

## Genetische Prädiktoren für schwere CF bei europäischen Zwillingen und Geschwistern (EUCFTSib2020) (2002)

<b>Beteiligte Wissenschaftler:</b>	PD Dr. rer. nat. Frauke Stanke, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Dr. med. Anna-Maria Dittrich, MHH und Dr. med. Lutz Nährlich, JLU Gießen
<b>Laufzeit:</b>	12 Monate; 01. Mai 2020 – 01. Mai 2021
<b>Fördervolumen:</b>	<b>19.890,00 €</b>

### Ziel des Projekts:

#### Einführung

Mukoviszidose verläuft klinisch sehr unterschiedlich und man weiß, dass nicht allein die Mutation im CFTR-Gen oder die Umwelteinflüsse dafür verantwortlich sind. Einen wesentlichen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und die Ausprägung der Symptome haben auch sogenannte modifizierende Gene (Modifier-Gene), deren Aktivität sich auf die Ausprägung der Erkrankung auswirkt. Um den Einfluss von Modifier-Genen bei CF-Patienten zu untersuchen, müssen Umgebungsfaktoren (Wohnsituation, sozioökonomischer Status, Behandlung im CF-Zentrum, etc.) möglichst ausgeschlossen werden, da bekannt ist, dass auch diese auf den Verlauf der CF einen Einfluss haben. Daher stellen Untersuchungen an Geschwister- und insbesondere Zwillingspaaren einen idealen Ansatz dar, da diese genetisch eng verwandt sind und in einer vergleichbaren Umgebungssituation leben. Zeigen Geschwister mit der gleichen CFTR-Mutation deutlich unterschiedliche Krankheitsausprägungen, könnten unterschiedliche Modifier-Gene die Ursache sein. Im Rahmen der Europäischen CF Zwillingen- und Geschwisterstudie (EUCFTSib) wurden 1995/96 Geschwister- und Zwillingspaare mit CF untersucht, um Modifier-Gene zu finden, die den klinischen Verlauf von CF beeinflussen könnten. Dabei wurden bestimmte Gene der Immunabwehr gefunden, die bei Geschwistern unterschiedlich waren. Der Einfluss identifizierter Modifier-Gene auf den langfristigen klinischen Verlauf der Erkrankung ist bislang nicht untersucht. Die Hypothese des Projekts ist, dass Träger von Risikovarianten der Modifier-Gene einen schwereren klinischen Verlauf der CF haben. Die Auswertung der anhand von Registerdaten retrospektiven klinischen Verläufe soll beantworten, ob Patienten, die eine oder mehrere Risiko-Modifier-Gene tragen, früher sterben oder eine Transplantation brauchen als Patienten, die keine Risiko-Modifier-Gene tragen

## **Ziele**

Für Mukoviszidose-Patienten und ihre behandelnden Ärzte kann eine Analyse modifizierender Gene der CF nur dann sinnvoll sein, wenn erstens die vererbten Varianten einen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis haben und zweitens die therapeutischen Möglichkeiten existieren, um einem mutmaßlich vererbten Risiko entgegenzuwirken. Ersteres sollte in diesem Projektvorschlag EUCFTSib202 in einer retrospektiven Studie angegangen werden: Da EUCFTSib in den 1990er Jahren detaillierte klinische Daten und Biomaterialien gesammelt hat, war nun eine Korrelationsanalyse hinsichtlich des Langzeitüberlebens dank der Mukoviszidose-Register möglich. Das Ziel dieses Projekts war es, zu untersuchen, wie hoch der Einfluss von modifizierenden Genen auf den Schweregrad der CF-Erkrankung tatsächlich ist und ob gezielte therapeutische Maßnahmen sinnvoll sein können.

## **Ergebnis:**

Im Projekt EUCFTSib2020 wurde der Einfluss von CF-modifizierenden Genen und Immunglobulinwerten (Vorkommen verschiedener Antikörper/Antikörperspiegel) auf das Überleben von Patienten untersucht. Zur Auswertung der Daten in einer Genotyp-Phänotyp-Analyse hat EUCFTSib2020 Überlebensdaten, die im Rahmen dieses Projektes gewonnen wurden, sowie bereits verfügbare genetische und serologische Daten, die zuvor in EUCFTSib gewonnen wurden, verwendet.

Für die modifizierenden Gene SCNN1B (kodiert für einen Natriumkanal), TNFR1 (Rezeptor mit Rolle in Entzündungsregulation), IL17A/F (Entzündungsfaktor) und SLC26A9 (Chloridionen Transporter) wurde ein Zusammenhang zwischen modifizierenden Genen der CF und dem Überleben der Patienten festgestellt. Darüber hinaus wurde eine deutliche Korrelation zwischen niedrigeren Immunglobulinwerten und dem Patientenüberleben beobachtet: niedrige Werte für IgG, IgA, IgE, IgG1, IgG4 sowie spezifisches IgE und IgG gegen *Aspergillus fumigatus* wurden bei langzeitüberlebenden Menschen mit Mukoviszidose gesehen.

Eine gezielte Behandlung des vererbten Risikos, das durch CF-modifizierende Gene bestimmt wird, die das Entzündungsgeschehen regulieren, sollte zeitnah möglich sein: es stehen Therapeutika zur Verfügung, die spezifisch in Entzündungswege (in einen Zytokin-/ Zytokinrezeptorweg) eingreifen und dadurch vielleicht ein überhöhtes Entzündungsgeschehen normalisieren könnten. Die Ergebnisse des Projekts können aber auch für die Verlaufskontrolle diagnostisch verwertet werden, denn die Messung von Immunglobulinwerten könnte als Biomarker zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs von CF und als Entscheidungshilfe zur Einleitung von therapeutischen Maßnahmen in der Zukunft darstellen.