

# Molekulargenetische Untersuchungen bei Lungenhochdruck (PAH)

**PROJEKTLEITUNG:** ao Univ. Prof. Dr. Judith Löffler-Ragg

Universitätsklinik f. Innere Medizin VI, Innsbruck

**KOOPERATIONSPARTNER:**

1. Univ. Prof. Dr. Zschocke, Doz. Dr. M. Witsch-Baumgartner, Institut f. Humangenetik Innsbruck;
2. OÄ Dr. Regina Mascherbauer, Kardiologie, Linz
3. OÄ Dr. Daniela Baumgartner, Kinderkardiologie Graz

## Hintergrund:

Unter der pulmonalen arteriellen Hypertonie (**PAH**) versteht man verschiedene Formen von Lungenhochdruckerkrankungen. Von PAH spricht man, wenn der mittlere **pulmonal-arterielle Druck (PAP)  $\geq 25\text{mmHg}$**  im Ruhezustand (bestimmt durch Rechtsherzkatheteruntersuchung) und der Gefäßwiderstand (PVR) erhöht sind.

Die PAH kann sporadisch ohne bekannte Ursache (idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie, IPAH) oder familiär auftreten (hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie, HPAH). Des Weiteren kann eine PAH auch sekundär im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen, wie z.B. Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen), HIV-Infektionen oder Lebererkrankungen vorkommen oder auch durch bestimmte Medikamente induziert sein.

Durch den hohen Druck im kleinen Kreislauf kommt es zu Veränderungen durch Umbauprozesse in den Lungengefäßen und damit zur Gefäßverengung und somit zur

Überlastung des rechten Herzens, welche letztendlich zu einem Rechtsherzversagen und zum Tod führen kann.

Auf **genetischer Ebene** konnten bislang bei hereditärer PAH verschiedene Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor II“ (BMPRII) Gen nachgewiesen werden. Diese Mutationen treten bei hereditärer PAH (in 60%) aber auch bei der sporadischen Form der PAH (in 25% der Fälle) auf [1]. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Neumutationen und um hereditäre Fälle, deren familiärer Hintergrund aufgrund einer geringen Penetranz oft unentdeckt bleibt.

Die Liganden für diesen Rezeptor sind Mitglieder der TGF $\beta$ -Familie und sind für Differenzierung, Proliferation und Apoptose vieler Zelltypen wichtig. Activin-like kinase 1 (ALK1)- Mutationen, die bei Patienten mit hereditären hämorrhagischen Teleangiectasien und PAH beschrieben wurden, scheinen auch eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung und Stabilisierung von Blutgefäßen zu spielen. Des Weiteren wurde von einer französischen Arbeitsgruppe publiziert, dass Patienten mit ALK1-Mutationen zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt nicht nur jünger sind als jene Patienten mit BMPRII- oder solchen, bei denen gar keine Mutationen vorlagen, sondern auch über eine deutlich schlechtere Prognose verfügen [2]. Und das trotz initial besserer Hämodynamik und einem vergleichbaren therapeutischen Management. Dies lässt den Schluss zu, dass es bei PAH Patienten mit ALK1-Mutationen offenbar zu einer beschleunigten Krankheitsprogression kommt.

Da Patienten mit einer PAH zumeist nur unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfung und Belastungsdyspnoe zeigen, können 2-3 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome vergehen, bis die Diagnose gestellt wird. Eine frühe Diagnosefindung ist für eine erfolgreiche Therapie sehr wichtig, da ein frühzeitiger Therapiebeginn die Prognose und die Lebensqualität entscheidend verbessert. Eine molekulargenetische Diagnostik stellt dabei eine Ergänzung der gängigen diagnostischen Methoden dar bzw. besteht die Hoffnung, dass sich in Zukunft aus den Ergebnissen der molekulargenetischen Analyse auch Aussagen zur Prognose und dem weiteren Krankheitsverlauf treffen lassen bzw. sich auch Therapieentscheidungen ableiten lassen.

## **Genanalyse**

Das Zentrum Medizinische Genetik an der Medizinischen Universität Innsbruck unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. Johannes Zschocke bietet für klinische und wissenschaftliche Fragestellungen (postnatal, pränatal und tumorgenetisch) die gesamte Bandbreite der molekulargenetischen Labordiagnostik an. Darunter die vollständige Sequenzierung von zahlreichen einzelnen Genen, Panel-Sequenzierung multipler Gene, Exom-Sequenzierung, Deletions-/Duplikationsanalyse, MLPA, Mutations-Screening bei spezifischen Fragestellungen, Fragmentanalyse und Southern Blot Analyse bei Repeatexpansionen, Kopplungsanalysen und

Projekt Innsbruck PAH, Stand 22.12.2015:

Autozygotiekartierung. Mittels **Multi-Gen-Panel-Diagnostik mittels Chip** können bis zu 150 verschiedene Gene bei bis zu 20 Patienten gleichzeitig untersucht werden, was die Methode nicht nur hoch effizient sondern auch kostengünstiger macht.

Interessant für das vorliegende Projekt und die PAH sind in erster Linie **BMPR2 und ALK-1 sowie in weiterer Folge auch ENG, SMAD9, TOPBP1, KCNK3, EIF2AK4 und CAV1**. All diese Mutationen werden im Rahmen der Genanalyse erhoben und können auch noch später für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.

#### **Das vorliegende Projekt verfolgt somit zwei Ziele:**

1. Die Genanalyse konkreter iPAH-Patienten in Hinblick auf die oben genannten, bereits bekannten Gene.
2. Den Aufbau einer Biobank für wissenschaftliche Zwecke.

#### **Finanzierungsplan**

Kosten pro Analyse derzeit:

Paneldiagnostik Schritt 1 (BMPR2, AKL-1, Endoglin, EIF2AK4): 1500€ pro Patient

Paneldiagnostik Schritt 2 (SMAD9, TOPBP1, KCNK3, CAV1): 1500 € pro Patient

Kosten für Exom-Sequenzierung: noch in Planung

#### **Deckung:**

Durch Versicherungsträger (in etwa 1/3. der Kosten) und Industrie Sponsoring (Firma Actelion) ist derzeit die Basis-Analyse für 30 Patienten gedeckt. Weitere Forschungsförderungen werden angesucht.

Projekt Innsbruck PAH, Stand 22.12.2015: