



Genetische Risiken und Therapieentwicklung bei Netzhautdegenerationen

Degenerative Veränderungen der Netzhaut können in jeder Altersstufe auftreten und bedeuten dann für die Betroffenen häufig fundamentale Einschnitte in Lebensqualität und Lebens- bzw. Berufsplanung. Neben einer präzisen klinischen Diagnosestellung erwarten die Patienten vor allem therapeutische Optionen, die den langfristigen Erhalt ihres Sehvermögens zum Ziel haben oder verlorenes Augenlicht wiederherstellen können. Die möglichst vollständige Aufklärung der genetischen Ursachen von degenerativen Netzhautveränderungen ist in den letzten Jahren wesentlich vorangeschritten, auch aufgrund weitreichender Entwicklungen bei hochinnovativen Nasslabor- sowie IT-Verfahren. Somit haben sich unsere Kenntnisse der Ursachen und pathologischen Mechanismen bei den vielfältigen Formen der Netzhautdegenerationen in einem Maße erweitert, das bisher nicht bekannte individualisierte Behandlungsoptionen eröffnet.

In der folgenden Darstellung sollen die einzelnen Stufen dieses Prozesses – von der Genetik, zum Verständnis der Krankheitsmechanismen, bis hin zur Entwicklung innovativer Therapiemöglichkeiten – übersichtsartig dargestellt werden. Für eine vertiefende Betrachtung beispielhafter individualisierter Therapieentwicklungen aus dem Bereich der Netzhauterkrankungen wird auf die nachfolgenden Artikel dieses Schwerpunkttheftes verwiesen.

Genetik monogenetischer Netzhautdystrophien

Aktuell sind über 200 Gene bekannt, die ursächlich mit etwa 100 klinischen

Krankheitsbildern monogener Netzhauterkrankungen assoziiert sind (Abb. 1). Zu den häufigsten Formenbildern der Retinopathien zählen die Retinitis pigmentosa (geschätzte Prävalenz etwa 1:6000) und der Morbus Stargardt (etwa 1:10.000), wobei sich die Prävalenzschätzer in verschiedenen ethnischen Bevölkerungen deutlich unterscheiden können [1].

Die Gruppe der erblichen Retinopathien und deren Vererbungsmuster erweisen sich als heterogen, nicht nur zwischen verschiedenen Erkrankungsbildern, sondern auch innerhalb einer definierten Krankheitsgruppe [2]. Die klinische Diagnose basiert meist auf bildgebenden Verfahren wie Fundusaufnahmen oder optischer Kohärenztomographie (OCT) sowie auf elektrophysiologischen Untersuchungen mittels Elektroretinogramm (ERG) oder Elektrookulogramm (EOG) [2]. Zur Befund Sicherung bzw. Präzisierung der klinischen Diagnose wird zunehmend eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt, die aufgrund der genetischen Heterogenität der einzelnen retinalen Krankheitsbilder meist eine umfangreiche Genpanelanalytik erfordert.

Mittels der sogenannten Next-Generation-Sequencing(NGS)-Technologie können heute im Hochdurchsatzverfahren umfängliche Panels mit den bisher verifizierten Krankheitsgenen parallel und mit angemessenem zeitlichen bzw. personellen Aufwand molekulargenetisch untersucht werden. Auch eine Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz des Genoms (das sog. „Exom“) kann bei komplexen singulären Fällen indiziert sein. Trotz dieser

Entwicklungen wird jedoch über alle erblichen Retinopathien hinweg in nur etwa 50–60 % der Fälle eine abschließende Klärung der genetischen Ursache der Erkrankung erreicht [3].

Umfassende molekulargenetische Untersuchungen zeigen gerade für die Gruppe der Netzhautdystrophien, dass krankheitsverursachende Mutationen in einem Gen häufig pleiotrope Effekte aufweisen, die somit klinisch distinkte Netzhautdystrophien verursachen [4]. Beispielsweise finden sich Mutationen im ABCA4-Gen sowohl bei einer spezifischen Form der Retinitis pigmentosa als auch bei Morbus Stargardt oder der Zapfen-Stäbchen-Dystrophie [5]. Dies deutet auch auf mögliche Effekte individueller Lebensführung oder genetischer Hintergründe hin, die modifizierend auf den spezifischen Krankheitsverlauf einwirken können. Alternativ ist denkbar, dass die beobachteten Phänotypen der Netzhaut ein Kontinuum darstellen und somit nicht als distinkte klinische Pathologien betrachtet werden sollten.

