# "Der Lungenkinder Forschungsverein fördert Forschungsprojekt der MedUni Wien"

#### Projektbeschreibung

Die Ursachen der pulmonalen Hypertension (PH) können bis heute nicht umfassend erklärt werden. Der Lungenkinder Forschungsverein der PH Austria – Initiative Lungenhochdruck unterstützt Projekte, welche diese seltene, aber schwerwiegende und unbehandelt zum Tod führende Krankheit erforschen und mithelfen, in Zukunft erfolgreiche Therapien zu finden. Aktuell trägt der Forschungsverein mit einer Finanzspritze zur Schaffung einer Genbank bei Kindern mit PH sowie den dafür nötigen aufwändigen erweiterten Genanalysen bei.

#### Neue Entwicklungen in der Forschung

Derzeit werden Diagnosen der idiopathischen, keine Ursache kennende Form der Erkrankung im Ausschlussverfahren gestellt, wodurch viel Zeit verstreicht, bis mit der Behandlung begonnen werden kann. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose vergehen im Durchschnitt zwei Jahre. Es gibt auch hereditäre, also genetisch vererbbare Formen, die auf Genmutationen zurückzuführen sind und bisher vor allem bei einer Erkrankung im Erwachsenenalter festgestellt wurden. Neueste Entwicklungen deuten aber darauf hin, dass wesentlich mehr Genmutationen als bisher angenommen für die Erkrankung verantwortlich sind.

### Schnellere Diagnose und bessere Therapiemöglichkeiten

Seit 2017 arbeitet eine Gruppe von Medizinerinnen und Medizinern der Kinderklinik der MedUni Wien an dem Projekt "Erweiterte Genanalytik und Aufstellung einer Genbank bei Kindern mit pulmonaler Hypertension (PH)". Ziel des Projektes ist es, eine Genbank für die Patienten aufzustellen und anhand neuer genetischer Untersuchungsmethoden eine erweiterte Genanalyse durchzuführen. Damit sollen bekannte, aber auch seltene und bisher unbekannte Mutationen erfasst und somit Krankheitsverläufe besser einschätzbar werden sowie eine Möglichkeit für individualisierte Therapien geschaffen werden.

#### Fortführung des Projekts gesichert

Allerdings ist Gendiagnostik im klinischen Alltag aufwändig und mit hohen Kosten verbunden. Im Rahmen des Projekts wurde bei den an der Studie teilnehmenden kleinen Patientinnen und Patienten mit dem "next generation sequencing" eine neue Untersuchungsmethode für eine erweiterte Genanalyse angewendet, die sehr komplex und äußerst zeitaufwändig ist. Mit einem Beitrag von 10.000 Euro garantiert der Lungenkinder Forschungsverein die Fortführung dieser wichtigen Forschungsarbeit, so kann unter anderem die Durchführung der genetischen Analyse sichergestellt werden.



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- Zwischenbericht

Wien am 19.12.2019

# 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 BMPR II Mutation auch den TGF ß Signalweg (ACVRL1oder ALK I, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, TBX4). Insgesamt sind derzeit 13 solche Mutationen bekannt. Eine rezent publizierte Metanalyse 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 bespielweise eine TBX4 Mutation mit einer kindlichen PAH assoziiert (3).

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

## Zwischenanalyse:

Im Rahmen unseres aktuellen Projekts wurde bei unseren Patienten eine neue Untersuchungsmethode, nämlich das "next generation sequencing" für eine erweiterte Genanalyse angewendet. Diese Methode ist sehr komplex und äußerst zeitaufwändig. Die Blutentnahmen für Genanalysen erfolgten an unserer Abteilung nach entsprechender Aufklärung und Einverständnis. Die Analysen wurden im Institut für medizinische Genetik der MUW durchgeführt.

Von unseren Patienten mit pulmonalvaskulärer Erkrankung weisen 7 eine idiopathische Form der PAH auf, bei 2 Kindern besteht eine PVOD. Die Genanalyse wurde zunächst in diesen beiden Patientengruppen implementiert.

Es konnte eine Mutation des BMPR Gens (c.2695>T) nachgewiesen werden. Außerdem konnte eine bisher nicht bekannte Mutation am RTEL1 Gen gefunden werden. Diese steht u.a in Zusammenhang mit bone marrow failure. Die Bedeutung dieser Genmutation ist bisher noch unklar. Eine erweiterte Diagnostik der Familienangehörigen wurde eingeleitet. Von den Patienten mit PVOD konnte bisher keine der bekannten Mutationen gefunden werden. Bei den übrigen Patienten lagen in 2 Fällen keine genetischen Auffälligkeiten vor, bei 3 Patienten sind die erweiterten Analysen noch nicht fertiggestellt, da diese Untersuchungen bis zu 8 Monaten Zeit in Anspruch nehmen.

Die Möglichkeit dieser Genanalysen stellt in der Betreuung dieser seltenen Patientengruppe einen grundlegenden Fortschritt dar, da die Ergebnisse bei bekannten Mutationen in der Risikoevaluation unterstützen können und eventuell auch das Management beeinflussen. Beispielsweise erhalten beide Patienten mit den oben angeführten Mutationen bereits eine triple Therapie inklusive systemischer Prostazykline. Andererseits ermöglicht das genetische Screening von Patientenangehörigen mit nachgewiesenen Mutation eine frühe Erkennung.

Abgesehen von den idiopathischen PAH Formen sollen im Rahmen unseres Projekts auch Genanalysen der assoziierten PAH Formen erfolgen.

Um dieses Projekt weiter realisieren zu können, ersuchen wir um weitere finanzielle Unterstützung. Die finanziellen Mittel werden für eine "study nurse" sowie für die Durchführung der genetischen Analysen verwendet.

Wir bedanken uns für die bisherige Unterstützung und hoffen auf eine positive Rückmeldung.

Univ.Prof Dr. Ina Michel-Be



Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheitkunde Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Leitung: Univ. Prof. Dr. I. Michel-Behnke Währinger Gürtel 18-20

Dr. Şulaima 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, lung 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