

Schlauer durch Sequenzierung des gesamten Genoms? Studie ermittelt diagnostischen Nutzen bei angeborenen Herzfehlern

Die molekulargenetischen Ursachen von angeborenen Herzfehlern sind vielfältig und noch nicht vollständig aufgeklärt. Könnte die Sequenzierung des gesamten Genoms zur Verbesserung der Diagnostik, Therapie und der Prävention bei schweren angeborenen Herzfehlern beitragen? Das untersucht jetzt ein Forscherteam unter Leitung des Humangenetikers Marc-Phillip Hitz auf Grundlage von Probenspenden Teilnehmender des Nationalen Registers.

Die Entwicklung der digitalen Technologie hat der Untersuchung des gesamten Erbgutes mittels Genome Sequencing, kurz: GS, zu einem Quantensprung verholfen. Zog sich die Datenerfassung anfangs noch über viele Monate und war sehr kostenaufwändig, spielt sich die Sichtbarmachung des gesamten Genoms heute in Hochgeschwindigkeit ab. Damit ist es inzwischen möglich geworden, bei einer Vielzahl von Gewebe- und Blutproben „Schreibfehler“ im Erbgut zu ermitteln, die für Verwirrung in der Zellkommunikation sorgen und damit etwa zu schweren angeborenen Herzfehlbildungen führen können.

Für Fortschritte in Diagnostik und Therapie bei schweren Herzfehlern könnte der klinische Einsatz des GS daher eine bahnbrechende Bedeutung haben. Das untersucht nun erstmals ein Forscherteam um den Humangenetiker Marc-Phillip Hitz, Direktor des Universitätsinstituts für medizinische Genetik am Klinikum der Universitätsmedizin Oldenburg. Die Forschenden vergleichen dabei eine Vielzahl von Exom-Datensätzen von Menschen mit angeborenen Herzfehlern mit den Ergebnissen aus einer Genom-Sequenzierung. Die breit angelegte Studie kann dazu auf die Gewebe- und Blutproben von rund 1.000 Teilnehmenden des Nationalen Registers zugreifen. „Die in Jahren systematisch aufgebaute Struktur des Nationalen Registers mit eigener Biobank im Forschungsverbund des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler schafft ideale Voraussetzungen dafür“, sagt Studienleiter Marc-Phillip Hitz.

Den Ursachen schwerer angeborener Herzfehler auf der Spur

Schon 2016 gelang dem Forscherteam um Marc-Phillip Hitz ein Durchbruch in der Erforschung schwerer angeborener Herzfehler. Anhand von Exom-Sequenzierungen entdeckten die Forschenden drei neue Genmutationen, die an der Bildung schwerer syndromaler Herzfehler beteiligt sind. Zugleich fanden sie heraus, dass nicht syndromale Herzfehler häufiger vererbt sind als bislang angenommen. „Mit der Exom-Sequenzierung allein lassen sich solche Genmutationen jedoch nicht einzelnen Herzfehlern zuordnen. Wir finden zwar die Nadeln im Heuhaufen, aber nicht die von ihnen durchlöcherten Strohhalme. Für gezielte Maßnahmen der Diagnostik, Therapie und Beratung ist die eindeutige Zuordnung die entscheidende Voraussetzung. Dafür müssen wir globaler und tiefer zugleich nachforschen“, erklärt Hitz.

Ganzheitlicher Forschungsansatz

Diese Zuordnung wollen die Forschenden nun durch einen Vergleich der Daten aus der Exom-Sequenzierung mit Daten aus der Genomanalyse erreichen. Dabei unterziehen sie die Herzwegewebeproben auch einer Transkriptomanalyse, bei der sich einzelne von der DNA in RNA

umgeschriebenen Gene exakt in der Zelle und im Gewebe lokalisieren lassen. Bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen die Exom- und Genom-Sequenzierung noch keine schlüssigen Ergebnisse erbringt, gehen die Forschenden noch einen Schritt weiter. Anhand von Proben von Blutserum und Blutplasma aus der entsprechenden Kohorte identifizieren die Forschenden auch neuartige Biomarker. Mit diesem ganzheitlichen Ansatz kann es gelingen, bisher unbekannte Gen-Varianten zu ermitteln und deren Auswirkungen auf die Vorgänge in der Zelle, die Gen-Transkription, das Zusammenspiel der Proteine und die Abbau- und Stoffwechselprozesse, zu bewerten. Damit ließen sich weitere Gene, Proteine und Metaboliten, Zwischenprodukte im Stoffwechselvorgang einer Zelle, bestimmen, die an der Entstehung angeborener Herzfehler beteiligt sind, so die Hoffnung des Forscherteams.

Schwere angeborene Herzfehler besser therapieren

Über bisherige Erkenntnisse aus der molekulargenetischen Grundlagenforschung hinaus versprechen sich die Forschenden davon mittelfristig eine Verbesserung der Diagnostik und Beratung auch bei schweren syndromalen Herzfehlern. Langfristig könnten damit die Voraussetzungen für die Verbesserung der Therapie bis hin zu neuen Heilungsmöglichkeiten geschaffen werden. „Wir sind bereits auf einem guten Weg der Translation, sprich der Übertragung unserer Forschungsergebnisse in die klinische Praxis“, sagt Marc-Phillip Hitz. Schon jetzt dienen Erkenntnisse aus der Forschung am Kompetenznetz Angeborene Herzfehler als Frühwarnsystem etwa bei erblich bedingten Herzfehlern. „Durch die humangenetische Beratung können wir in solchen Fällen präventiv eingreifen und potenzielle Patientinnen und Patienten ohne Symptome schneller vorwarnen und behandeln“, so der Humangenetiker. Ließen sich durch den Erkenntnisgewinn in naher Zukunft auch schwere angeborene Herzfehler besser therapieren, wäre das in der Tat bahnbrechend.

Die Studie wird unterstützt von Illumina.