Umgekehrt können pathogene Mutationen in funktionell unabhängigen Genen zu klinisch nicht zu unterscheidenden Retinopathien führen. Beispielsweise konnten bis heute Mutationen in mindestens 85 Genen mit dem klinisch recht homogenen Krankheitsbild einer Retinitis pigmentosa assoziiert werden (Abb. 1). Diese hohe genetische Heterogenität macht eine DNA-Diagnostik unerlässlich, vor allem dann, wenn eine individualisierte Therapie angeboten werden kann.

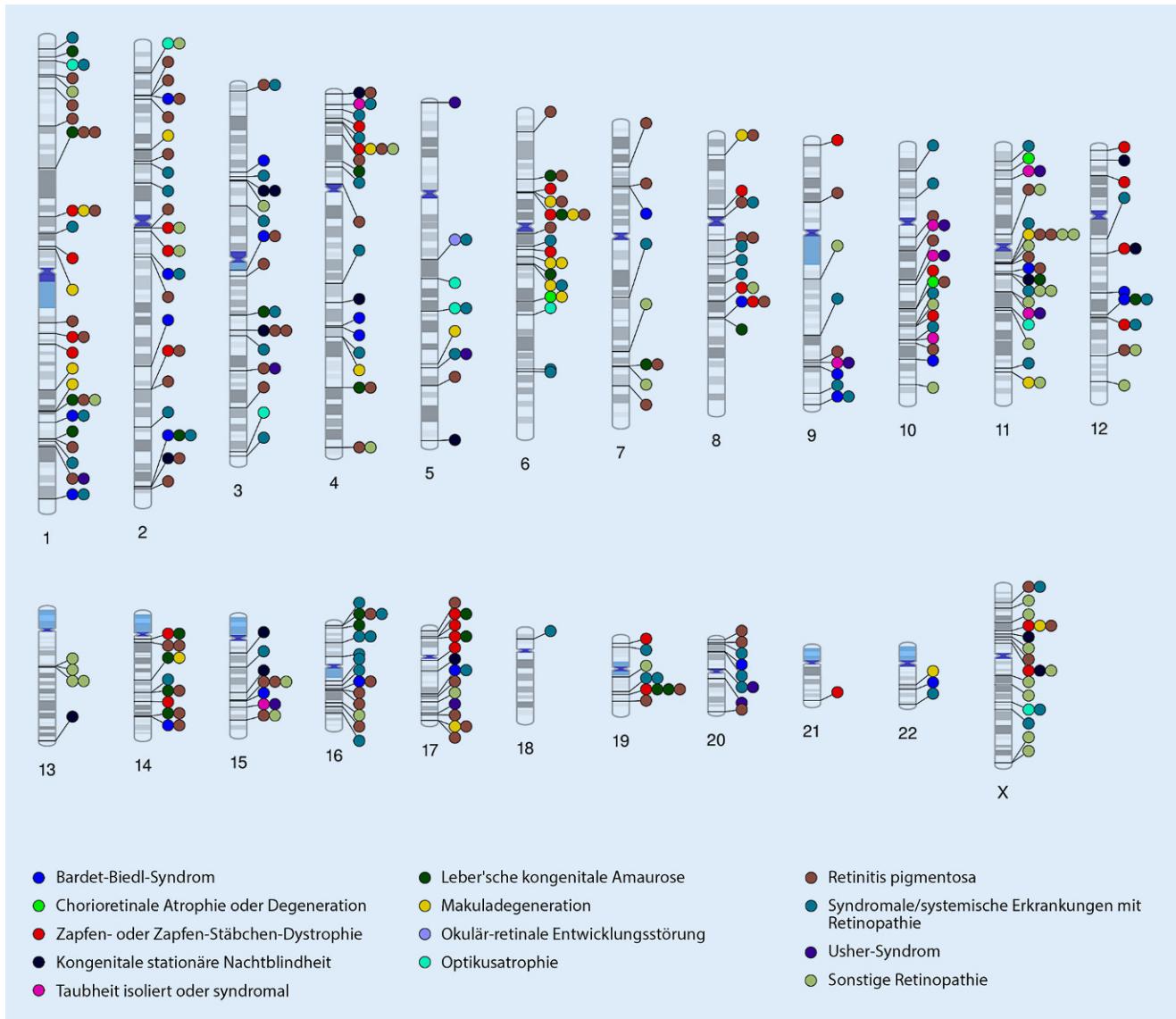


Abb. 1 ▲ Übersichtskarte zur Genetik der monogenen Netzhautdystrophien. Als Quelle für kausale Netzhautdystrophie-gene wurde die aktuelle Version von RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/>, Stand 10.04.2017) herangezogen. Deren genomische Positionen wurden mit PhenoGram [40] visualisiert. Für die jeweilige Krankheitsentität wurden die verschiedenen genetischen Vererbungsmuster (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, bzw. X-gebunden) zusammengefasst dargestellt. Es ist zu beachten, dass Netzhautdystrophie-gene des mitochondrialen Genoms nicht dargestellt wurden

