



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Cystische Fibrose (Mukoviszidose) infolge von Mutationen im CFTR-Gen**

Die cystische Fibrose ist mit einer Inzidenz von rund 1:2000 bis 1:2500 Neugeborenen eine häufige, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung der europäischen Bevölkerung, die mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einhergeht und sich überwiegend bereits im Kindesalter manifestiert. Die Heterozygotenfrequenz europäischer Populationen beträgt etwa 1:25. In Afrika und Asien tritt die CF mit einer Frequenz von ungefähr 1:17.000 bzw. 1:90.000 Geburten dagegen deutlich seltener auf. Die betroffenen homozygoten oder zusammengesetzt heterozygoten Patienten sind besonders durch eine chronische Infektion der Atemwege mit pathogenen Keimen wie z. B. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* gefährdet. In der Folge kommt es zu einer kombinierten Ventilationsstörung, einer respiratorischen Insuffizienz und der Ausbildung von Bronchiektasen. Weitere typische Symptome sind eine exokrine und im späteren Verlauf auch eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit Diabetes mellitus, ein Maldigestions- und Malabsorptionssyndrom mit Durchfällen und Gedeihstörung sowie als Frühsymptom bei Neugeborenen ein Mekonium-Ileus. Seltener wird eine biliäre Zirrhose beobachtet. Komplikationen der Erkrankung sind Infektexazerbationen, ein Pneumothorax und ein Ileus. Durch die Charakterisierung des CFTR-Gens auf Chromosom 7 im Jahre 1989 wurde eine molekulargenetische Diagnostik der zugrundeliegenden Defekte möglich. Bis heute sind über 1500 Mutationen bekannt, die zu dem Fehlen oder einer veränderten Struktur des von diesem Gen kodierten signalgesteuerten Chloridkanals niedriger Leitfähigkeit in der apikalen Zellmembran der Epithelzellen der Schweißdrüsen, der Atemwege, des Pankreas und des Verdauungstraktes führen. Dadurch wird die Wasser- und Salzzusammensetzung des Schweißes und anderer Körpersekrete gestört und es entsteht der für diese Erkrankung typische, dehydrierte und abnorm zähe Schleim. Die prädominante Mutation im CFTR-Gen ist eine 3-Basenpaar-Deletion in Exon 10, die weltweit auf 68 % aller Chromosomen von CF-Patienten gefunden wird und zu einem Verlust der Aminosäure 508 (Phenylalanin) führt (d<sub>el</sub>F508 oder p.Phe508del). Andere in Deutschland häufige Mutationen sind p.Arg347Pro, p.Gly542X, p.Gly551Asp, p.Arg553X und p.Asn1303Lys sowie eine die Exons 2 und 3 betreffende Deletion (CFTRdele2,3(21kb)) mit einer Frequenz zwischen etwa 0,5 und 3,5 %. Der Phänotyp wird einerseits von dem Schweregrad der Mutation(en) und andererseits von der Empfindlichkeit des Organs gegenüber Veränderungen der Sekretzusammensetzung bestimmt. Die Bauchspeicheldrüse, die Samenleiter und die Bronchialäste sind offensichtlich besonders sensibel. So lassen sich bei Patienten mit einer akuten rekurrenden oder chronischen Pankreatitis, einer zur Azoospermie führenden kongenitalen Abwesenheit der Vasa deferentia (CBAVD) und disseminierten Bronchiektasen gehäuft Mutationen im CFTR-Gen nachweisen, die mit einem partiellen Verlust der Proteinfunktion einhergehen und nicht zu dem Vollbild einer CF führen. Typisch ist z. B. die Kombination einer klassischen CF-Mutation auf einem Chromosom mit einem leichten Defekt (z. B. dem 5T-Allel) auf dem anderen Chromosom, aber auch die Kombination zweier milderer Defekte.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** DNA wird aus einer EDTA-Blutprobe des Patienten isoliert. Anschließend wird zunächst die p.Phe508del-/d<sub>el</sub>F508-Mutation nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Ist der Patient heterozygot oder dieser Defekt nicht vorhanden, so werden in einem zweiten Schritt 49 weitere, in der europäischen Bevölkerung häufige Mutationen untersucht. Dadurch können theoretisch mindestens 80-90 % aller Merkmalsträger detektiert werden. Zusätzlich wird die Länge des T-Trakts in Intron 8 (nach neuer Nummerierung Intron 9) des CFTR-Gens bestimmt, da das 5T-Allel individual- und gewebsspezifisch bei 63-94 % der Transkripte zu einem Exon 9 (jetzt Exon 10)-Verlust und damit zu einer deutlich verminderten CFTR-Expression führt. Lässt sich durch diese Analysen nur eine oder aber keine Mutation nachweisen und besteht trotzdem der hochgradige klinische Verdacht auf eine CF, so kann anschließend nach telefonischer Rücksprache auch eine Komplettssequenzierung aller 27 Exons des CFTR-Gens (falls notwendig in Kombination mit einer Deletions-/Duplikationsanalyse) durchgeführt werden.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen