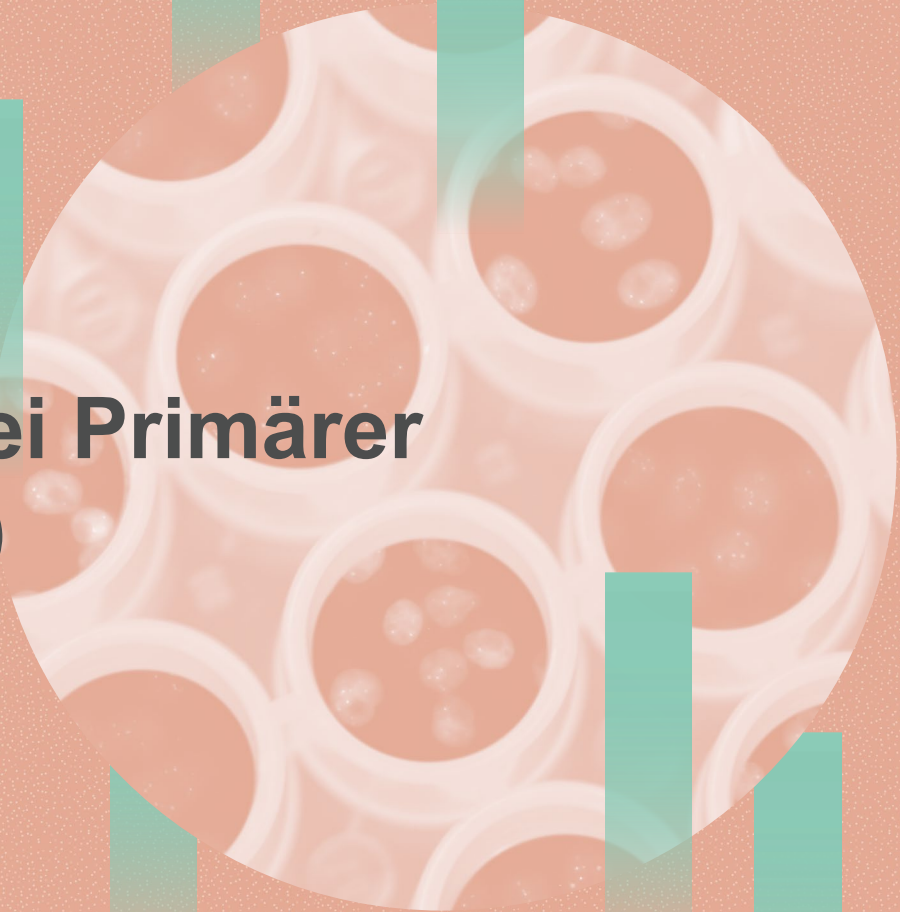


**Genetische Diagnostik bei Primärer
Ciliärer Dyskinesie (PCD)
bei Labor Berlin**



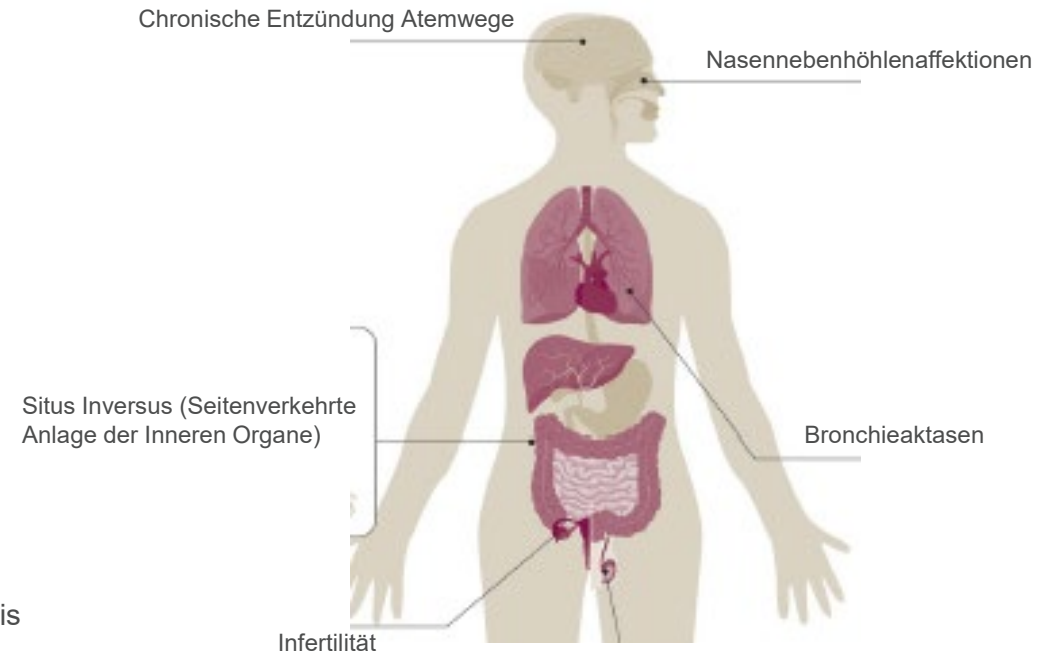
Indikation



Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die auf einer Funktionsstörung der motilen Zilien beruht. Diese Zilien spielen insbesondere im respiratorischen Epithel – also in der Auskleidung der Atemwege – eine entscheidende Rolle bei der mukoziliären Clearance. Ein Defekt an diesem Reinigungssystem führt typischerweise zu:

- chronischen Entzündungen der Atemwege (z.B. chronische Bronchitis, Sinusitis, Otitis media)
- Affektionen der Nasennebenhöhlen (z.B. Polyposis nasi)
- Entwicklung irreversibler Bronchiektasen

Neugeborene mit PCD zeigen häufiger ein Atemnotsyndrom. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen tritt aufgrund einer gestörten Funktion der nodalen Zilien eine seitenverkehrte Anlage der inneren Organe auf (Situs inversus), was als **Kartagener-Syndrom** bezeichnet wird. Auch die Fertilität kann durch eine eingeschränkte Spermienbeweglichkeit bzw. dysfunktionale Zilien der Eileiter beeinträchtigt sein^{1,4}.



Genetische Diagnostik bei Labor Berlin

Die Diagnosestellung bei PCD ist komplex und erfordert einen multimodalen Ansatz. Zum Einsatz kommen unter anderem:

- nasale Stickoxidmessung
- Hochgeschwindigkeitsvideomikroskopie (HVMA)
- Immunfluoreszenzanalysen
- Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)
- genetischer Testung (NGS-basiert)²



Next-Generation-Sequencing (NGS)

Mittels NGS erfolgt eine exombasierte Analyse aller klinisch relevanter Kandidatengene. Diese Panelanalyse erlaubt die Detektion von:

- **Einzelnukeotidveränderungen (*single-nucleotide-variants*; SNV)**
- **kleine Deletionen und Duplikationen**
- **größere Kopienzahlveränderungen (*copy-number-variants*; CNV)**
- **In circa einem Drittel der Fälle lässt sich eine klare genetische Ursache identifizieren.**

Therapie

Die Behandlung der PCD verfolgt primär drei Ziele:

- Optimierung der mukoziliären Clearance
- Infektionskontrolle
- Erhalt und Überwachung der Lungenfunktion

Der Schweregrad kann stark variieren – von milden Verläufen bis hin zu schwerer pulmonaler Insuffizienz mit externer Sauerstoffzufuhr oder sogar einer Lungentransplantation. Daher ist eine lebenslange, multidisziplinäre Betreuung essenziell. Derzeit existieren keine spezifisch für die PCD zugelassenen Therapien. Die Behandlung basiert daher auf konsensbasierten Leitlinien, die sich an etablierten Konzepten für Mukoviszidose und Nicht-CF-Bronchiektasen orientieren ^{2,5}.

Perspektiven

Die Entwicklung innovativer Therapieansätze für die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist ein aktives Forschungsfeld. Vielversprechende Ansätze zielen derzeit auf eine verbesserte lokale Medikamentenverabreichung über sinonasale Applikationssysteme, neuartige antiinflammatorische Wirkstoffe sowie auf den Einsatz inhalativer mRNA-basierter Therapien ab. Insbesondere im Bereich der Gentherapie werden derzeit präklinische Studien zur Verabreichung liposomaler Nanopartikel-mRNA-Komplexe durchgeführt, die eine Korrektur krankheitsverursachender Varianten im *CCDC40*-Gen ermöglichen sollen.⁶ Parallel dazu läuft bereits eine Phase-1-Studie zur Anwendung einer inhalativen mRNA-Therapie, die auf die Korrektur von *DNAI1*-Mutationen abzielt⁷. Diese Fortschritte lassen hoffen, dass in naher Zukunft gezielte molekulare Therapien für PCD-Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen werden.

Hintergrund: Vererbung und Genetik



Die PCD wird überwiegend autosomal-rezessive vererbt und zählt mit einer Prävalenz von 2,5-10:100.000 zu den seltenen Erkrankungen. Aufgrund ihrer klinischen Variabilität wird PCD jedoch vermutlich häufig nicht erkannt und ist deutlich unterdiagnostiziert¹. Mehr als 60 Gene sind bisher mit dem Krankheitsbild einer PCD assoziiert. Diese Gene kodieren für verschiedene Bestandteile des Zilienapparats u.a.:

- Komponenten des zentralen Tubuluspaares (u.a. *HYDIN*)
- Radialspeiche (u.a. *RSPH1*, *RSPH4A*)
- äußere (u.a. *DNAH5*) und innere (u.a. *SPAG1*) Dyneinarme
- oder für die Assemblierung der Zilien (u.a. *CCDC40*)

Regionale Häufungen krankheitsverursachender Varianten zeigen sich z. B. in den Genen *CCDC40*, *DNAI1* und *DNAH5* (Fig 2). Die genetischen Defekte führen zu strukturellen Ziliendefekten, was eine reduzierte, unkoordinierte oder komplett fehlende Zilienbewegung zur Folge hat.³

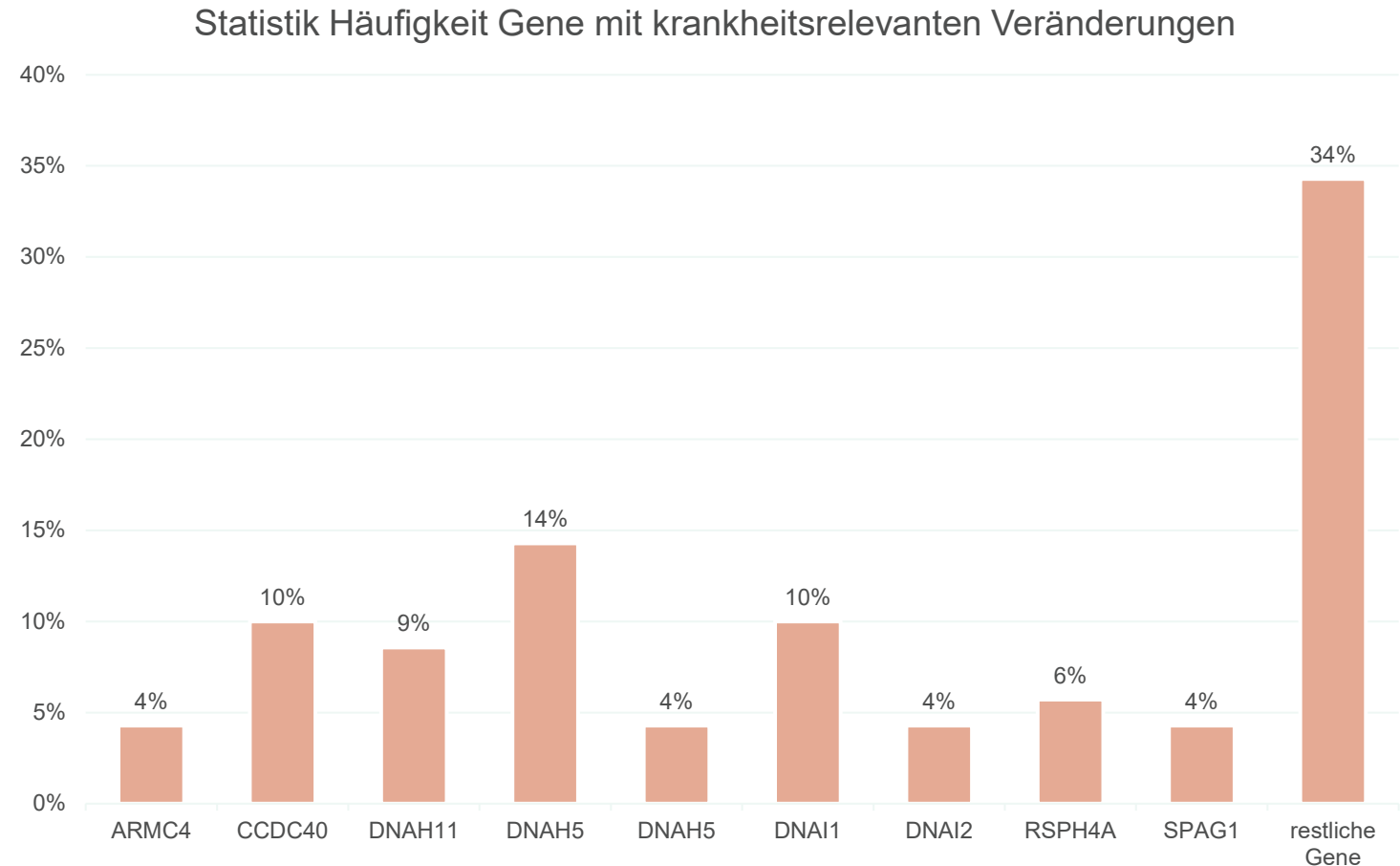


Fig 2: Statistik zur Häufigkeit von Genen mit krankheitsrelevanten Veränderungen in PCD-Kohorte getestet bei Labor Berlin zwischen 2018 und 2025 in %



- 1 Wee WB, Kinghorn B, Davis SD, Ferkol TW, Shapiro AJ. Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatrics*. 2024 Jun 1;153(6):e2023063064. doi: 10.1542/peds.2023-063064. PMID: 38695103; PMCID: PMC11153322.
- 2 Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Laverigne V; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 15;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST. PMID: 29905515; PMCID: PMC6006411.
- 3 Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, Omran H. Motile ciliopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 17;6(1):77. doi: 10.1038/s41572-020-0209-6. PMID: 32943623
- 4 Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):449-61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27514592; PMCID: PMC4988337.
- 5 Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1264-76. doi: 10.1183/09031936.00176608. PMID: 19948909.
- 6 Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 11;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834. PMID: 34575997; PMCID: PMC8470068.
- 7 Keiser NW, Cant E, Sitaraman S, Shoemark A, Limberis MP. Restoring Ciliary Function: Gene Therapeutics for Primary Ciliary Dyskinesia. *Hum Gene Ther*. 2023 Sep;34(17-18):821-835. doi: 10.1089/hum.2023.102. PMID: 37624733.

Fachbereich Humangenetik

Direktorin: Prof. Dr. Malte Spielmann

Leitung NGS: Dr. rer. Nat. Jörg Schuldes
joerg.schuldes@laborberlin.com

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH
Sylter Straße 2
13353 Berlin

www.laborberlin.com



Kontakt:

Koordination und Befundung Kardio-Genetik

Dr. rer. nat. Laura Hildebrand

laura.hildebrand@laborberlin.com

Dr. rer. nat. Susanne Herbst

susanne.herbst@laborberlin.com

Allgemeine Informationen

info-humangenetik@laborberlin.com

Tel.: 030 405026432

Alle Akkreditierungen & Zulassungen unter: **Qualitätsverständnis - Labor Berlin**