Genetik komplex vererbter Netzhauterkrankungen

Glaukom

Das Glaukom ist durch eine zunehmende Schädigung des Sehnervs mit nachfolgendem Untergang der Sehnervenfasern gekennzeichnet. Es zählt zu den häufigsten Erblindungsursachen weltweit und kann grob in drei Gruppen unterteilt werden – das primäre Offenwinkelglaukom (POAG), das primäre Engwinkelglaukom (PACG) und das Pseudoexfo-

liationsglaukom (PEX). Als gemeinsame Risikofaktoren der drei Glaukommanifestationen finden sich das Alter, das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit sowie ein erhöhter intraokularer Druck und ein abnormaler Durchmesser der Sehnervscheide. Für diese Risikofaktoren wird die Heritabilität auf ungefähr 50 % geschätzt [6]. Zudem wird eine familiäre Häufung beim Glaukom beobachtet [7], was einen starken genetischen Anteil am Erkrankungsrisiko vermuten lässt [8].

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben für die beiden Glau-

komformen POAG und PACG, bisher jedoch nicht für PEX, Genregionen identifiziert, die das Risiko für die jeweilige Erkrankung signifikant beeinflussen. So konnten für POAG insgesamt neun [9] und für PACG acht [10] signifikant assoziierte Genorte beschrieben werden (Abb. 2). Zusammen erklären diese Mutationen lediglich 4–5 % des genetischen Risikos, weisen aber auf eine mögliche ursächliche Rolle einer mitochondrialen Dysfunktion, veränderte Zell-Zell-Adhäsion sowie einen gestörten Kollagenstoffwechsel in der

	Zusammenfassung · Abstract
<p>Krankheitsentstehung hin. Funktionelle Arbeiten zu den möglichen genetischen Risikofaktoren liegen bislang nicht vor, sodass sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine weiterführenden Erkenntnisse auf mögliche Therapieoptionen aus dem bisherigen genetischen Wissen ergeben.</p>	<p>medgen 2017 · 29:195–201 DOI 10.1007/s11825-017-0134-6 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.</p> <p>F. Grassmann · B. Weber</p> <p>Genetische Risiken und Therapieentwicklung bei Netzhautdegenerationen</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Das Wissen um die genetischen Ursachen von Netzhautdegenerationen, ob monogen oder komplex, ist eine wichtige Voraussetzung, um grundlegende physiologische Prozesse der Krankheitsentwicklung zu verstehen und darauf aufbauend eine individualisierte, präzise auf den Patienten zugeschnittene Therapie entwickeln zu können. Diese Übersicht fasst zunächst den gegenwärtigen Wissensstand der Genetik von erblichen Netzhautdystrophien und von komplexen retinalen Degenerationen zusammen. Hieraus lassen sich ursächliche Mechanismen und molekulare Pathologien des klinisch und genetisch heterogenen Krankheitsbildes der Netzhautdegenerationen ableiten. Aufbauend auf diesen Kenntnissen lässt sich schließlich die Rolle der Genetik in der Therapieentwicklung beleuchten, die wesentlich die große Vielfalt von therapeutischen Strategien in diesem Bereich begründet. In weiteren Artikeln dieses Schwerpunkttheftes werden solche Therapiestrategien an ausgewählten Beispielen veranschaulicht.</p> <p>Schlüsselwörter</p> <p>Erbliche Netzhautdystrophie · Komplexe Netzhautdegeneration · Genetik · Genetische Risikofaktoren · Therapieentwicklung</p>
