

Mukoviszidose: Welchen Einfluss haben Komplexallele auf den Krankheitsverlauf und die Therapie mit Modulatoren

Warum sprechen einige Menschen mit Mukoviszidose deutlich schlechter auf moderne CFTR-Modulatortherapien an als andere? Ein neues Forschungsprojekt der Arbeitsgruppe um PD Dr. rer. nat. Julia Hentschel, Institut für Humangenetik der Universität Leipzig, geht dieser Frage nach. Im Fokus stehen sogenannte Komplexallele, das heißt, mehrere Varianten auf derselben CFTR-Genkopie. Sie bleiben in der Routinediagnostik bisher häufig unentdeckt. Der Bundesverband Mukoviszidose e.V. fördert das Projekt mit 13.000 Euro. (Mukoviszidose: Cystische Fibrose, CF)

Viele Menschen mit Mukoviszidose werden heute durch genetische Analysen diagnostiziert. Routineverfahren, wie z.B. das Neugeborenenenscreening, erfassen jedoch nicht alle Varianten des CFTR-Gens. Besonders sogenannte Komplexallele, also mehrere Varianten auf demselben Allel, bleiben oft unentdeckt. Sie können die Funktion des CFTR-Proteins beeinflussen und damit auch den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf Modulatoren wie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI, Kaftrio). Eine vollständige genetische Diagnostik ist daher entscheidend, um die genetische Vielfalt bei CF besser zu verstehen und personalisierte Therapien weiterzuentwickeln.

Effekt von Modulatoren bei Menschen mit Mukoviszidose unterschiedlich

Neue CFTR-Modulatoren verbessern den Chloridtransport und damit die Schweißtest-Werte, die Lungenfunktion und insgesamt die Lebensqualität. Bei einem kleinen Teil der Menschen mit Mukoviszidose ist der zu erwartende Effekt jedoch weniger stark ausgeprägt als bei der Mehrheit der Betroffenen. So zeigt sich z.B. kein oder ein nur sehr geringer Abfall im Schweißchloridwert und/oder keine wesentliche Änderung der Lungenfunktion.

Vollständige genetische Diagnostik soll Komplexallele aufdecken

Um Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die nicht auf Modulatoren ansprechen, arbeitet das Team von Julia Hentschel mit verschiedenen CF-Ambulanzen zusammen. In die Studie eingeschlossen werden können Menschen mit Mukoviszidose, die entweder während ihrer Behandlung mit ETI einen geringen Schweißchloridabfall von weniger als 10-15 mmol/l hatten oder bei denen die Ärztinnen und Ärzte beobachten, dass sie nicht gut auf die Behandlung ansprechen.

Im Rahmen eines regulären Kontrolltermins in der Ambulanz wird zusätzlich Blut, für genetische Tests entnommen. Aus den Blutproben isolieren die Forschenden DNA und untersuchen sie auf genetische Veränderungen im CFTR-Gen. So möchte die Arbeitsgruppe herausfinden, ob es neben den bekannten CFTR-Varianten noch andere genetische Varianten gibt, die zur Mukoviszidose beitragen könnten.

Ergebnisse sollen eine stärker individualisierte Behandlung ermöglichen

„Ziel unseres Forschungsprojektes ist es, herauszufinden, wie viele Menschen mit Mukoviszidose Komplexallele haben“, erklärt Julia Hentschel. „Es sollen die Ursachen dafür gefunden werden, warum die Behandlung bei verschiedenen Menschen unterschiedlich gut funktioniert.“

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten zukünftig helfen, Behandlungen individualisierter zu gestalten und gegebenenfalls neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, um die Lebensqualität von Menschen mit Mukoviszidose zu verbessern.

Unsere Forschungsförderung

Mit seiner Forschungsförderung unterstützt der Bundesverband Mukoviszidose e.V. ein breites Spektrum an Projekten von medizinischer Grundlagenforschung bis zu klinischen Studien, um Therapieoptionen und Lebensqualität für Betroffene zu verbessern.

Weitere Informationen zur Forschungsförderung des Mukoviszidose e.V.