



Ein zweiter Riesensprung für die Menschheit: 30 Jahre seit der Entdeckung des Mukoviszidose-Gens

Am 20. Juli 2019 haben wir den fünfzigsten Jahrestag der ersten Mondlandung durch Apollo 11 und ihre Mannschaft begangen. Vor 30 Jahren, am 8. September 1989, hat die medizinische Genetik in der Zeitschrift *Science* mit der Entdeckung des für die Mukoviszidose (oder CF) verantwortlichen Gens *CFTR* ihre Mondlandung erlebt. Nach jahrzehntelangen technischen und intellektuellen Herausforderungen war dies ein Durchbruch in der Genetik und der Medizin.

Die Mukoviszidose wurde unter ihrem ursprünglichen Namen cystische Fibrose des Pankreas 1938 von Dorothy Andersen als klinisches Bild beschrieben¹ und schnell als die häufigste tödliche Erbkrankheit bei weissen Kindern bekannt. In der Schweiz beträgt die Inzidenz etwa 1 von 2350 Kindern, und 1 von 23 Personen ist gesunder Träger einer Mutation.

Obwohl die Anzeichen und Symptome genau bekannt waren (Pankreasfibrose, intestinale Malabsorption, rezidivierende und potenziell tödliche Infektionen der Lunge, salziger Schweiß), ergaben sich die ersten Hinweise auf die grundlegende Pathophysiologie erst 1982 mit der Entdeckung einer reduzierten Durchlässigkeit der epithelialen Barriere für Chlor^{2,3}. Schliesslich griff die medizinische Forschung das alte Sprichwort auf: *«Kinder, die einen salzigen Geschmack hinterlassen, wenn man sie küsst, werden nicht älter als ein Jahr»*.

Der Wettlauf um das Gen begann; aber wie sollte man es finden? In den 1980er Jahren war das menschliche Genom kaum erforscht und kein für eine Krankheit beim Menschen verantwortliches Gen war jemals ohne die Hilfe einer bereits bekannten Proteinsequenz oder ein anderes Indiz für die mögliche Position des Gens im Genom entdeckt worden.

Zahlreiche Forscher untersuchten von Mukoviszidose betroffene Familien in der Hoffnung, eine Markierung im Genom für das Gen zu finden. Erster Schritt im Jahr 1985: Lap Chi Tsui⁴ entdeckte einen Genmarker auf dem Chromosom 7, der in Verbindung mit der Krankheit zwischen Individuen und über Generationen hinweg übertragen wurde. Das Gen wurde mit einer Präzision von etwa 30'000'000 Basenpaaren lokalisiert!

Die Jagd gewinnt an Tempo. Die Gruppe um Williamson in London wandte die konventionelle Technik und «lief» entlang des Chromosoms. Sie ging von dem verbundenen Marker aus und suchte Schritt für Schritt eine Sequenz, die «das Gen» sein konnte. Auf der anderen Seite des Atlantik vereinten zwei Gruppen ihre Kräfte und investierten in eine innovative Technik, das «Chromosomenspringen», mit dem sich grosse Distanzen zwischen zwei genetischen Markern viel schneller zurücklegen liessen als mit dem «Laufen». Die Gruppe um Francis Collins (der später das Humangenomprojekt leitete und Direktor des NIH wurde) sprang von Position zu Position, und die Gruppe um Tsui in Toronto suchte Gene im Umfeld der Landepunkte.

Zu dieser Zeit arbeiteten wir in der Schweiz mehr in Labors der medizinischen Genetik und führten bereits Familienanalysen durch, insbesondere um Personen zu identifizieren, die Risikoträger mit betroffenen Kindern waren, und um Pränataldiagnostik durchzuführen. Da das Gen selbst jedoch noch nicht entdeckt war, waren unsere Analysen mühsam, manchmal weniger als 100%ig genau und nur für einige Familien verfügbar.

