

## Mukoviszidose-typische Symptome aber keine eindeutige genetische Diagnose? Wie Gensequenzierung helfen kann

**Der Standard-Gentest auf Mukoviszidose umfasst nur die häufigsten CFTR-Varianten, die die Erkrankung verursachen. Nach Auswertungen des Deutschen Mukoviszidose-Registers sind rund fünf Prozent der CF-Betroffenen hierzulande ohne genetisch bestätigte Diagnose. Die Arbeitsgruppe um Simone Ahting (Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig) erforscht mit Hilfe von Gensequenzierungsmethoden seltene CFTR-Varianten, um Betroffenen mit unklarer Diagnose Gewissheit und damit Zugang zu passenden Therapien zu geben. Der Mukoviszidose e.V. fördert das Projekt mit 27.305 Euro. (Mukoviszidose: Cystische Fibrose, CF)**

### **Rund fünf Prozent der CF-Betroffenen ohne genetisch bestätigte Diagnose**

Welche Art von medikamentöser Therapie für einen Menschen mit Mukoviszidose in Frage kommt, ist wesentlich vom individuellen Gendefekt auf dem CFTR-Gen abhängig, der die Erkrankung verursacht. Die Voraussetzung u.a. für die Anwendung der wirksamen CFTR-Modulatortherapien ist daher, dass die Genvarianten des Patienten bekannt sind – das ist zwar bei der Mehrheit der Betroffenen hierzulande inzwischen der Fall, aber nicht bei allen.

Im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose (seit 2016) wird bei positivem Ergebnis zwar auch ein Gentest angeschlossen, und bei älteren CF-Patienten wurde die genetische Untersuchung in den meisten Fällen nachgeholt. Der Gentest umfasst allerdings zunächst nur die häufigsten CFTR-Varianten. Bei unklarem Befund kann anschließend das gesamte Gen sequenziert werden, um auch seltenere Veränderungen sichtbar zu machen. Dies wird allerdings nicht immer konsequent umgesetzt. In Deutschland sind nach Auswertung des Deutschen Mukoviszidose-Registers fünf Prozent der Patienten, deren Symptome CF-typisch sind, genetisch nicht diagnostiziert oder haben keine eindeutige, genetisch bestätigte CF-Diagnose erhalten.

### **Neue, Mukoviszidose-verursachende Genvarianten entdeckt**

Die Arbeitsgruppe um Ahting hat in Vorarbeiten bei Betroffenen ohne genetisch eindeutigen Befund nach dem Gentest Gensequenzierungen durchgeführt (Next Generation Sequencing, NGS), was in rund 70% der Fälle zur Identifikation von zwei CFTR-Varianten und zur Stellung der Diagnose Mukoviszidose geführt hat. Durch diese Arbeiten wurde aber auch festgestellt, dass bei manchen Patienten Varianten vorkommen, die bisher nicht im Zusammenhang mit CF bzw. dem CFTR-Gen analysiert wurden. Diese Varianten liegen in Genabschnitten, die bislang für die normale Ablesung des Gens und die Funktion des Chloridkanals als nicht relevant eingestuft wurden, sog. nicht-codierende Sequenzen (Introns). In der regulären Gensequenzierung werden sie aktuell nicht untersucht. Es besteht aber die Möglichkeit, dass bestimmte Intron-Varianten auch die codierenden Sequenzen (Exons) des CFTR-Gens beeinflussen und z.B. durch Verschiebung des Leserasters CF-Varianten verursachen können.

### **Verbesserung der Therapieoptionen durch gesicherte genetische Diagnose**

Um die Auswirkungen der Intron-Varianten zu verstehen, untersuchen die Wissenschaftler die

daraus entstehenden Genprodukte. Im Projekt sollen durch Sequenzierung der CFTR-mRNA (sog. Transkriptom-Sequenzierung oder Transkriptionsanalyse) bisher gefundene Intron-Varianten charakterisiert und auf ihre Relevanz für die CF-Diagnose hin analysiert werden. Außerdem suchen die Forscher nach weiteren Intron-Varianten bei Menschen mit unklarer CF-ähnlicher Diagnose. Die Ergebnisse werden international verfügbar gemacht. Dadurch können auch für Patienten mit bislang unbestätigter Diagnose Modulatortherapien anwendbar werden.

Im Rahmen seiner Forschungsförderung unterstützt der Mukoviszidose e.V. ein breites Spektrum an Projekten von der medizinischen Grundlagenforschung bis hin zu klinischen Studien, um Therapieoptionen und Lebensqualität für Betroffene zu verbessern.

Weitere Informationen zur Forschungsförderung des Mukoviszidose e.V.: <https://www.muko.info/was-wir-tun/forschungsfoerderung>

## **Hintergrund-Informationen**

### *Über Mukoviszidose*

In Deutschland sind mehr als 8.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene von der unheilbaren Erbkrankheit Mukoviszidose betroffen. Durch eine Störung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper bildet sich bei Mukoviszidose-Betroffenen ein zähflüssiges Sekret, das Organe wie die Lunge und die Bauchspeicheldrüse irreparabel schädigt. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 150 bis 200 Kinder mit der seltenen Krankheit geboren.

### *Über den Mukoviszidose e.V.*

Der Mukoviszidose e.V. vernetzt die Patienten, ihre Angehörigen, Ärzte, Therapeuten und Forscher. Er bündelt unterschiedliche Erfahrungen, Kompetenzen sowie Perspektiven mit dem Ziel, jedem Betroffenen ein möglichst selbstbestimmtes Leben mit Mukoviszidose ermöglichen zu können. Damit die gemeinsamen Aufgaben und Ziele erreicht werden, ist der gemeinnützige Verein auf die Unterstützung engagierter Spender und Förderer angewiesen. Die Mukoviszidose Institut gGmbH ist eine hundertprozentige Tochter des Mukoviszidose e.V.