

New approaches in CFTR diagnostics – How NGS and transcriptome-analysis can enhance diagnostic yield and enable access to targeted therapy (2301)

Projektleiter:	Simone Ahting, PD Dr. Julia Hentschel, Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik,
Beteiligte Wissenschaftler:	Simone Ahting
Laufzeit:	24 Monate (Start November 2023)
Fördervolumen:	27.305,00 €

Hintergrund:

Damit Menschen mit Cystischer Fibrose (CF) moderne CFTR-Modulatortherapien erhalten können, muss bekannt sein, welche genaue genetische Veränderung im *CFTR*-Gen vorliegt. Viele Veränderungen sind jedoch mit üblichen Untersuchungen schwer zu beurteilen, vor allem wenn sie in Bereichen liegen, die nicht direkt für das Eiweiß kodieren. Dadurch bleiben manche Betroffene ohne klare Diagnose – und manchmal auch ohne Zugang zu wirksamen Medikamenten.

Ziele:

In diesem Projekt wollten wir herausfinden, ob sich solche unklaren genetischen Veränderungen besser beurteilen lassen, wenn man nicht nur die DNA, sondern die direkte molekulare Auswirkung auf die CFTR-RNA untersucht. Die RNA zeigt, wie das Gen tatsächlich in der Zelle verarbeitet wird. Wir wollten testen, ob eine neue Sequenziermethode (Nanopore-Sequenzierung) geeignet ist, fehlerhafte Verarbeitung der RNA sichtbar zu machen und dadurch zu klären, ob eine Veränderung krankheitsrelevant ist oder nicht.

Ergebnis:

Wir konnten beispielhaft an Patientinnen und Patienten erstmals zeigen, ob eine bestimmte genetische Veränderung zu einer fehlerhaften CFTR-RNA führt. In den meisten Fällen bestätigte sich, dass unklare Varianten tatsächlich eine gestörte Verarbeitung des Gens verursachen und somit krankheitsrelevant sind. Dadurch konnte für diese Personen präziser beurteilt werden, ob eine CFTR-Modulatortherapie sinnvoll ist.

In einigen Fällen zeigte die Untersuchung jedoch auch, dass keine Funktionsstörung vorliegt. Das bedeutet, dass Betroffene nicht unnötig als CF-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:

Die Ergebnisse sind für die CF-Therapie direkt relevant: Sie helfen, Diagnosen zu präzisieren und Therapieentscheidungen besser zu treffen. Damit können künftig mehr Patientinnen und Patienten von wirksamen Modulatortherapien profitieren, während gleichzeitig Fehldiagnosen vermieden werden. Als nächste Schritte wollen wir die Methode weiter verfeinern, standardisieren und in größeren Patientengruppen testen. Langfristig soll diese RNA-Analyse ein regulärer Bestandteil der CF-Diagnostik werden – mit dem Ziel, dass jede betroffene Person die für sie passende und bestmögliche Behandlung erhält.