<p>Diabetische Retinopathie</p> <p>Die diabetische Retinopathie (DR) ist vor allem in Entwicklungsländern eine häufige Ursache von Erblindung [11]. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen die Dauer der grundlegenden Diabeteserkrankung, ein inadäquat eingestellter Blutzuckerspiegel, die ethnische Herkunft sowie Bluthochdruck und das Geschlecht. In Familien- und Zwillingsstudien wurde die Heritabilität von DR auf ungefähr 25 % geschätzt [12]. Die Variabilität der Erkrankung mit Blick auf Prävalenz sowie Krankheitsverlauf ist jedoch, selbst bei Personengruppen unter vergleichbarem Einfluss der bekannten Risikofaktoren, auffallend groß. In den letzten Jahren gab es vielfache Anstrengungen, die genetischen Grundlagen der DR zu entschlüsseln (zusammengefasst in Ref [12]), jedoch finden sich in der Literatur bisher keine GWAS-Ansätze, die auf eine signifikante Assoziation von genetischen Varianten mit dem diabetischen Augenphänotyp hinweisen würden. Zwar wurden im Rahmen von Kandidaten-genestudien verschiedene Gene als potenziell assoziiert gefunden, jedoch weisen die Ergebnisse der einzelnen Studien wenig Übereinstimmung auf. Somit gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine verifizierte Assoziation zwischen genetischen Veränderungen und dem Auftreten von DR (Abb. 2).</p>	<p>Genetic risks and therapy development in retinal degeneration</p> <p>Abstract</p> <p>Understanding the genetic causes of mono- genic and complex retinal degenerations is crucial in elucidating the basic physiological processes involved in the development of the respective disease. Building upon such an insight will enable the development of therapies precisely tailored to patients. This review summarizes the present state of knowledge on the genetics of hereditary retinal dystrophies and complex retinal degeneration, implicating a number of causal mechanisms and molecular pathological conditions underlying the clinically and genetically heterogeneous symptoms of retinal</p> <p>degeneration. Building on this knowledge, the role of genetics in devising treatment strategies becomes obvious and is revealed by a plethora of therapeutic treatments in this field. Some of these will be explored in more depth, with selected examples, in other articles included in this special issue of <i>Medizinische Genetik</i>.</p> <p>Keywords</p> <p>Hereditary retinal dystrophy · Complex retinal degeneration · Genetics · Genetic risk factors · Therapy development</p>
<p>Altersabhängige Makuladegeneration</p> <p>Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungursache in den Industriestaaten bei Personen über 55 Jahren. Es wird geschätzt, dass in der Allgemeinbevölkerung ungefähr 10 % der über 80-Jährigen an einer fortgeschrittenen AMD leiden. Alleine in Deutschland betrifft dies aktuell</p>	<p>etwa 200.000 Personen. Neben umweltbedingten Faktoren wie Rauchen oder Ernährung, spielt vor allem die Genetik eine große Rolle für das Krankheitsrisiko einer AMD-Manifestation [13].</p> <p>Vor Kurzem hat das Internationale AMD Genomics Consortium (IAMD-GC) eine genomweite Assoziationsstudie mit etwa 50.000 Individuen durchgeführt und dabei genetische Varianten in insgesamt 34 verschiedenen Genomregionen identifiziert, die höchst signifikant mit der AMD assoziiert sind (Abb. 2; [14]). Sechs dieser Regionen weisen auf eine direkte Verbindung der AMD mit dem Komplementsystem der angebore-</p> <p>nen Immunität hin. Diese und weitere Studien [15, 16] zeigen übereinstimmend, dass das Komplementsystem eine zentrale Rolle in der Pathologie der AMD spielt. Evidenzen für weitere Signalwege sind bisher weniger eindeutig, es gibt jedoch Hinweise für eine Anreicherung von AMD-assozierten Genen aus dem Cholesterinstoffwechsel bzw. von solchen Genen, die essenziell für die Homöostase der extrazellulären Matrix sind.</p> <p>Die hohe statistische Aussagekraft des jüngsten IAMDGC GWAS-Datensatzes zeigte sich beispielhaft bei der räumlichen Auflösung eines hochsignifikanten Assoziationssignals auf</p>

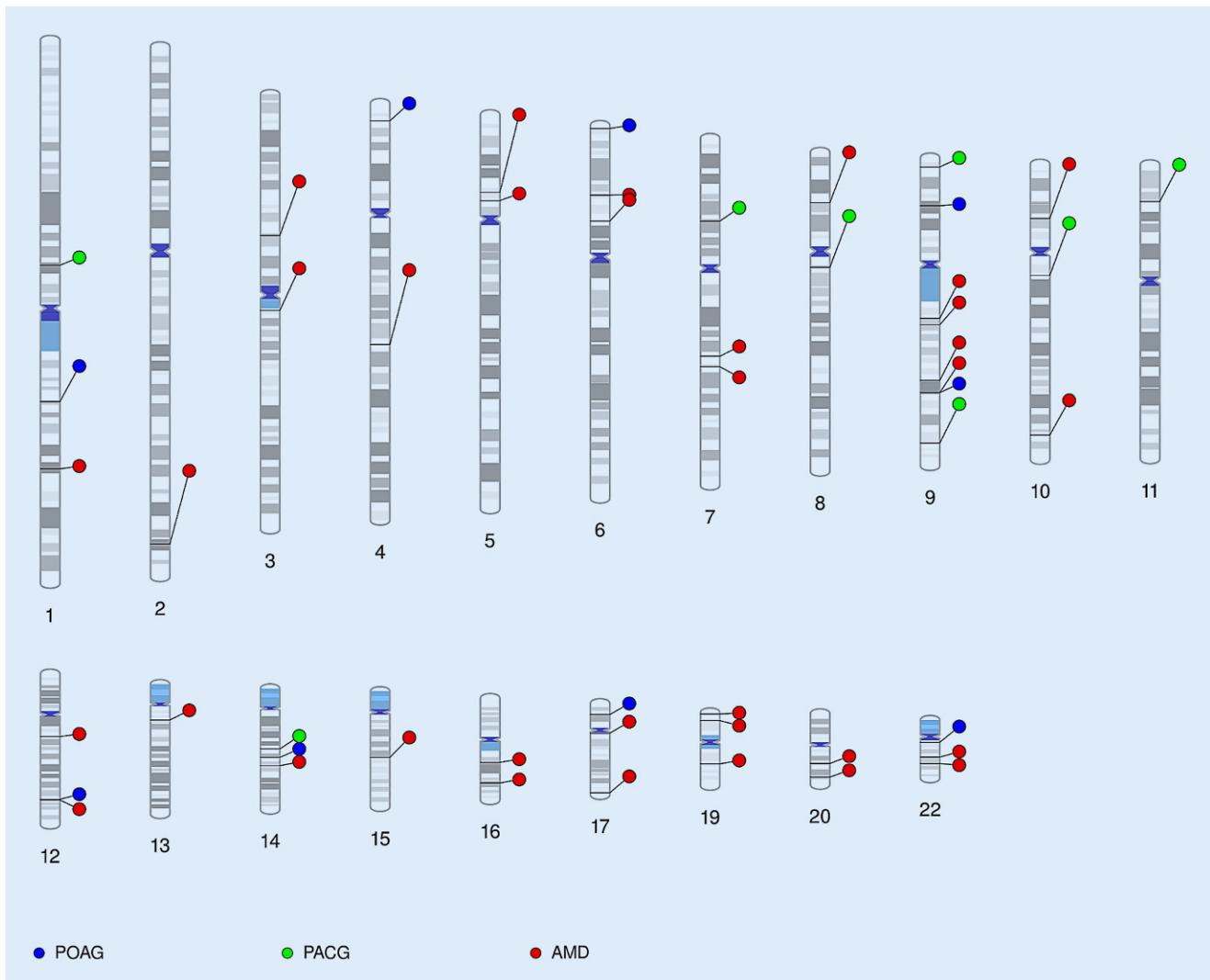


Abb. 2 ▲ Übersichtskarte zur Genetik der komplexen Netzhautdegenerationen. Genomweit signifikant assoziierte Genregionen für die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), das primäre Offenwinkelglaukom (POAG) und das primäre Engwinkelglaukom (PCAG) wurden aus den jüngsten Veröffentlichungen [9, 10, 14] entnommen und mit PhenoGram [40] dargestellt. Jeder Punkt entspricht einem assoziierten Genort im menschlichen Genom. Es ist zu beachten, dass für die diabetische Retinopathie gegenwärtig keine genomweiten Assoziationen bekannt sind. Für eine verbesserte Übersicht wurden Chromosomen, die keine signifikant assoziierten Genorte enthalten, nicht dargestellt

Chromosom 10q26 im sog. ARMS2/*HTRA1* Genort [17]. Aufgrund eines starken Kopplungsungleichgewichts an diesem Genort war das primäre Assoziationsignal nicht hinreichend auflösbar und es war, auch aufgrund einer Reihe von funktionellen Untersuchungen, sowohl eine Rolle von *HTRA1* [18–20] als auch von ARMS2 [21–24] in der AMD-Pathogenese denkbar. Individuelle Rekombinationseignisse innerhalb dieser lediglich etwa 30.000 Basenpaare umfassenden genomischen Region des ARMS2/*HTRA1* Intervalls konnten im IAMDG-Datensatz jedoch in ei-

ner Häufigkeit gefunden werden, die erstmals statistisch-genetische Aussagen ermöglichte. Somit konnte gezeigt werden, dass Varianten im unmittelbaren *HTRA1*-Genort kein Risiko für die AMD tragen, während Varianten innerhalb des ARMS2-Lokus das gesamte genetische Risiko zu reflektieren scheinen [25]. Ein solcher Ansatz ist exemplarisch und erlaubt nicht krankheitsrelevante genetische Varianten auszuschließen und somit die weiteren funktionellen Arbeiten auf eine reduzierte Zahl von potenziell funktionellen Varianten zu priorisieren.

