

Neue Methode verbessert Diagnose erblicher Nierenerkrankung

Greifswalder Forscher macht schwer lesbaren Genabschnitt sichtbar

Der Genomforscher Dr. Florian Erger von der Universitätsmedizin Greifswald hat gemeinsam mit einem überwiegend an der Uniklinik Köln angesiedelten Forschungsteam eine neue Methode entwickelt, mit der eine bislang schwer nachweisbare Ursache erblicher Nierenerkrankungen zuverlässiger erkannt werden kann.

In einer Studie mit 78 Personen bestätigte das Verfahren alle auswertbaren bekannten Fälle und ermöglichte zehn neue Diagnosen. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Kidney International“ veröffentlicht.

ADTKD wird die seltene erbliche Nierenerkrankung abgekürzt, deren Akronym aus dem Englischen stammt und im Deutschen als autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung bekannt ist. Die Krankheit schreitet meist langsam voran und kann bis zum Nierenversagen führen. Belastbare Zahlen, wie viele Menschen betroffen sind, sind schwer zu schätzen und zu ermitteln, da die Erkrankung häufig lange unerkannt bleibt und nicht alle Fälle genetisch geklärt sind. Das liegt auch daran, dass die Krankheit mit üblichen Gentests nur schwer nachzuweisen ist. „Hier setzt unsere Methode an“, erklärt Dr. Florian Erger von der Core Unit Genomics an der Universitätsmedizin Greifswald und korrespondierender Letztautor der Studie. „Eine Unterform von ADTKD entsteht durch krankhafte Veränderungen im Gen MUC1. Diese Veränderungen werden in der genetischen Sequenzierung durch die gängige Methode des Short-Read-Verfahrens kaum wahrgenommen.“ Dieses Verfahren liest das Erbgut nur in kleinen Abschnitten aus. Beim MUC1 Gen liegen die meisten krankheitsauslösenden Veränderungen jedoch in einem besonders komplizierten Abschnitt des Gens, der sogenannten VNTR-Region. Die Abkürzung stammt aus dem Englischen und steht für „Variable Number Tandem Repeat“, zu Deutsch: „Variable Anzahl tandemartig angeordneter Wiederholungen“. Diese Region besteht aus vielen kurzen, fast identischen DNA-Sequenzen. Sie ist mit einem sehr langen Satz vergleichbar, in dem dasselbe Wort immer wieder hintereinandersteht. Wie viele Wiederholungen vorhanden sind und wie sie genau aussehen, unterscheidet sich individuell. „Wir nutzen deshalb die Long-Read-Sequenzierung. Dieses Verfahren kann wesentlich längere Abschnitte des Erbguts am Stück lesen und dieses spezifische Problem besser erkennen“, erklärt Erger, dessen Core Unit Genomics am Institut für Molecular Genomics in Greifswald angesiedelt ist. „Ganz einfach gesagt: Wir finden den einzigen Druckfehler im Fließtext der immergleichen Worte. Dazu entwickelten wir eine neue Software, in der für alle untersuchten Patientinnen und Patienten eine möglichst vollständige Darstellung ihrer persönlichen MUC1-Wiederholungssequenz entsteht.“

In der Studie untersuchten die Forschenden die Erbgutdaten von 78 Personen. Die neue Software VNTRtools erkannte sämtliche bereits bekannten krankheitsauslösenden MUC1-Veränderungen in den Kontrollproben. Insgesamt konnten bei 24 Personen krankheitsverursachende Veränderungen mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden. Für zehn von ihnen bedeutete dies eine neue Diagnose von ADTKD-MUC1. Unter den Betroffenen war auch ein 32-jähriger Patient, bei dem die Genveränderung erstmals neu entstanden war und nicht von den Eltern vererbt wurde. Zudem identifizierte das Team 18 bislang unbekannte Varianten der MUC1-Wiederholungseinheiten.

„Auf Basis unserer Ergebnisse schlagen wir ein zweistufiges Diagnoseverfahren vor“, sagt Erger. „Zunächst sollen die verbreiteten und kostengünstigeren Short-Read-Verfahren zum Einsatz kommen. Bleibt das Ergebnis unklar oder besteht weiterhin der Verdacht auf ADTKD-MUC1, kann eine gezielte Long-Read-Sequenzierung mit VNTRtools die Diagnose absichern. Davon könnten insbesondere Betroffene ohne bekannte familiäre Vorbelastung profitieren, bei denen die Erkrankung bislang leicht übersehen werden konnte.“

Erger begann das Forschungsprojekt bereits vor seiner Zeit an der Greifswalder Unimedizin an der Uniklinik Köln und konnte seit seinem Wechsel an die Ostsee das Projekt erfolgreich mit zu Ende führen. An der Core Unit Genomics baute er seither die Fähigkeiten zur Genomsequenzierung mit auf und betreut auch die dort seit diesem Jahr vorhandene Sequenziermaschine. „Genau für derartige Zwecke bauen wir die Fähigkeit zur Genomsequenzierung in Vorpommern auf“, sagt Prof. Karlhans Endlich, der Wissenschaftliche Vorstand der Unimedizin Greifswald. „Das ist wahre individualisierte Medizin. Wir sind froh, diese Fähigkeit im Portfolio haben, denn wir reden hier über nichts weniger als die Zukunft der Medizin.“