

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [MyPred](#)

Gain-of-function mutations in RPA1 cause a syndrome with short telomeres and somatic genetic rescue

Blood. 2022 Feb 17. >>[PubMed-Link](#)<<

Richa Sharma, Sushree S Sahoo, Masayoshi Honda, Sophie L Granger, Charnise Goodings, Louis Sanchez, Axel Künstner, Hauke Busch, Fabian Beier, Shondra M Pruett-Miller, Marcus B Valentine, Alfonso G Fernandez, Ti-Cheng Chang, Vincent Géli, Dmitri Churikov, Sandrine Hirschi, Victor B Pastor, Melanie Boerries, Melchior Lauten, Charikleia Kelaidi, Megan A Cooper, Sarah Nicholas, Jill A Rosenfeld, Sophia Polychronopoulou, Caroline Kannengiesser, Carole Saintomé, Charlotte M Niemeyer, Patrick Revy, Marc S Wold, Maria Spies, Miriam Erlacher, Stéphane Coulon, Marcin W Wlodarski

Als Telomere bezeichnet man die aus einzelsträngiger DNA und Proteinen bestehenden Endkappen unserer Chromosomen, die für die Stabilität und den Schutz der Chromosomen entscheidend sind. Telomeropathien sind seltene Multi-System-Erkrankungen, die durch eine mutations-bedingte frühzeitige Verkürzung von Telomeren verursacht werden und zur frühzeitigen Alterung der Zellen führen. Diese Mutationen betreffen Proteine, die wichtig für die Stabilität, die Synthese oder das Verlängern der Telomere sind. In geschätzt 30% der Fälle ist die ursächliche Mutation jedoch nicht bekannt.

In dieser Studie konnten wir in vier Individuen mit Telomeropathie-Erkrankung drei unterschiedliche missense Mutationen im Gen RPA1 identifizieren und bringen damit zum ersten Mal RPA1 mit Telomeropathien in Verbindung. Das Gen kodiert für Replikations-Protein A1 (RPA1), welches Einzelstrang DNA bindet und schützt und essentiell für die Verdoppelung und die Reparatur der DNA ist. Zwei der von uns identifizierten RPA1 Mutationen führten in Zellkultur-Experimenten zu einer stärkeren Bindung an Einzelstrang-DNA und Telomerasequenzen, sind also sogenannte „Gain-of-Function“ Mutationen, die dritte identifizierte RPA1 Mutation hatte keinen relevanten Einfluss auf die Bindungskapazität. Wir nehmen an, dass die RPA1 Mutationen möglicherweise andere Telomerehaltende Proteine daran hindern, Zugang zur DNA zu bekommen, wodurch es zu einer schnelleren Erosion der Telomere kommt.

Interessanterweise haben wir in einem Fall weitere, später erworbene genetische Veränderungen in blutbildenden Zellen entdeckt, die die RPA1 Gain-of-Function Mutation durch verschiedene Mechanismen eliminieren. Diese Art der „natürlichen“ Gentherapie konnten wir in einer früheren Studie auch bei MDS Patient*innen mit Genveränderungen in den Genen SAMD9 oder SAMD9L nachweisen. Diese „natürliche“ Gentherapie liefert entscheidende Hinweise für eine zukünftig mögliche Behandlung und Heilung mit einer kontrollierten Gentherapie.

Autor/-in: Dr. Marcin Wlodarski/ Dr. Ursula Kern

Kontakt: Marcin.Wlodarski@stjude.org

Paper of the Quarter – Q1/2022 – [MyPred](#)

Gain-of-function mutations in RPA1 cause a syndrome with short telomeres and somatic genetic rescue

Blood. 2022 Feb 17. >>[PubMed-Link](#)<<

Richa Sharma, Sushree S Sahoo, Masayoshi Honda, Sophie L Granger, Charnise Goodings, Louis Sanchez, Axel Künstner, Hauke Busch, Fabian Beier, Shondra M Pruett-Miller, Marcus B Valentine, Alfonso G Fernandez, Ti-Cheng Chang, Vincent Géli, Dmitri Churikov, Sandrine Hirschi, Victor B Pastor, Melanie Boerries, Melchior Lauten, Charikleia Kelaidi, Megan A Cooper, Sarah Nicholas, Jill A Rosenfeld, Sophia Polychronopoulou, Caroline Kannengiesser, Carole Saintomé, Charlotte M Niemeyer, Patrick Revy, Marc S Wold, Maria Spies, Miriam Erlacher, Stéphane Coulon, Marcin W Wlodarski

English overview article:

[Telomere biology disorders gain a family member](#)

Editorial, Blood (2022) 139 (7): 957–959.

Author: Sharon A. Savage