Es gibt Hinweise, dass die durch GWAS identifizierten genetischen Varianten pleiotrope Effekte besitzen [26]. Solche Varianten können mit gleich oder entgegen gerichteten Effekten das Krankheitsrisiko unterschiedlicher komplexer Krankheitsbilder und Merkmale beeinflussen. So ist beispielsweise seit Längerem bekannt, dass das ε2-Allel des Apolipoprotein E (APOE) Gens sowohl das Krankheitsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie für Morbus Alzheimer reduziert, das gleiche Allel jedoch auch das Risiko für Vitamin K-Mangel und AMD erhöht [27]. In einer

jüngeren Arbeit wurde die Überlappung des genetischen Risikos bei AMD und weiteren 60 komplexen Eigenschaften bzw. komplexen Krankheitsbildern untersucht [28]. Dieser Abgleich basierte auf einem sogenannten genetischen Score, der vereinfacht die gewichtete Summe von Risikoallelen eines definierten Krankheitsbildes ausdrückt und mit dessen Hilfe sich der gesamte genetische Beitrag zu einer Krankheit bzw. zu einem Phänotyp beschreiben lässt [29]. Die Studie konnte nachweisen, dass 16 der 60 untersuchten Scores mit dem Krankheitsrisiko für eine AMD assoziiert sind. Daraus lässt sich beispielsweise schlussfolgern, dass AMD-Patienten genetisch anfälliger für Autoimmunerkrankungen und für verschiedene Arten von Hautkrebs sind. Im Gegensatz dazu haben AMD-Patienten ein genetisch geringeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass AMD-Patienten mehr genetische Varianten besitzen, die höhere Werte des High Density Lipoproteins (HDL) im Blut bewirken. Solche Einsichten können nun ganz allgemein genutzt werden, um das Potenzial, aber auch die Gefahren von etablierten Therapien bei der Behandlung von AMD-Erkrankungen abzuschätzen. So könnten beispielsweise AMD-Patienten von immunregulatorischen Therapien profitieren, umgekehrt jedoch einem erhöhten Risiko bei der Einnahme von HDL erhöhenden Statinen ausgesetzt sein.

Die Rolle der Genetik von Netzhautdegenerationen bei der Therapieentwicklung

Das Wissen um die Genetik monogener Netzhautdystrophien kann eine große Bedeutung für mögliche Behandlungsoptionen besitzen. Ein solches Wissen kann zum einen den entsprechenden Gendefekt, der der Degeneration zugrunde liegt, beschreiben, den Mechanismus herausarbeiten und somit die therapeutische Strategie vorgeben. So müssen Netzhautdystrophien, denen eine dominant-negative Mutation zugrundeliegt, prinzipiell anders therapiert werden als solche, die autosomal-rezessiv vererbt werden oder sich aufgrund

einer Haploinsuffizienz eines bestimmten Proteins entwickeln. In den letzten Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass die Generatotherapie ein sehr vielversprechender Ansatz für autosomal-rezessive Netzhautdystrophien ist [30]. So konnte beispielsweise bei Patienten mit der Leber'schen kongenitalen Amaurose (LCA), einer juvenilen und in der Regel ungünstig verlaufenden Netzhautdystrophie, die gentherapeutisch behandelt wurden, eine deutliche Verbesserung des Sehvermögens beobachtet werden [31]. Nicht überraschend zeigte sich ein besonders beeindruckender Erfolg der Behandlung bei jüngeren Patienten, bei denen die degenerativen Prozesse in der Netzhaut weniger fortgeschritten waren. Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass bei dieser Patientengruppe ein merklicher Erhalt an noch funktionellen Photorezeptoren vorliegt und somit ein Ersatz eines defekten Gens, eine Korrektur eines Gendefekts oder die Beeinflussung eines aberranten Signalwegs weitere degenerative Prozesse verhindert. Eine maximal positive Wirkung gentherapeutischer Behandlungen könnte somit bei möglichst früher Applikation gegeben sein. In diesen Fällen könnten Risikopersonen mithilfe einer molekulargenetischen Diagnostik und einer engmaschigen ophthalmologischen Verlaufskontrolle frühzeitig einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Bei autosomal-dominanten Netzhauterkrankungen gibt es derzeit keine gentechnischen Behandlungsoptionen. Jedoch sind aktuelle Ansätze denkbar, die auf Endonukleasen des adaptiven bakteriellen Immunsystems zurückgreifen (z. B. das CRISPR-Cas9 System) und die lokusspezifisch das mutierte Allel aus dem Genom der betroffenen Zellen der Netzhaut herausschneiden oder reparieren [32].

Im Gegensatz zu den erblichen Retinopathien spielt die Genetik bei der Behandlung komplexer retinaler Erkrankungen bisher eine untergeordnete Rolle [33, 34]. Entsprechend basieren die derzeit zugelassenen Therapien nicht auf den Erkenntnissen von genetischen Studien. Das ist auch wesentlich dadurch beeinflusst, dass nur wenige genetische Faktoren bekannt sind, die insbesondere

den Verlauf und den Schweregrad von komplexen retinalen Degenerationen beeinflussen [35], also jene Parameter, die für eine Therapieentwicklung entscheidend sein sollten. Man muss jedoch bedenken, dass neue Erkenntnisse aus genetischen Studien für komplexe Netzhautdegenerationen zum Teil erst seit Kurzem bekannt sind, was deren therapeutische Umsetzung erst in der näheren Zukunft erwarten lässt. So braucht es durchschnittlich mehr als 40 Jahre von der ersten Beschreibung eines Prozesses bis zur Markteinführung eines darauf aufbauenden Medikaments [36]. Auch könnte das Wissen um genetische Risikovarianten nur einen begrenzten Einfluss auf einen Therapieerfolg haben [37], zumal eine Risikovorhersage von komplexen Erkrankungen naturgemäß fehlerbehaftet ist [29, 38]. So kann beispielsweise ein vorhersagbares AMD-Risiko nur für etwa 1,2 % der Bevölkerung mit hoher Zuversicht bestimmt werden [29], obwohl die genetischen Grundlagen der Erkrankung bereits heute recht gut verstanden sind. Ungeachtet dessen sind genetische Informationen zu komplexen Erkrankungen entscheidend, um die Mechanismen der jeweiligen Erkrankungsentstehung zu verstehen und aus diesen Erkenntnissen gezielte Behandlungsoptionen zu entwickeln. Komplettiert werden solche Herangehensweisen durch neuere Studien, die genetische Faktoren suchen, die speziell den Krankheitsverlauf beeinflussen [35, 39].

Fazit für die Praxis

Zusammengefasst erweist sich unser Verständnis der Genetik von monogenen Netzhauterkrankungen bereits heute als eine wichtige Grundlage zur Entwicklung individuell zugeschnittener therapeutischer Maßnahmen im Sinne einer individualisierten Präzisionsmedizin. Zudem erlaubt das Wissen um die genetische Ursache einer Netzhautdystrophie Risikopersonen innerhalb einer betroffenen Familie zu identifizieren und diese dann frühzeitig einer Therapie zuzuführen. Bei der Behandlung von komplexen Netzhauterkrankungen spielt die zugrun-

de liegende Genetik bisher eine eher untergeordnete Rolle. Selbst bei komplexen Netzhautdegenerationen wie der AMD, deren genetische Grundlagen schon heute recht umfassend verstanden sind, reichen unsere Kenntnisse bisher nicht aus, um das Erkrankungsrisiko zufriedenstellend vorherzusagen oder eine Entscheidung für oder gegen eine Therapieoption treffen zu können. Die Genetik des Erkrankungsrisikos, besonders auch des Krankheitsverlaufs bzw. des Schweregrads der Erkrankung zu verstehen, ist dennoch zwingend, um zukünftige innovative Therapieoptionen entwickeln zu können.

Korrespondenzadresse



Dr. rer. nat. F. Grassmann
Institut für Humangenetik,
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg,
Deutschland
Felix.Grassmann@klinik.uni-regensburg.de



Prof. Dr. rer. nat. B. Weber
Institut für Humangenetik,
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg,
Deutschland
bweb@klinik.uni-regensburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Grassmann und B. Weber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz befügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Lee K, Garg S (2015) Navigating the current landscape of clinical genetic testing for inherited retinal dystrophies. *Genet Med* 17:245–252