Bereits im Frühjahr 1989 stieg die Aufregung unter den Genforschern; im August wussten wir, dass das Gen gefunden worden war, aber wann es veröffentlicht werden würde, war absolut geheim. Schliesslich hörten wir: Das Gen wird am 8. September in der Zeitschrift *Science* veröffentlicht werden! Die nächste Herausforderung: Wie war die Zeitschrift zu bekommen? Im Jahr 1989 ohne Internet mussten wir darauf warten, dass die Zeitschrift auf Papier mit der Post eintraf – eine unvorstellbare Wartezeit. Jokerlösung: Wir riefen Freunde in den USA an: «Bitte faxe mir die Sequenz». Schliesslich trafen die Sequenz und die Artikel ein – in den nächsten Wochen wurden in der Schweiz wie anderswo auf der Welt die *Primer* bestellt und wir begannen, unsere Familien mit der berühmten direkten und präzisen PCR-Technik (die selbst weniger als 4 Jahre zuvor erfunden wurde) erneut zu analysieren.

Science, 8. September 1989. Der Chromosomensprung war gelungen, und die Gruppe aus Toronto veröffentlichte drei Artikel⁵ über das «Mukoviszidose-Gen». Warum so neu, so wichtig? Es handelte sich ganz einfach um das erste Gen einer Krankheit beim Menschen, das rein durch Genomtechniken entdeckt wurde und den Weg für 20 Jahre Entdeckungen in der medizinischen Genetik ebnete.

Und das Gen selbst? Seine Sequenz und Struktur entsprachen genau der vermuteten Funktion eines Transmembran-Ionenkanals und es wurde *CFTR* für *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* genannt. Die wichtigste Entdeckung, die bereits im Mai 1989 Tsui und Collins überzeugt hatte,

war die Präsenz einer Deletion von drei DNA-Basen auf den beiden Kopien des Gens bei zahlreichen Patienten, durch die eine von 1480 Aminosäuren des Proteins fehlte; die nicht erkrankten Personen hatten niemals die beiden betroffenen Kopien. Es handelte sich um die Mutation F508del, von der man heute weiss, dass sie die häufigste Ursache der Erkrankung ist.

Die Entdeckung des Gens *CFTR* hatte die sofortige Wirkung, dass Familienanalysen und die Diagnostik schneller und zuverlässiger durchgeführt werden konnten; sie hat ausserdem Möglichkeiten in mehreren Richtungen eröffnet und sogar neue Forschungsbereiche begründet, wie der Genetiker Peter Goodfellow 1989 sofort vorausgesagt hat:

«The implications of this research are profound: there will be large spin offs in basic biology, especially in cell physiology, but the largest impact will be medical.»

Es werden viele immense Vorteile erzielt und neue Forschungsbereiche geschaffen, die sich mit der Funktion des Proteins, der Aktivität der epithelialen Kanäle, ihrer Regulierung und ihrer Pharmakologie befassen. Im Anfang besteht grosse Hoffnung, in einem neuen Wettlauf eine Gentherapie für die Mukoviszidose zu entwickeln. Was wäre einfacher und eleganter, als bei einer Person, die wegen eines fehlenden funktionellen Proteins krank ist, wieder ein funktionelles Gen einzusetzen, um die Aktivität wiederherzustellen?

Bedauerlicherweise war die Herausforderung viel grösser als gedacht, und 30 Jahre später bleibt die Gentherapie noch immer eine Hoffnung, die vielleicht niemals verwirklicht werden wird. Die Zeit hat Goodfellow Recht gegeben, wenn auch etwas später als geplant: Mit der jüngsten Entwicklung der gezielten Pharmakotherapie stehen Medikamente zur Verfügung, die die Aktivität des CFTR-Proteins bei bestimmten Patienten modulieren und erhöhen. Dank der Entdeckung des Gens vor 30 Jahren entstehen die ersten wirksamen Behandlungen. Aber das wird eine andere Geschichte sein...

- 1 Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344-399.
 - 2 Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1981; 305:1489-1495.
 - 3 Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301:421-422.
 - 4 Tsui L, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230:1054-1057.
 - 5 Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-S, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059-1065.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-S, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
- Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1080.