

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE

Leitung: Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Susanne Greber-Platzer, MBA

KLINISCHE ABTEILUNG FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE

Leitung: Univ. Prof.ⁱⁿ Dr. Ina Michel-Behnke

Pädiatrische Kardiologie / Herzambulanz

Univ. Prof. Dr. Ina Michel-Behnke

E-Mail: paed-kardiologie@meduniwien.ac.at

Telefon: 0043 1 40400-31990

Fax: 0043 1 40400-38150

Wissenschaftliches Projekt

Wien am 20.12.2017

Erweiterte Genanalytik und Aufstellung einer Genbank bei Kindern mit pulmonaler Hypertension (PH)

Neben den unterschiedlichen Ursachen einer PAH im Kindesalter stellt die idiopathische Form eine Ausschlussdiagnose dar. Um den genetischen Hintergrund dieser Erkrankung entsprechend zu beleuchten, wurde in der neuesten Klassifikation eine eigene Form, nämlich die hereditäre PAH der IPAH gegenübergestellt (1). Die häufigste und am besten untersuchte Form ist jene die einer Mutation im BMPRII Gen zugrunde liegt. Etwa 70% der hereditären Fälle im Erwachsenenalter sind auf diese Mutation zurückzuführen.

In den letzten Jahren sind allerdings zunehmend andere Genmutationen als Kofaktoren einer PAH identifiziert worden (2). Teilweise betreffen sie ähnlich der BMPRII Mutation auch den TGF β Signalweg (ACVRL1 oder ALK I, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, TBX4). Insgesamt sind derzeit 13 solche Mutationen bekannt. Eine rezent publizierte Metaanalyse konnte insgesamt bei 21 Genen unterschiedliche Mutationen nachweisen die PAH assoziiert waren. Interessanterweise konnten dabei teilweise unterschiedliche Genmutationen auch speziellen Krankheitsverläufen zugeordnet werden. So ist beispielweise eine TBX4 Mutation mit einer kindlichen PAH assoziiert (3).

Aus aktueller Sicht ist davon auszugehen, dass noch viele Patienten mit der Diagnose einer IPAH in Wirklichkeit eine bisher noch nicht diagnostizierte Genmutation aufweisen.

Nachdem die Erkrankung derzeit nur symptomatisch behandelbar ist und in der Regel durch ihren fortschreitenden Charakter einen schweren Verlauf aufweist sind eine Früherkennung und eine exakte Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung für das Management unserer Patienten. Dazu gehört auch eine erweiterte genetische Analyse um in Zukunft vielleicht auch Krankheitsverläufe besser einschätzen und individualisiertere Therapien vornehmen zu können.

Die PAH Gendiagnostik ist im klinischen Alltag aufwändig und mit hohen Kosten verbunden, sodass sie nicht immer in erweiterter Form durchgeführt wird.

Ziel unseres wissenschaftlichen Projektes ist es daher, für unsere Patienten eine Genbank aufzustellen und anhand neuer genetischer Untersuchungsmethoden, nämlich dem „next generation sequencing“ eine erweiterte Genanalyse durchzuführen um bekannte aber auch seltene und bisher unbekannt Mutationen zu erfassen. In Zeiten der zunehmenden

individualisierten Medizin wäre ein solcher Ansatz speziell bei so seltenen Erkrankungen wie der PAH ein grundlegender Fortschritt.

Um dieses Projekt realisieren zu können, ersuchen wir um finanzielle Unterstützung in der Höhe von 15 000 Euro. Die finanziellen Mittel werden für eine „study nurse“ sowie für die Durchführung der genetischen Analysen verwendet.

Wir bedanken uns für Ihre bisherige Unterstützung und hoffen auf positive Rückmeldung für unser Ansuchen.

Univ.Prof Dr. Ina Michel-Behnke

Dr. Sulama Albinni

Literatur:

- 1.) Galiè N1, Humbert M1, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V2, Vaz Carneiro A2, Achenbach S2, Agewall S2, Allanore Y2, Asteggiano R2, Paolo Badano L2, Albert Barberà J2, Bouvaist H2, Bueno H2, Byrne RA2, Carerj S2, Castro G2, Erol Ç2, Falk V2, Funck-Brentano C2, Gorenflo M2, Granton J2, Iung B2, Kiely DG2, Kirchhof P2, Kjellstrom B2, Landmesser U2, Lekakis J2, Lionis C2, Lip GY2, Orfanos SE2, Park MH2, Piepoli MF2, Ponikowski P2, Revel MP2, Rigau D2, Rosenkranz S2, Völler H2, Luis Zamorano J2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
- 2.) Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thébaud B, Fineman JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24;132(21):2037-99.

- 3.) Garcia-Rivas G, Jerjes-Sánchez C, Rodriguez D, Garcia-Pelaez J, Trevino V. A systematic review of genetic mutations in pulmonary arterial hypertension. BMC Medical Genetics. 2017;18:82.