

# Wissenschaftliche Grundlage für ein genetisches Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie (SMA)

Hohenfellner K<sup>a</sup>, Bergmann C<sup>b</sup>, Fleige T<sup>c</sup>, Janzen N<sup>d,e</sup>, Burggraf S<sup>c</sup>, Olgemöller B<sup>f</sup>, Gahl WA<sup>g</sup>, Czibere L<sup>c</sup>, Froschauer S<sup>h</sup>,  
Röschinger W<sup>c</sup>, Vill K<sup>i</sup>, Harms E<sup>j</sup>, Nennstiel U<sup>k</sup>

<sup>a</sup> RoMed Kliniken, Rosenheim, <sup>b</sup> Innere Medizin Universität, Freiburg <sup>c</sup> Labor Becker & Kollegen, München, <sup>d</sup> Screening-Labor Hannover, <sup>e</sup> Institut für Klinische Chemie Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, <sup>f</sup> Ehemals Labor Becker, Olgemöller & Kollegen, München, <sup>h</sup> Cystinose Stiftung, München, <sup>i</sup> Dr. v. Haunersches Kinderspital, Abt. für pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, LMU – Universität München, <sup>j</sup> Ehemals Universität Münster, Kinderklinik <sup>k</sup> Screening Zentrum Bayern, Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim

## Hintergrund

Die infantile nephropathische Cystinose ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Multiorganerkrankung. Erstes und schwer betroffenes Organ ist die Niere. Klinisch fallen die Patienten im Alter von 12 bis 24 Monaten mit einer schweren Gedeihstörung auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht bereits eine irreversible Schädigung der Nieren, die letztendlich zum Nierenversagen führt. Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Therapiebeginns und dem Erhalt der Nierenfunktion. Mit den bisher etablierten laborchemischen Methoden des regulären Neugeborenen-Screenings kann diese Erkrankung nicht identifiziert werden.

Mit diesem Projekt sollte die wissenschaftliche Grundlage für ein genetisches Neugeborenen-Screening auf Cystinose geschaffen werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (Prävalenz 1:100.000 bis 1:200.000) wurde das Screening um die Spinale Muskelatrophie (SMA) (Prävalenz 1:7.000 Lebendgeborene) als Kontrollgruppe erweitert. Beide Erkrankungen erfüllen die Kriterien nach Wilson und Jungner als Voraussetzungen für ein Neugeborenen-Screening.

## Methode

Das Pilotprojekt wurde im Rahmen des regulären Neugeborenen-Screenings mit einer eigenen Information und Einverständniserklärung der Eltern durchgeführt.

- Die molekularbiologischen Untersuchungen erfolgten im Labor Becker & Kollegen in München mit einem Probenvolumen von 600 bis 1.000 Proben/Tag.
- Die DNA wurde aus einem Stanzling derselben Trockenblutkarte des etablierten Neugeborenen-Screenings extrahiert.
- Für Cystinose wurde eine Two-Tier Strategie gewählt:
  - Im ersten Schritt wurde eine Multiplex-PCR auf die drei in Deutschland am häufigsten vorkommenden Mutationen des *CTNS*-Gens (57kb-Deletion, 357delGACT, 1261insG) durchgeführt.
  - Im Fall einer Heterozygotie für eine dieser Mutationen schloss sich ein Next Generation Sequencing (NGS) auf 101 bekannte Mutationen des *CTNS*-Gens an. Mit diesem Vorgehen wurde eine Sensivität von 98.5% berechnet.
- Für SMA wurde eine PCR auf eine homozygote Deletion des Exon 7 im *SMN1*-Gen durchgeführt.
- Die Eltern wurden entsprechend den Vorgaben des regulären Neugeborenen-Screenings umgehend über einen auffälligen Befund informiert und an ein Zentrum verwiesen.

## Ergebnisse

**Cystinose Screening:** 15.01.2018 - 31.08.2019 n = 304.144 Neugeborene  
n = 2 homozygote 57-kb-Mutation  
n = 1 homozygote 57-kb-Mutation\*

\* Eltern haben initial Cystinose-Screening abgelehnt. Im Alter von 7 Monaten schwere Elektrolytentgleisung und Wiederholung des gesamten Screenings einschließlich Cystinose-Screening.

Nach Diagnosestellung und Konfirmationsdiagnostik erfolgte bei diesen Patienten die Therapieeinleitung mit Cysteamin (Prävalenz 1 zu 100.000).

