

## Publikation

Johannes Birtel, Richard Caswell, Samantha R De Silva, Philipp Herrmann, Salwah Rehman, Andrew J Lotery, Omar A Mahroo, Michel Michaelides, Andrew R Webster, Robert E MacLaren, Peter Charbel Issa. *IMPG2-Related Maculopathy. American Journal of Ophthalmology. 2024 Feb;258:32-42.*

## Zusammenfassung

*IMPG2* kodiert für das Interphotorezeptor-Matrix-Proteoglykan-2, das Teil der extrazellulären Matrix der Netzhaut bildet, die die inneren und äußeren Photorezeptorsegmente sowie die apikalen Bereiche des RPEs umgibt. Monoallelische *IMPG2*-Varianten können mit vitelliformen Makulaläsionen assoziiert sein, wohingegen bi-allelische Varianten zu Retinitis pigmentosa (RP) mit früh einsetzender Makulaatrophie führen. In beiden Krankheitsentitäten wurden trunkierende Varianten gefunden, was darauf hindeutet, dass eine Haploinsuffizienz der zugrunde liegende Mechanismus bei Patienten mit *IMPG2*-assoziierter Makulopathie sein könnte. Folglich haben heterozygote Träger von Familien mit *IMPG2*-assoziierter RP ein Risiko im Erwachsenenalter Netzhautveränderungen zu entwickeln.

In der multizentrischen Studie wurde eine detaillierte phänotypische Charakterisierung von *IMPG2*-assoziierter Makulopathie durchgeführt. Das Vorliegen und den Ausprägungsgrad der Makulaerkrankung bei Familienmitgliedern von Patienten mit *IMPG2*-assoziierter Retinopathie wurde untersucht. Hierfür wurden 25 Patienten mit einer monoallelischen *IMPG2*-Variante eingeschlossen, von denen 5 Verwandte von Patienten mit *IMPG2*-assoziierter RP waren.

Bei 17 Patienten zeigte sich eine ausgeprägte Makulopathie mit fovealer Elevation mit oder ohne subretinalem vitelliformen Material oder fokaler Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Alle Patienten hatten nur leichte visuelle Symptome. In der longitudinalen Beobachtung von bis zu 19 Jahren - einschließlich Patienten im achten Lebensjahrzehnt - bestätigte sich, dass Patienten mit *IMPG2*-assoziierter Makulopathie nur mäßige Sehbeeinträchtigungen aufweisen und dass die Netzhautveränderungen in der Regel auf die Fovea beschränkt bleiben. Wenn Patienten eine Seheinschränkung aufwiesen, zeigte sich in der Regel eine foveale Läsion mit oder ohne subretinalem vitelliformen Material. Ferner konnte bei asymptomatischen Familienmitgliedern mit einer krankheitsverursachenden *IMPG2*-Variante frühe Makulaveränderungen gezeigt werden.

Diese Arbeit bestätigt, dass heterozygote Träger von Patienten mit einer *IMPG2*-assoziierter RP ein Risiko für einen retinalen Phänotyp haben. Dies kann auch für die Einschätzung von Patienten mit *IMPG2*-assoziierter RP hilfreich sein: Ein vitelliformer Phänotyp bei Familienmitgliedern kann die Diagnose einer *IMPG2*-assoziierter RP stützen; die Pathogenität von Varianten untermauern und - sofern nur eine *IMPG2*-Variante beim Index detektiert wurde - kann der retinale Phänotyp von Familienmitgliedern auf das wahrscheinliche Vorhandensein einer zweiten Variante hinweisen.

Die Strukturanalyse von den berichteten Missense-Varianten deutete darauf hin, dass diese einen negativen Einfluss auf die Proteinstruktur und -stabilität haben, was zu einer reduzierten Menge an funktionellem Protein aufgrund von Fehlfaltung und/oder erhöhtem Umsatz führt. Der Loss-of-Function Mechanismus in *IMPG2*-assoziierter Retinopathie und die Transgengröße von etwa 3,7 Kilobasen (kb) qualifiziert darüber hinaus für eine retinale Gentherapie mit AAV-Vektoren.

Zusammenfassend beschreibt diese Studie umfassend phänotypische Charakteristika bei Patienten mit *IMPG2*-assoziierter Makulopathie und konnte eine variable Penetranz und Expressivität bei Familienmitgliedern mit monoallelischen *IMPG2*-Varianten aufzeigen. Darüber hinaus wurde eine besondere familiäre Konstellation beschrieben, in der vitelliforme Läsionen bei Familienmitgliedern von Patienten mit *IMPG2*-bedingter RP auftreten können. In der klinischen Routine empfiehlt sich daher eine ophthalmologische Untersuchung bei Familienmitgliedern von Patienten mit *IMPG2*-assoziierter Stäbchen-Zapfen-Dystrophie.