

HJMD und CDH3 – was wir heute wirklich verstehen

1. Das Grundprinzip

Hypotrichosis mit Juveniler Makuladystrophie (HJMD) entsteht durch Veränderungen im CDH3-Gen. Dieses Gen enthält die Bauanleitung für P-Cadherin, ein Haftmolekül, das Zellen in Haut und Netzhaut verbindet. Wenn dieser Bauplan gestört ist, fallen die Haare aus, und in manchen Fällen verliert auch die Netzhaut ihre Stabilität. Der Krankheitsverlauf variiert jedoch stark – entscheidend ist, wo der Bauplan abbricht.

2. Wenn die Zelle Müll erkennt – und das besser ist als ein halber Fix

Die Zelle besitzt ein eigenes Qualitätskontrollsystem. Stößt sie beim Ablesen eines Gens auf ein vorzeitiges Stopp-Signal, erkennt sie: „Das Produkt wäre fehlerhaft.“ Dann zerstört sie die betroffene mRNA, bevor ein schädliches Protein entstehen kann – dieser Mechanismus heißt nonsense-mediated decay (NMD).

Wenn NMD aktiv ist: Die mRNA wird abgebaut → kein P-Cadherin entsteht, aber auch kein toxisches Restprotein. Wenn NMD ausbleibt: Es entstehen verkürzte, instabile Proteine, die sich in der Zellmembran ablagern und Schaden verursachen. Bei HJMD entscheidet also nicht ob ein Defekt vorliegt, sondern wie er sich auswirkt: Frühe Stopps schützen, späte Stopps schaden.

3. Zwei stabile Verläufe – das biologische „Glück im Unglück“

Zwei dokumentierte Patient:innen tragen Mutationen, die die mRNA vollständig abbauen lassen (NMD-aktiv). Dadurch entsteht kein Protein – aber auch kein giftiger Rest. Beide zeigen stabile Verläufe mit erhaltener Netzhautstruktur und normaler Sehschärfe.

Fall A: Kombination aus früher und mittlerer Nonsense-Mutation Fall B: Homozygote mittlere Nonsense-Mutation Beide gelten als klinisch stabil und dienen als Referenzfälle.

4. Andere Varianten – und was sie zeigen

Fall C (Missense-Mutation): Langsam chronischer Verlauf Fall D (Frameshift im mittleren Bereich): Mittlerer Verlauf Fall E (Früher und später Splice-Defekt): Mittlerer Verlauf Fall F (späte Frameshifts): Rasch progredient Das Muster ist deutlich: je später der Defekt, desto größer die Gefahr schädlicher Restproteine.

5. Warum „Read-through“ hier gefährlich wäre

Therapien, die versuchen, ein Stopp-Signal zu überlesen (Read-through), könnten in NMD-aktiven Fällen kontraproduktiv sein. Sie würden die Schutzreaktion umgehen und dadurch erstmals fehlerhafte P-Cadherin-Proteine erzeugen – also genau das Problem, das der Körper bislang verhindert.

6. Warum andere Gene anders reagieren

Bei Erkrankungen wie dem Usher-Syndrom helfen teilweise funktionierende Proteine, die Zellstruktur zu stabilisieren – dort gilt „etwas ist besser als nichts“. Bei CDH3 ist das Gegenteil der Fall: ein fehlerhaftes P-Cadherin stört die Zellhaftung und schadet mehr, als es nützt.

7. Das Muster im Überblick

Frühe, vollständig zerstörte mRNA → stabiler Verlauf Teilweise erhaltene mRNA → langsam fortschreitend Fehlerhaft erhaltene mRNA → rasch fortschreitend Die NMD-aktiven Fälle markieren damit die stabile „Null-Achse“ – ein biologischer Beweis, dass vollständige Inaktivierung in diesem Gen günstiger sein kann als Teilfunktion.

8. Ausblick

Für NMD-aktive Fälle gilt: keine experimentelle Reaktivierung, sondern langfristige Beobachtung, Schutz vor zusätzlichem Zellstress und Forschung in Richtung mRNA- oder AAV-Ersatztherapien. Diese stabilen Verläufe sind klinisch besonders wertvoll – sie zeigen, dass Stillstand, biologisch gesehen, manchmal der beste Fortschritt ist.