2. Galan A, Chizzolini M, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F (2011) Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics* 12:260–266
3. Chiang J, Trzupek K (2015) The current status of molecular diagnosis of inherited retinal dystrophies. *Curr Opin Ophthalmol* 26:346–351
4. Weisschuh N, Mayer AK, Strom TM, Kohl S, Glöckle N, Schubach M et al (2016) Mutation detection in patients with retinal dystrophies using targeted next generation sequencing. *PLOS ONE* 11:e0145951
5. Anasagasti A, Irigoyen C, Barandika O, López de Munain A, Ruiz-Ederra J (2012) Current mutation discovery approaches in retinitis pigmentosa. *Vision Res* 75:117–129
6. Klein BEK, Klein R, Lee KE (2004) Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:59–62
7. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1994) Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 112:69–73
8. Libby RT, Gould DB, Anderson MG, John SWM (2005) Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:15–44
9. Bailey JNC, Loomis SJ, Kang JH, Allingham RR, Gharakhani P, Khor CC et al (2016) Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet* 48:189–194
10. Khor CC, Do T, Jia H, Nakano M, George R, Abu-Amero K et al (2016) Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet* 48:556–562
11. Hampton BL, Schwartz SG, Brantley MA, Flynn HW (2015) Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 9:2175–2193
12. Cho H, Sobrin L (2014) Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 14:515
13. Grassmann F, Heid IM, Weber BH (2014) Genetic risk models in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 801:291–300
14. Fritzsche LG, Igli W, Bailey JNC, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL et al (2016) A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 48:134–143
15. Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG (2014) The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 111:133–138
16. Grassmann F, Cantsilieris S, Schulz-Kuhnt A-S, White SJ, Richardson AJ, Hewitt AW et al (2016) Multiallelic copy number variation in the complement component 4A (C4A) gene is associated with late-stage age-related macular degeneration (AMD). *J Neuroinflammation* 13:81
17. Grassmann F, Heid IM, Weber BH (2017) Recombinant haplotypes narrow the ARMS2/HTRA1 association signal for Age-related macular degeneration. *Genetics* 205(2):919. doi:[10.1534/genetics.116.195966](https://doi.org/10.1534/genetics.116.195966)
18. Friedrich U, Datta S, Schubert T, Plössl K, Schneider M, Grassmann F et al (2015) Synonymous variants in HTRA1 implicated in AMD susceptibility impair its capacity to regulate TGF- β signaling. *Hum Mol Genet* 24:6361–6373
19. Friedrich U, Myers CA, Fritzsche LG, Milenkovich A, Wolf A, Corbo JC et al (2011) Risk and non risk associated variants at the 10q26 AMD locus influence ARMS2 mRNA expression but exclude pathogenic effects due to protein deficiency. *Hum Mol Genet* 20:1387–1399
20. Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ et al (2006) A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 314:992–993
21. Kanda A, Chen W, Othman M, Brannah KEH, Brooks M, Khanna R et al (2007) A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:16227–16232
22. Yang Z, Tong Z, Chen Y, Zeng J, Lu F, Sun X et al (2010) Genetic and functional dissection of HTRA1 and LOC387715 in age-related macular degeneration. *PLOS Genet* 6:1–9
23. Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, Gloeckner CJ, Kremmer E, Alge-Priglinger C et al (2010) ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:79
24. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, Karlstetter M, Dannhausen K, Dasari P et al (2017) Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation* 14:4
25. Fritzsche LG, Loenhardt T, Janssen A, Fisher SA, Rivera A, Keilhauer CN et al (2008) Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 40:892–896
26. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, Gusev A, Day FR, Loh P-R et al (2015) An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 47(11):1236. doi:[10.1038/ng.3406](https://doi.org/10.1038/ng.3406)
27. Parra S, Castro A, Masana L (2015) The pleiotropic role of HDL in autoimmune diseases. *Clin Investig Arterioscler* 27:97–106
28. Grassmann F, Kiel C, Zimmermann ME, Gorski M, Grassmann V, Stark K et al (2017) Genetic pleiotropy between age-related macular degeneration (AMD) and sixteen complex diseases and traits. *Genome Med* 9:29. doi:[10.1186/s13073-017-0418-0](https://doi.org/10.1186/s13073-017-0418-0)
29. Grassmann F, Fritzsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BH (2012) Modelling the genetic risk in age-related macular degeneration. *PLOS ONE* 7:e37979
30. Pierce EA, Bennett J (2015) The status of RPE65 gene therapy trials: safety and efficacy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5:a017285
31. Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, Kaushal S, Erker LR, Jensen L et al (2016) Results at 2 years after gene therapy for RPE65-deficient Leber congenital amaurosis and severe early-childhood-onset retinal dystrophy. *Ophthalmology* 123:1606–1620
32. Zhang F, Wen Y, Guo X (2014) CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges. *Hum Mol Genet* 23:R40–R46
33. Grassmann F, Ach T, Brandl C, Heid IM, Weber BH (2015) What does genetics tell us about age-related macular degeneration? *Annu Rev Vis Sci* 1:73–96
34. Grassmann F, Fauser S, Weber BH (2015) The genetics of age-related macular degeneration (AMD) – novel targets for designing treatment options? *Eur J Pharm Biopharm* 95:194–202
35. Grassmann F, Fleckenstein M, Chew EY, Strunz T, Schmitz-Valckenberg S, Göbel AP et al (2015) Clinical and genetic factors associated with progression of geographic atrophy lesions in age-related macular degeneration. *PLOS ONE* 10:e0126636

-
36. McNamee LM, Walsh MJ, Ledley FD (2017) Timelines of translational science: from technology initiation to FDA approval. *PLOS ONE* 12:e0177371
37. Dedania VS, Grob S, Zhang K, Bakri SJ (2015) Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 35:381–391
38. Jakobsdottir J, Gorin MB, Conley YP, Ferrell RE, Weeks DE (2009) Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLOS Genet* 5:e1000337
39. Schmitz-Valckenberg S, Sahel J-A, Danis R, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Wolf S et al (2016) Natural history of geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration (geographic atrophy progression study). *Ophthalmology* 123:361–368
40. Wolfe D, Dudek S, Ritchie MD, Pendergrass SA (2013) Visualizing genomic information across chromosomes with PhenoGram. *BioData Min* 6:18

Hier steht eine Anzeige.

 Springer