

Präzisere Diagnosen bei Mukoviszidose sind möglich – Wie Gensequenzierung helfen kann

Der Standard-Gentest auf Mukoviszidose umfasst nur die häufigsten CFTR-Varianten, die die Erkrankung verursachen. Für einige Menschen mit CF liegt keine eindeutige genetische Bestätigung der Diagnose vor. Das liegt vor allem daran, dass zwar eine Genetik gemacht wurde, aber die gefundenen CFTR-Varianten unbekannt sind und nicht geklärt ist, ob diese eine CF-Erkrankung verursachen oder nicht. Die Arbeitsgruppe um Simone Ahting (Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig) erforschte mit Hilfe von Gensequenzierungsmethoden seltene CFTR-Varianten, um Betroffenen mit unklarer Diagnose Gewissheit und damit Zugang zu passenden Therapien zu geben. Nun liegen die Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse des Projektes zeigen: Die neue Gensequenzierungsmethode (Nanopore-Sequenzierung) konnte krankheitsrelevante Veränderungen identifizieren. Die Forschenden wollen die neue Methode nun weiterentwickeln, so dass in Zukunft präzisere Diagnosen möglich werden könnten.

Nicht immer ist bekannt, ob Varianten im CFTR-Gen auch Mukoviszidose auslösen

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

In der Regel wird bei Mukoviszidose ein Gentest durchgeführt, der allerdings zunächst nur die häufigsten CFTR-Varianten umfasst. Bei unklarem Befund kann anschließend das gesamte Gen sequenziert werden, um auch seltenere Veränderungen sichtbar zu machen.

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 CF-verursachenden CFTR-Varianten und zur Stellung der Diagnose Mukoviszidose geführt hat. Durch diese Arbeiten wurde aber auch festgestellt, dass bei manchen Menschen mit Mukoviszidose Varianten vorkommen, bei denen bisher noch nicht bekannt ist, ob sie CF verursachen.

Im vom Mukoviszidose e.V. geförderten Projekt untersuchte die Arbeitsgruppe nun über eine mRNA-Sequenzierung, ob die vorliegende CFTR-Variante überhaupt abgelesen und eine mRNA-Kopie erstellt wird – was eine Voraussetzung für die Herstellung des CFTR-Proteins ist. Wird keine mRNA-Kopie erstellt, wird auch kein CFTR-Protein gebildet, der CFTR-Kanal fehlt demnach in der Zelle. Eine Mukoviszidose liegt vor, wenn beide Gene eine CF-verursachende Mutation tragen.

Die Arbeitsgruppe konnte nun erstmals an Patientinnen und Patienten zeigen, ob eine bestimmte genetische Veränderung zu einer fehlerhaften CFTR-mRNA führt. In den meisten Fällen bestätigte

sich, dass unklare Varianten tatsächlich eine gestörte Verarbeitung des CFTR-Gens verursachen und somit krankheitsrelevant sind.

Präzisere Diagnose möglich

„Unsere Ergebnisse sind vor allem für diejenigen CF-Patienten relevant, bei denen die Genetik bisher ungeklärt bleibt. Für diese Gruppe haben wir bewiesen, dass es sich lohnt, genauer hinzuschauen. In dem Projekt konnten wir für einige Menschen mit Mukoviszidose die genetische Diagnose klären, die vorher mit den Standard-Diagnoseverfahren der Genetik durchgerutscht sind“, beschreibt Simone Ahting den konkreten Nutzen des Projektes für Menschen mit CF.

In einigen Fällen zeigte die Untersuchung jedoch auch, dass keine Funktionsstörung vorliegt. Das bedeutet, dass Betroffene nicht unnötig als krank eingestuft werden oder Therapien erhalten, die ihnen nicht helfen würden. Damit liefert die Methode wichtige Zusatzinformationen, die mit herkömmlichen genetischen Tests nicht sichtbar wären.

Ausblick

Durch die Untersuchung von mRNA ist es für seltene CFTR-Varianten möglich, herauszufinden, ob das Gen überhaupt abgelesen und eine CFTR-mRNA hergestellt wird, die dann als Anleitung für das CFTR-Protein von der Zelle genutzt werden kann. Denn nur wenn CFTR-Protein entsteht, können Modulatortherapien überhaupt wirken. Durch die Analyse der mRNA können künftig möglicherweise mehr Patientinnen und Patienten von wirksamen Modulatortherapien profitieren, während gleichzeitig Fehldiagnosen vermieden werden. Als nächste Schritte will die Arbeitsgruppe die Methode weiter verfeinern, standardisieren und in größeren Patientengruppen testen. Langfristig soll diese CFTR-mRNA-Analyse ein regulärer Bestandteil der CF-Diagnostik werden

Forschungsförderung durch den Mukoviszidose e.V.

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.

<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.