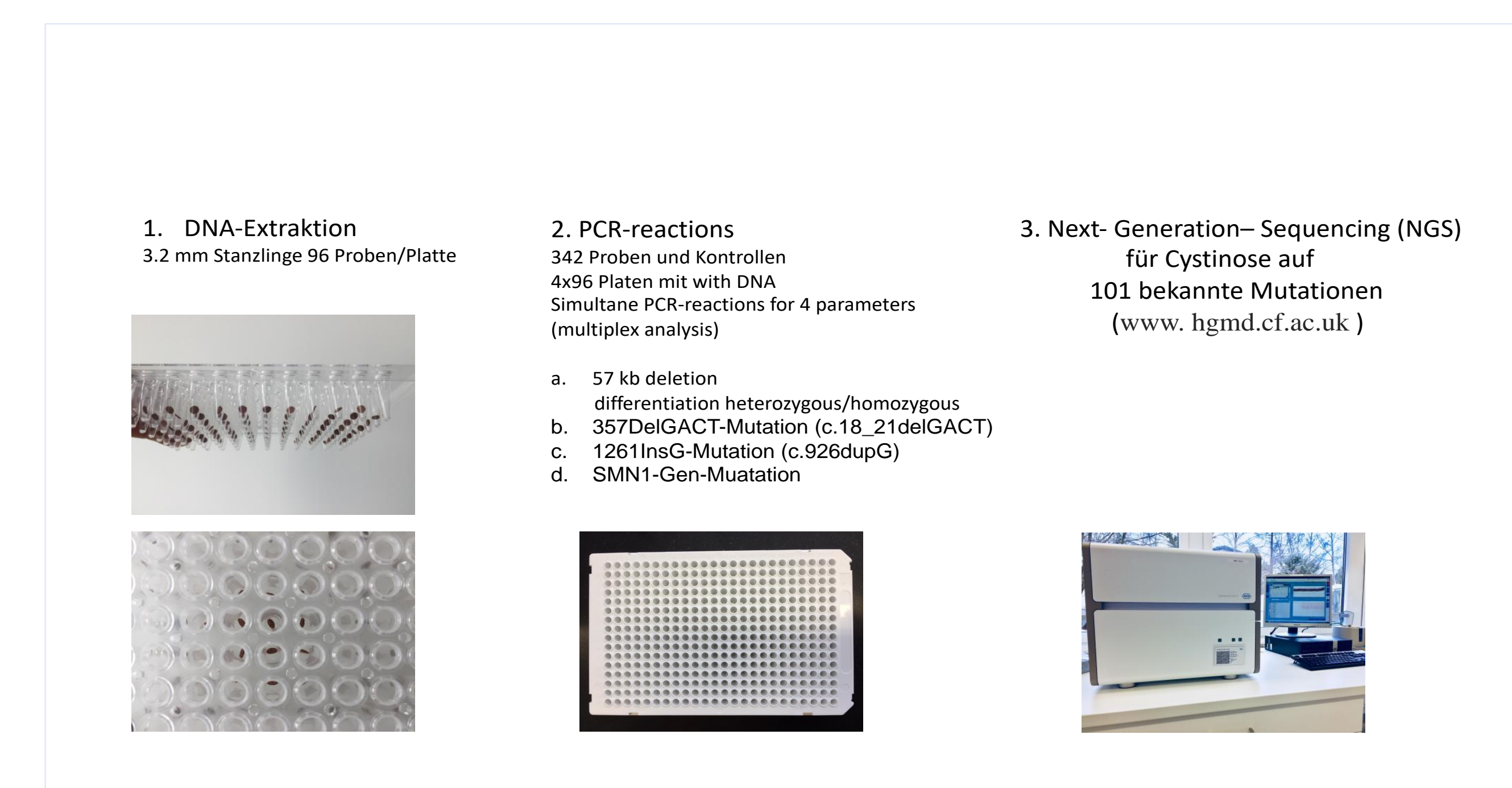
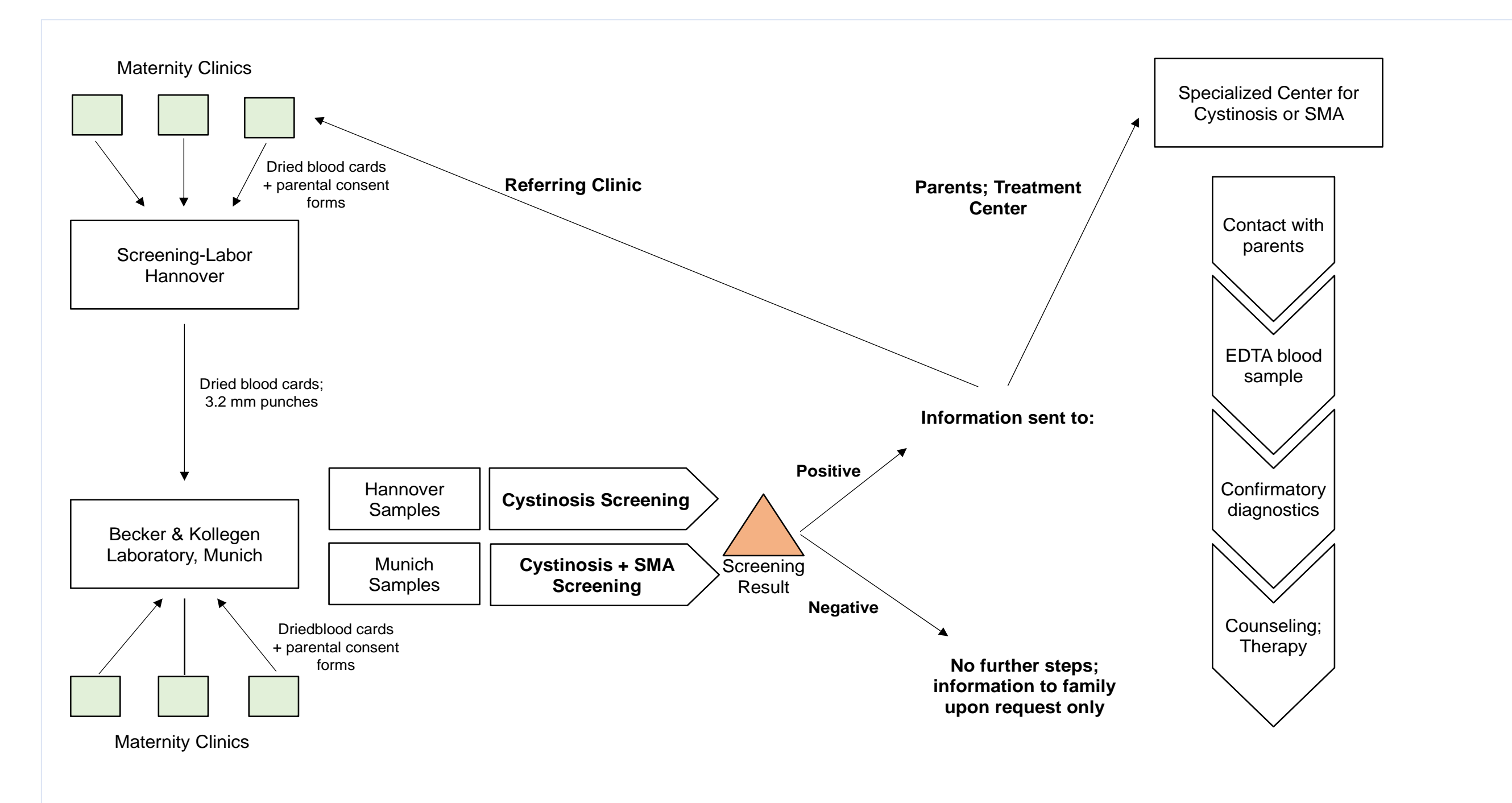
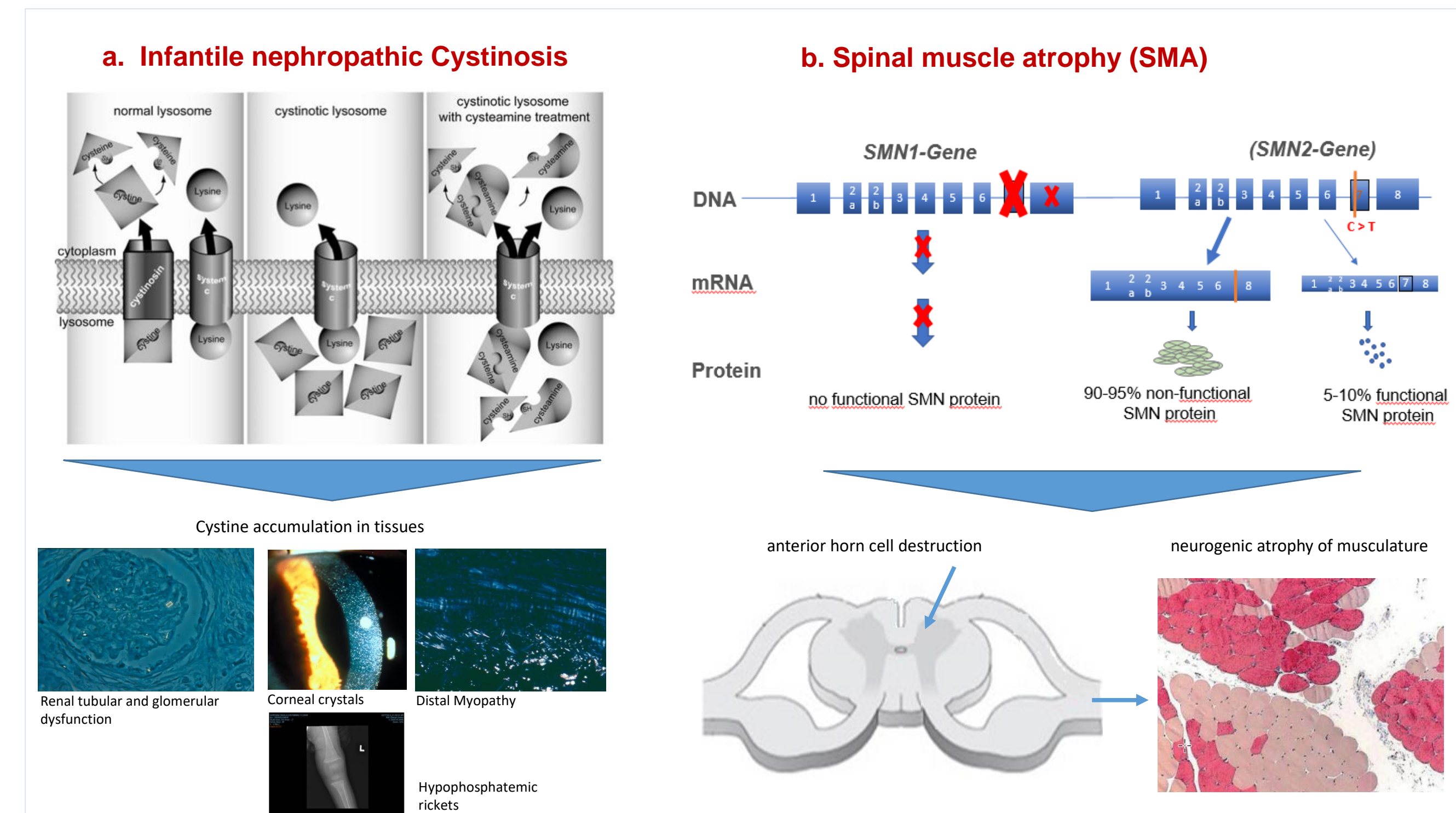
**SMA-Screening:** 15.01.2018 – 31.08.2019 n = 200.901 Neugeborene  
n = 29 auffällige Befunde auf SMA

Kurzfristige Vorstellung in einem neuropädiatrischen Zentrum, Einleitung einer Therapie mit Nursinensen® oder engmaschige Überwachung (Prävalenz 1 zu 6.928).

Bisher sind keine falsch positive und falsch negativen Befunde erhoben worden. Das Screening, die Kommunikation auffälliger Befunde an die Eltern sowie die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik erfolgte im Durchschnitt bis zum 15. Lebensstag. Die Akzeptanz von Einsendern und Eltern war mit 88% in Bayern hoch.

## Zusammenfassung

Mit dieser Studie konnte die Machbarkeit eines genetischen Neugeborenen Screenings für Cystinose und SMA gezeigt werden.



	Cystinose	Heterozygote 57 kb	c.18_21del GACT (=357delGACT)	c.926dupG (=1261insG)	homozygote
15.01.2018-31.08.2019	301,144	676	83	58	57 kb: 3

	SMA	2 Kopien	3 Kopien	4 Kopien	unbekannt
15.01.2018-31.05.2019	200,901	11	5	12	n=1