

Mutationen als Modulatoren der CF Heterogenität

Beteiligte Wissenschaftler:	Dr. Robert Rauscher, Giovana Bavia Bampi, Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Hamburg; Prof. Dr. Manfred Ballmann, Kinder- und Jugendmedizin der Universität Rostock; Prof. Dr. Zoya Ignatova, Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Hamburg
Projektnummer:	1603
Laufzeit:	24 Monate; 1.7.2016 - 30.6.2018 (kostenneutral verlängert 31.12.2018)
Beantragte Kosten:	74.590 €

Ziele:

Cystische Fibrose (CF)-Patienten mit dem gleichen Genotyp zeigen oft heterogene Krankheitsverläufe. Diese sind mit unterschiedlichen sozialen, psychologischen und Umweltfaktoren bisher nur bedingt zu erklären. Ein bedeutender Einfluss auf den Krankheitsverlauf wird dem bisher noch unzureichend aufgeklärten genetischen Interaktionen, dem genetischen Puffer, zugeschrieben. Unsere Untersuchungen zeigen, dass Genvariationen (gen. Synonyme Variationen und Polymorphismen), mit welchen das CFTR Gen übersät ist, die CFTR Biogenese und Kanalfunktion positiv epistatisch beeinflussen und dadurch stark die Antwort auf CFTR-Modulatoren (z.B. Kalydeco®, Orkambi®) modulieren können. Systematische Untersuchungen mit verschiedenen CF-Mutationen können so molekulare Erklärungen für die Heterogenität der CF-Krankheit und die Wirksamkeit bzw. Nichtwirksamkeit der CFTR-Modulatoren bei unterschiedlichen CF-Mutationen erklären. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine vollständige Kartierung der genetischen Variationen im CFTR-Gen nicht nur zu einem großen Anteil die Heterogenität der Krankheitsverläufe erklären könnte, sondern auch zu einem wesentlichen Teil für eine Optimierung der Personalisierung der Therapie benutzt werden kann.

Ergebnisse:

Innerhalb des Projektes wurden folgende Ergebnisse erzielt: 1. In Individuen mit identischer CF-Mutation wurden unterschiedliche mRNA Expressionen gemessen, die bis zu einer Größenordnung variieren. 2. Synonyme Polymorphismen oder Variationen (sSNPs/sSNVs) beeinflussen indirekt die Haupt-CF-Mutation und modulieren die CFTR-Expression, Kanalfunktion und die Antwort auf klinisch zugelassenen CFTR-Modulatoren. 3. Durch CF-Mutationen verursachte fehlerhafte Faltung des CFTR Proteins verursacht zelluläre Stress-Signale (ER-Stress) und löst Inflammationsprozesse aus. Die Ergebnisse des Projektes belegen nach Einschätzung der Arbeitsgruppe zum ersten Mal, dass zusätzliche individuelle Mutationen zu einem großen Anteil die Heterogenität der Krankheitsverläufe erklären. Das Wissen ist darüber hinaus wichtig und nutzbar zur Optimierung und Personalisierung der CF-Therapie. Die Ergebnisse sind in verschiedenen Publikationen in Fachjournals veröffentlicht worden. Die Bestimmung des mRNA Expressionsniveaus läuft weiter und abschließend werden diese Ergebnisse in einem weiteren Manuskript publiziert werden.