

MHH-Forschende entdecken Ursache für seltene angeborene Lungenfehlbildungen

Genmutationen des RAS-MAPK-Signalwegs stören die Entwicklung der Lunge bereits im Mutterleib.

Die meisten seltenen Erkrankungen sind angeboren – so auch die CPAM (congenital pulmonary airway malformations). Dabei handelt es sich um Atemwegsfehlbildungen der Lunge, die bereits bei einigen betroffenen Neugeborenen zu schweren Atemproblemen führen und mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs verbunden sein können. Forschenden der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und des Universitätsklinikums Magdeburg (UMMD) ist es jetzt in einer Studie gelungen, genetische Ursachen der Erkrankung herauszufinden.

Zysten durchsetzen das Lungengewebe

Die CPAM sind zwar selten, gehören aber zu den häufigsten angeborenen Lungenfehlbildungen. Es gibt unterschiedliche Typen der Erkrankung, die sich schon während der Embryonalphase im Mutterleib entwickelt. Bei der häufigsten Form ist das Lungengewebe von großen Zysten durchsetzt, deren Wachstum negative Auswirkungen auf den Blutkreislauf und die Atmung des Neugeborenen haben kann. Ist das der Fall, müssen die betroffenen Kinder schon früh operiert werden.

Der Ursache auf der Spur

Auf der Suche nach der Ursache der CPAM ging das Forschungsteam folgender Hypothese nach: Verantwortlich für die Lungenfehlbildungen sind Varianten in krebsassoziierten Genen des sogenannten RAS-MAPK-Signalwegs, die während der vorgeburtlichen Lungenentwicklung im Lungenepithel auftreten. Diese Varianten stören die normale Lungenentwicklung und führen in betroffenen Lungenabschnitten zu einer Fehlentwicklung und dadurch zu einer Fehlbildung der Lunge.

Hypothese bestätigt

In ihrer Studie untersuchten die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen CPAM-Gewebeproben von insgesamt 43 Kindern histologisch und genetisch. Alle diese Kinder waren in den vergangenen 20 Jahren aufgrund einer CPAM an der [Klinik für Kinderchirurgie](#) der MHH operiert worden. Die Operation von Lungenfehlbildungen gehört zur Kernkompetenz der Klinik. Das Ergebnis der Gen-Analyse: In den Gewebeproben von fast 60 Prozent der jungen Patientinnen und Patienten konnten Varianten in Genen des RAS-MAPK-Signalwegs nachgewiesen werden – die Hypothese des Forschungsteams konnte damit bestätigt werden. Insbesondere das Gen *KRAS* war von Varianten betroffen. Die Kinder mit einer *KRAS*-Variante hatten einen statistisch schwereren Krankheitsverlauf als Kinder ohne diese.

Ergebnisse tragen zu besserer Diagnostik bei

Die Arbeit wurde im American Journal of Respiratory and critical Care Medicine veröffentlicht. „Die Ergebnisse sind klinisch wichtig, sie tragen zu einer besseren Diagnostik der CPAM bei und können

möglicherweise auch die Therapie der Erkrankung verbessern“, erklärt Professor Dr. Christian Kratz, Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Initiator der Studie. „Die Veröffentlichung war nur durch die fantastische Zusammenarbeit der vielen beteiligten Personen unterschiedlicher Institute und Kliniken möglich“, betont er. Dr. Denny Schanze, Laborleiter am Institut für Humangenetik Magdeburg, ergänzt: „Wesentlich für die erfolgreiche Aufklärung der genetischen Ursache der Erkrankung war der Einsatz von modernen Ultradeep-NGS-Sequenzierverfahren.“ Erstautor der Studie ist Jonas Windrich, Medizinstudent im zehnten Semester. Die Arbeit entstand im Rahmen seiner Promotion. „Ich habe bei dem Projekt viel über wissenschaftliches Arbeiten gelernt und möchte meine spätere Tätigkeit als Arzt unbedingt mit der Forschung verknüpfen“, sagt Windrich.

Kooperation zwischen Hannover und Magdeburg

An der Studie beteiligt waren an der MHH die Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, das Institut für Pathologie, die Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, die Klinik für Kinderchirurgie und der Arbeitsbereich Kinderradiologie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Von der Universitätsmedizin Magdeburg war das Institut für Humangenetik beteiligt.