eur Am J Hum Genet*, 1998;
[3]Aurizi et al, *Mol. Genet. Metab*,2007.

[4]Whatley et al, *Am J Hum Genet*, 1999;
[5]von und zu Fraunberg et al, *Eur J Hum Genet*, 2002;
[6]Wiman et al, *Clin Genet*, 2003.

Wenn keine Mutationen gefunden werden ...
... in 10-20% der Familien:

- klinische Symptome
- erhöhte Porphyrin-Ausscheidung
- verminderte Enzymaktivität

} biochemische und enzymatische Teste

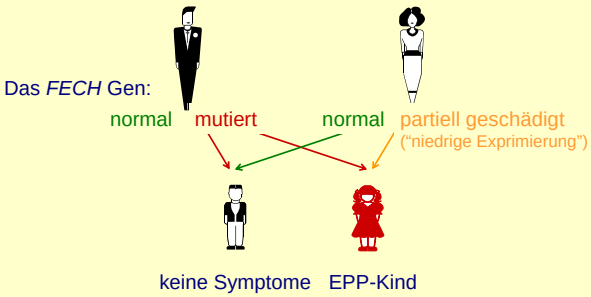
Hereditäre Porphyrie

	autosomal dominant (unvollständige Penetranz)	autosomal rezessiv
akut	**AIP** (acute intermittent porphyria) **VP** (variegate porphyria) **HC** (hereditary coproporphyria)	**ADP** (ALAD deficiency porphyria)
nicht akut	***f*PCT** (*familial* porphyria cutanea tarda) **EPP** (erythropoietic protoporphyria)	**CEP** (congenital erythropoietic porphyria) **HEP** (hepatoerythropoietic porphyria)

Erworbene Porphyrie

sPCT

Vererbung von EPP



EPP klinische Manifestation

benötigt

ein mutiertes Allel (vom einen Elternteil)

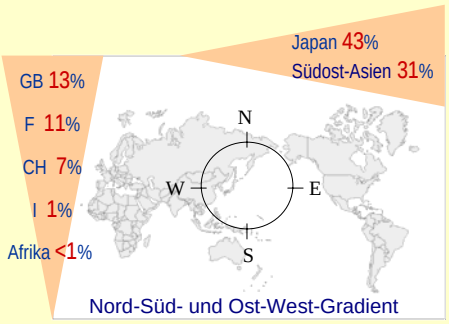
und

ein niedrig-exprimiertes Allel (vom andern Elternteil)

Das niedrig-exprimierte Allel

- intronischer SNP (single nucleotide polymorphism) **IVS3-48C**
- **IVS3-48C** führt zu partiellem Enzymdefekt (75% eines normalen Allels **IVS3-48T**)
- ein häufig-vorkommendes hypomorphisches Allel
- Häufigkeit Bevölkerungs-abhängig

Häufigkeit des niedrig-Exprimierungsallel (IV3-48C)



Nord-Süd- und Ost-West-Gradient

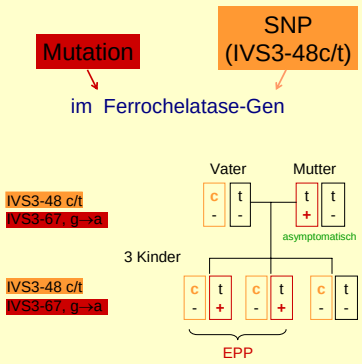
Gouya et al, *Am J Hum Genet*, 2006
Aurizi et al, *Mol. Genet. Metab*,2007.
Schneider-Yin, *unpublished data*

Genetische Teste in EPP

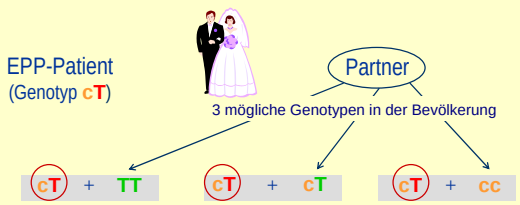
Mutation — SNP (IVS3-48c/t)

im Ferrochelatase-Gen

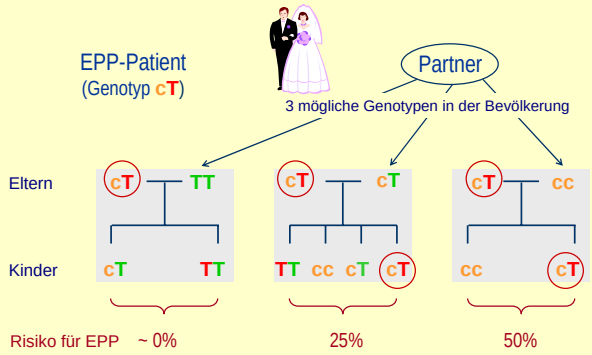
Genetische Teste in EPP



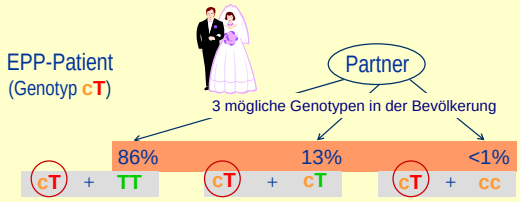
Genetische Beratung in EPP



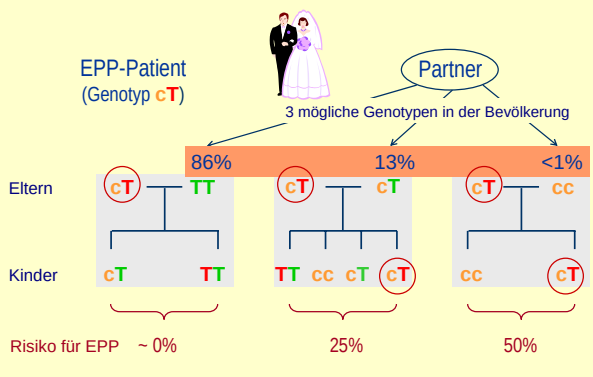
Genetische Beratung in EPP



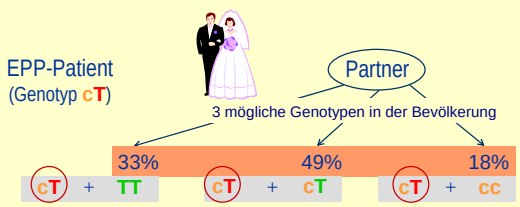
In der Schweiz: die Häufigkeit von IVS3-48C ist 7%



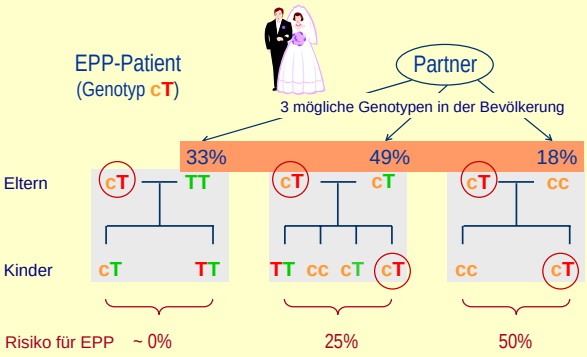
In der Schweiz: die Häufigkeit von IVS3-48C ist 7%



In Japan: die Häufigkeit von IVS3-48C ist 43%



In Japan: die Häufigkeit von IVS3-48C ist 43%



Niedrige Exprimierung in dominanten Porphyrien

autosomal-dominant
(unvollständige Penetranz)

EPP: ja
HC: ja

AIP: nein
VP: nein
***f*PCT**: ?

Warum ?

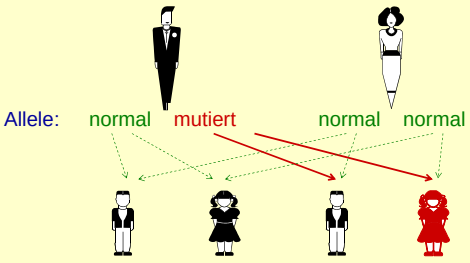
Gouya *et al*, Hum Genet, 2004

Niedrige Exprimierung in dominanten Porphyrien

Warum ?

einige Mutationsträger entwickeln klinische Symptome, andere nicht

Unvollständige Penetranz in dominanten Porphyrien



Warum ?

50% der Kinder sind Träger eines defekten Enzyms

Unvollständige Penetranz in dominanten Porphyrien

Wechselwirkung?

- Einzel-Gen-Vererbung?
  multi-faktorielle Vererbung (andere Gene involviert)?
- erworbene Voraussetzungen
  (Medikamente, Hormone, usw.)

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit!