

# Genetische Diagnostik und molekulare Ansätze bei pulmonal-arterieller Hypertonie

## Genetic diagnostics and molecular approaches in pulmonary arterial hypertension

### Autorinnen/Autoren

Christina A. Eichstaedt<sup>1,2</sup>, Olympia Bikou<sup>3</sup>, Natascha Sommer<sup>4</sup>, Ralph T. Schermuly<sup>5</sup>, Soni S. Pullamsetti<sup>6,7</sup>, Norbert Weissmann<sup>6</sup>, Lars Harbaum<sup>8</sup>, Christoph Tabeling<sup>9,10</sup>, Max Wißmüller<sup>11</sup>, Vasile Foris<sup>12,13</sup>, Wolfgang M. Kuebler<sup>14</sup>, Katrin Hinderhofer<sup>2</sup>, Andrea Olschewski<sup>13,15</sup>, Grazyna Kwapiszewska<sup>13,16,17</sup>

### Institute

- 1 Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg und TLRC am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland
- 2 Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU Klinikum, LMU München, Deutschland
- 4 Pneumologie und Intensivmedizin, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg und UGMLC am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland
- 5 Zentrum für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen, UGMLC Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland
- 6 Medizinische Klinik II, Cardio-Pulmonary Institute (CPI), UGMLC Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland
- 7 Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung und UGMLC am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Bad Nauheim, Deutschland
- 8 Abteilung für Pneumologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, zzt. Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 9 Fächerverbund Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin mit dem Arbeitsbereich Schlafmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 10 Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 11 Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln und Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Universität zu Köln, Köln, Deutschland
- 12 Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Pneumologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
- 13 Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich

- 14 Institut für Physiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
- 15 Experimentelle Anästhesiologie, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
- 16 Otto Loewi Research Center, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
- 17 Institute for Lung Health, Giessen, Germany

### Schlüsselwörter

Genetik, pulmonalarterielle Hypertonie, molekular genetische Diagnostik, genetische Beratung

### Keywords

genetics, pulmonary arterial hypertension, molecular genetic diagnostics, genetic counselling

### Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 862–870

DOI 10.1055/a-2145-4663

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christina A. Eichstaedt, Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg, Deutschland  
christina.eichstaedt@med.uni-heidelberg.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die kürzlich erschienenen, neuen Leitlinien für pulmonale Hypertonie bieten den bisher ausführlichsten Einblick in die genetische Diagnostik und Beratung von PAH-Patient\*innen. Aber auch der Stellenwert des klinischen Screenings von gesunden Anlageträger\*innen wird hervorgehoben sowie der genetischen Testung bei Patient\*innen mit dem Verdacht auf eine pulmonal veno-okklusive Erkrankung. Die jeweiligen Abschnitte der Leitlinien werden im Folgenden in die aktuelle Datenlage eingebettet und kommentiert. Ab-

schließlich geben wir einen Ausblick auf neue molekulare Ansätze von Sotatercept über Ionenkanäle bis hin zu neuen therapeutischen Ansatzpunkten.

## ABSTRACT

The recently published new European guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension now offer the so far most extensive description of genetic testing and counselling for pulmonary arterial hypertension patients. In

addition, the importance of a clinical screening of healthy mutation carriers is highlighted as well as the genetic testing of patients with a suspicion of pulmonary veno-occlusive disease. We frame the respective parts of the guidelines on genetic testing and counselling in the context of recent data and provide comments. Finally, we give an outlook on novel molecular approaches starting from Sotatercept, addressing ion channels and novel therapeutic developments.

## 1 Einleitung

Bereits 1998 wurde beim 2. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie (PH) auf 93 Familien hingewiesen, bei denen eine Häufung von PH bestand [1]. Daher wurde die „familiäre pulmonalarterielle Hypertonie“ (PAH) bereits in die erste Klassifikation der PH aufgenommen [1]. Im Jahr 2000 wurden pathogene Varianten (Mutationen) im bone morphogenetic protein receptor 2, dem *BMPR2*-Gen, als die Hauptursache für PAH in diesen Familien identifiziert [2–4]. Ein fehlgeleiteter BMPR-II-Signalweg führt zu einer gesteigerten Proliferation und verminderten Apoptose. Dieses resultiert in einer Gefäßverengung bis hin zu einem Gefäßverschluss in Form von plexiformen Läsionen. Weitere Gene im BMPR-II-Signalweg, aber auch Gene in anderen Signalwegen wurden mittlerweile als genetische Ursachen für eine PAH beschrieben. In den neuen PH-Leitlinien wurden 14 PAH-Gene aufgeführt, welche gleichzeitig mit einer Gen-Panel-Sequenzierung untersucht werden können [5]. Sinnvoll ist eine solche Testung insbesondere bei PAH-Patient\*innen mit einer auffälligen Familienanamnese, idiopathischer PAH (IPAH), angeborenem Herzfehler und appetitzüglerinduzierter PAH sowie bei Kindern mit PAH oder Patient\*innen mit einer pulmonal veno-okklusiven Erkrankung (PVOD) oder pulmonalkapillären Hämangiomatose (PCH).

Ein großer Stellenwert in den neuen Leitlinien wird auch der Familienuntersuchung zugesprochen, durch welche gesunde Mutationsträger\*innen mittels genetischer Diagnostik nach vorangehender genetischer Beratung identifiziert werden können. Bei Ihnen kann durch ein regelmäßiges klinisches Screening eine Manifestation der PAH so früh wie möglich erkannt und behandelt werden.

Nach der Entdeckung des *BMPR2*-Gens im Jahr 2000 wurde 2023 erstmals eine erfolgreiche Phase-III-Studie mit einem Medikament (Sotatercept) durchgeführt, welches das antiproliferative Gleichgewicht des BMPR-II-Signalwegs wiederherstellt [6]. Daher ist nach 2 Jahrzehnten genetischer Forschung und Diagnostik das erste Medikament im Zulassungsprozess, welches an dem genetischen Signalweg der Erkrankung ansetzt. Nicht nur Sotatercept, sondern auch weitere neue molekulare Mechanismen und Ansatzpunkte werden in diesem Manuskript diskutiert und vorgestellt.

## 2 Genetische Beratung und Testung

### Leitlinien-Zusammenfassung

Bei Patient\*innen mit familiärer PAH, IPAH, PVOD/PCH und appetitzüglerassoziierter PAH wurden pathogene Varianten in Genen nachgewiesen, die mit einer PAH assoziiert sind. Daher sollten Patient\*innen, bei denen klinisch eine PAH diagnostiziert wurde, über das mögliche Vorliegen einer genetischen Erkrankung informiert und, falls gewünscht, molekulargenetisch untersucht werden. Sollte eine pathogene Variante in einem der bekannten PAH-Gene vorliegen, besteht auch die Möglichkeit, gesunde Familienmitglieder gezielt daraufhin zu untersuchen, um – falls eine Prädisposition nachgewiesen wird – eine Diagnose frühzeitig zu ermöglichen.

Bevor eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt wird, sollten die Patient\*innen im Rahmen einer genetischen Sprechstunde eingehend beraten werden, um komplexe Fragen im Zusammenhang mit Penetranz, genetisch gefährdeten Familienmitgliedern, Reproduktion, genetischer Diskriminierung und psychosozialen Problemen zu klären. Dies ist insbesondere vor der Testung asymptomatischer Familienmitglieder von Bedeutung. Im Rahmen der genetischen Beratung ist auch auf syndromale Merkmale einzugehen, die bei Veränderungen von einigen PAH-Genen auftreten können (► **Tab. 1**). Um alle PAH-Gene gleichzeitig zu sequenzieren, hat sich die Gen-Panel-Sequenzierung etabliert. Die Genzusammenstellung sollte jedoch regelmäßig überprüft werden.

**Kommentar genetische Beratung:** *Im Gendiagnostikgesetz (GenDG) [7] sind die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen bestimmt. Gemäß GenDG darf eine molekulargenetische Untersuchung nur durch Ärzt\*innen veranlasst werden und es bedarf der ausdrücklichen und schriftlichen Einwilligung der zu untersuchenden Person. Prädiktive Untersuchungen dürfen nur durch Fachärzt\*innen für Humangenetik oder andere Ärzt\*innen beauftragt werden, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben. Empfehlungen zur genetischen Beratung sind der S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ zu entnehmen [8].*

**Kommentar genetische Testung:** *Seit der Entdeckung des *BMPR2*-Gens als Hauptursache für hereditäre PAH war die Sanger-Sequenzierung die Methode der Wahl. Da bei der Sanger-Sequenzierung jedes Exon eines Gens (z. B. 13 Exone für *BMPR2*) einzeln sequenziert*

► **Tab. 1** Phänotypische Merkmale im Zusammenhang mit Mutationen der pulmonalen arteriellen Hypertonie [5]. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

| Gen            | phänotypische Assoziation der pulmonalen Hypertonie   | angenommener molekularer Mechanismus                 | Vererbungsmuster   | mögliche klinische Unterscheidungsmerkmale                                | Untersuchungen   | Populationen                     |
|----------------|---|--|--------------------|---|--|----------------------------------|
| <i>BMPR2</i>   | hereditäre und idiopathische PAH  | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant | keine spezifischen klinischen Merkmale                                    | keine unterscheidenden Untersuchungen beschrieben  | Kinder und Erwachsene            |
| <i>ATP13A3</i> |   | unbekannt  | autosomal-dominant |   |  | Erwachsene                       |
| <i>AQP1</i>    |   | unbekannt  | autosomal-dominant |   |  | Erwachsene                       |
| <i>ABCC8</i>   |   | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant |   |  | Erwachsene                       |
| <i>KCNK3</i>   |   | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant |   |  | Erwachsene                       |
| <i>SMAD9</i>   | hereditäre und idiopathische PAH angeborene Herzfehler  | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant | keine spezifischen klinischen Merkmale                                    | keine unterscheidenden Untersuchungen beschrieben  | Erwachsene                       |
| <i>SOX17</i>   |   | unbekannt  | autosomal-dominant |   |  | Kinder und Erwachsene            |
| <i>CAV1</i>    | hereditäre und idiopathische PAH Lipodystrophie   | Funktionsgewinn (gain of function); dominant negativ | autosomal-dominant | Defizienz des subkutanen Fettgewebes                                      | Nüchtern-Triglyzerid- und -Leptin-spiegel  | Kinder und Erwachsene            |
| <i>TBX4</i>    | hereditäre und idiopathische PAH; Small-Patella-Syndrom (ischiotopallare Dysplasie), parenchymale Lungenerkrankung, bronchopulmonale Dysplasie PPHN | unbekannt  | autosomal-dominant | Kniescheibenaplasie, Skelettanomalien, insbesondere Becken, Knie und Füße | Röntgenaufnahmen des Skeletts: Becken, Knie und Füße<br>CT-Thorax: diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung                             | Kinder und (seltener) Erwachsene |
| <i>EIF2AK4</i> | pulmonale veno-okklusive Erkrankung/pulmonale kapillare Hämangiomatose  | Funktionsverlust (loss of function)                  | autosomal-rezessiv | Trommelschlägelfinger   | reduzierte DLCO<br>CT-Thorax: interlobuläre Septumverdickung und mediastinale Lymphadenopathie sowie zentrilobuläre Milchstraßbrüngen  | Erwachsene                       |
| <i>KDR</i>     | hereditäre und idiopathische PAH  | Funktionsverlust (loss of function)                  | autosomal-dominant | keine spezifischen klinischen Merkmale                                    | möglicherweise reduzierte DLCO   | Ältere Erwachsene                |
| <i>ENG</i>     | hereditäre und idiopathische PAH  | unbekannt  | autosomal-dominant | Teleangiektasie, abnorme Blutgefäßbildung                                 | Eisenmangelanämie<br>Vorhandensein in der Umgebung von pulmonalen, hepatischen, zerebralen oder spinalen arteriovenösen Malformationen | Erwachsene und Kinder            |
| <i>ACVRL1</i>  | hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie   | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant | viszerale arteriovenöse Malformationen                                    | invasive endoskopische Beurteilung von gastrointestinalen Teleangiektasien   | Erwachsene und Kinder            |
| <i>GDF2</i>    |   | Haploinsuffizienz                                    | autosomal-dominant | Blutungsneigung   |  | Erwachsene und Kinder            |

| Empfehlungen   | Klasse <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|--|---------------------|--------------------|
| Eine Kombination aus klinischen und radiologischen Befunden, BGA, LUFU und genetischen Tests wird empfohlen, um PAH mit Anzeichen venöser und/oder kapillärer Beteiligung (PVOD/PCH) zu diagnostizieren. | I                   | A                  |
| Die Identifizierung biallelischer <i>EIF2AK4</i> -Mutationen wird empfohlen, um die Diagnose einer hereditären PVOD/PCH zu bestätigen.   | I                   | A                  |
| Es wird empfohlen, in Frage kommende Patient*innen mit PVOD/PCH zur Evaluierung an ein Transplantationszentrum zu überweisen, sobald die Diagnose feststeht.   | I                   | C                  |
| Bei Patient*innen mit PVOD/PCH kann der Einsatz von Medikamenten, die für PAH zugelassen sind, bei sorgfältiger Überwachung der klinischen Symptome und des Gasaustauschs in Betracht gezogen werden.    | IIb                 | C                  |
| Eine Lungenbiopsie zur Bestätigung der Diagnose PVOD/PCH wird nicht empfohlen.   | III                 | C                  |

► **Abb. 1** Empfehlungen zur pulmonalen arteriellen Hypertonie mit Anzeichen einer venösen/kapillären Beteiligung [5]. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

werden muss, war diese Methode ab der Sequenzierung von mehr als 3 PAH-Genen weder kosten- noch zeiteffizient. Daher wurde die Gen-Panel-Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) entwickelt, um gleichzeitig alle bekannten PAH-Gene zu untersuchen, deren Anzahl ständig ansteigt [9]. So konnten z. B. 2 Mutationen in einer Familie identifiziert werden, welche die Penetranz erklärten [10]. In Deutschland liegt in Heidelberg, wo seit 2002 diagnostische, genetische Testungen und Beratungen bei PAH-Patient\*innen durchgeführt werden, auf die PAH-Gen-Panel-Diagnostik ein Patent vor. Neben NGS sollte zur Identifizierung von Exon- oder Gen-Deletionen/Duplikationen eine zusätzliche Methode wie z. B. Multiplex-Ligationsabhängige-Amplifikation (MLPA) angewandt werden. Wenn trotz auffälliger Familienanamnese keine Mutation in einem PAH-Gen identifiziert wird, kann eine Exom- oder Genomesequenzierung in Betracht gezogen werden. Hierbei ist es besonders wichtig, in der vorangehenden, genetischen Beratung über die möglichen Zusatzbefunde aufzuklären, wie z. B. einer Brustkrebsveranlagung, und ob eine Mitteilung von Zusatzbefunden gewünscht ist. Die Sanger-Sequenzierung wird aktuell nur genutzt, um bei weiteren Familienangehörigen auf eine bereits bekannte, familiäre Variante gezielt zu testen.

**Kommentar Genauswahl:** Während in den PH-Leitlinien von 2009 nur die 3 Gene *BMPR2*, *ENG* und *ACVLR1* (*ALK1*) genannt wurden [11], kamen in den Leitlinien 2015 die *BMPR-II*-Signalweg-Gene *BMPR1B* und *SMAD9* sowie der Kaliumkanal *KCNK3* und das für Caveolin 1 codierende Gen *CAV1* hinzu [12]. Zudem wurden biallelische Mutationen im Gen *EIF2AK4* als Ursache für die hereditäre PVOD/PCH beschrieben. 2015 wurde eine Testung von *BMPR2*, *ENG* und *ACVLR1* empfohlen, welche bei negativem Ergebnis um weitere Gene ergänzt werden sollte. In den aktuellen Leitlinien sind bereits 14 PAH-Gene angeführt [5], zu denen auch mögliche, syndromale Charakteristika genannt werden (► **Tab. 1**), wie z. B. das Small-Patella-Syndrom bei *TBX4*-Mutationsträger\*innen. Durch die große Anzahl von PAH-Genen sowie die gleichzeitige Sequenzierung mittels Gen-Panel-Diagnostik ist eine Stufendiagnostik nicht mehr zeitgemäß. Wichtig ist, dass die Genliste konti-

nuierlich aktualisiert werden sollte. Eine aktuelle Einschätzung der Evidenz zu jedem PAH-Gen liefert das internationale ClinGen Gene Curation Expert Panel für PH, welches aktuell 12 PAH-Gene als definitiv krankheitsursächlich, 3 Gene als moderat ursächlich und 6 Gene als Gene mit eingeschränkter Evidenz bewertet [13]. Daher sollte eine Gen-Panel-Sequenzierung in Zentren mit besonderer Expertise erfolgen, um die aktuellen Entwicklungen immer im Blick zu haben.

### 3 Pulmonale arterielle Hypertonie mit Anzeichen einer venösen/kapillären Beteiligung

#### Leitlinien-Zusammenfassung

Etwa 10% der IPAH-Patient\*innen erfüllen die Kriterien einer PVOD/PCH. Betroffen sind vorwiegend Männer, die Prognose ist schlechter als bei IPAH. Die hereditäre PVOD/PCH wird autosomal-rezessiv durch biallelische *EIF2AK4*-Mutationen verursacht. Alternativ kann PVOD/PCH durch Schadstoffe und Medikamente verursacht werden [5]. Die Hämodynamik ist der präkapillaren PH vergleichbar: Der pulmonalarterielle Wedgedruck ist nicht erhöht, da die pulmonalvaskulären Veränderungen in kleinen Venolen und Kapillaren auftreten, während der linksatriale Druck normal bleibt. Die Diagnose beruht auf Hinweisen aus Lungenfunktion, Blutgasanalyse und kontrastfreiem Thorax-CT, die auf eine venöse postkapilläre Beteiligung, ein chronisches interstitielles Lungenödem und eine Kapillarproliferation hindeuten. Unter PAH-Therapie besteht ein Risiko für ein medikamenteninduziertes Lungenödem. Der Nachweis von biallelischen *EIF2AK4*-Mutationen reicht aus, um die Diagnose einer hereditären PVOD/PCH zu bestätigen (► **Abb. 1**).

**Kommentar:** Während die PVOD generell öfter bei Männern vorkommt, ist eine gleiche Verteilung bei der hereditären Form der PVOD/PCH zu beobachten [14]. Eine genetisch gestützte Differenzialdiagnose zwischen der PVOD/PCH und PAH ist besonders wichtig,

da diese nicht immer klinisch eindeutig ist [15] und bei der Diagnose PVOD/PCH eine Evaluierung im Lungen-Transplantationszentrum indiziert ist (► Abb. 1). In wenigen Fällen wurde auch nur eine heterozygote Variante im EIF2AK4-Gen bei PAH-Patient\*innen gefunden [15] bzw. eine weitere pathogene Variante in einem anderen PAH-Gen [10]. Heterozygote Varianten könnten daher zufällig bei PAH-Patient\*innen auftreten, selten einen autosomal-dominanten Einfluss haben und/oder u. U. gemeinsam mit zusätzlichen Umweltfaktoren krankheitsursächlich sein.

## 4 *BMPR2*-Mutationsträger\*innen

### Leitlinien-Zusammenfassung

Das lebenslange Risiko für die Entwicklung einer PAH bei *BMPR2*-Mutationsträger\*innen beträgt ca. 20%, wobei die Penetranz bei weiblichen Trägern (42%) höher ist als bei männlichen Trägern (14%) [16]. Träger\*innen von pathogenen *BMPR2*-Mutationen entwickeln somit nicht zwangsläufig eine PAH und die relativ niedrige Penetranz weist auf zusätzliche Umweltfaktoren/Auslöser hin.

Aktuell gibt es keine einheitliche PAH-Screening-Strategie bei *BMPR2*-Mutationsträger\*innen. Auf der Grundlage eines Expertenkonsenses wird asymptomatischen *BMPR2*-Mutationsträgern häufig eine jährliche Echokardiografie angeboten [17]. In der DELPHI-2-Studie, in der *BMPR2*-Mutationsträger\*innen prospektiv untersucht wurden, konnten in einem Zeitraum von ca. 6 Jahren bei 9% eine PAH diagnostiziert werden. Bei 2/55 Angehörigen wurde die Diagnose bereits bei der Erstuntersuchung gestellt und bei 3/55 während der Nachbeobachtungszeit; dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 2,3% [18]. Das Screening-Programm umfasste EKG, NT-proBNP, DLCO, Echokardiografie, Spiroergometrie und optional Rechtsherzkatheter. Keiner dieser Fälle wäre durch Echokardiografie allein erkannt worden. Ein multimodaler Ansatz sollte angestrebt werden, wobei die Identifizierung einer optimalen Strategie noch weitere Studien erfordert.

**Kommentar:** Eine flächendeckendere Aufklärung der Patient\*innen und im Anschluss ihrer Familien über eine mögliche genetische Testung ist essenziell, um gesunde Mutationsträger\*innen zu identifizieren und diese in ein klinisches Screening-Programm aufzunehmen. Weitere Belastungsuntersuchungen wie die Stressechokardiografie können u. U. helfen, Erkrankung früher zu erkennen [19, 20]. Es wäre ein neuer Ansatz in Studien zu prüfen, ob eine der bestehenden zugelassenen oder neuen den transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )/BMP-Signalweg adressierende Therapien in der Lage ist, die Entwicklung einer PAH zu verhindern. Weitere Ziele von Studien sollten es sein, klinische Risikofaktoren und Biomarker für eine erhöhte Penetranz bei *BMPR2*-Mutationsträger\*innen zu identifizieren, die frühzeitig vaskuläre Veränderungen anzeigen, noch bevor Nachlast und NT-proBNP ansteigen [21]. Bei vielen weiteren PAH-Genen ist eine reduzierte Penetranz beschrieben. Prozentsätze, wie viele Mutationsträger\*innen im Durchschnitt erkranken, sind bisher jedoch nur für *BMPR2*-Mutationen evaluiert.

## 5 Genetische Besonderheiten bei Kindern Leitlinien-Zusammenfassung

PAH bei Kindern ist meist idiopathisch, vererbt, assoziiert mit angeborenen Herzfehlern oder von Geburt an persistierend. Die Inzidenz liegt bei ca. 2,9 und die Prävalenz bei ca. 20/1 Million Kinder. Es wurden vermehrt *TBX4*-bedingte Lungenfunktionsstörungen und *ACVRL1*-Mutationen identifiziert sowie chromosomale, genetische und assoziierte syndromale Anomalien. Eine genetische Beratung und Testung können daher in Betracht gezogen werden.

**Kommentar:** Es wurden nicht nur in den Genen *TBX4* und *ACVRL1* bei Kindern mit PAH Mutationen identifiziert, sondern auch in allen anderen in den Leitlinien aufgeführten Genen [22, 23]. Zudem wurden einige biallelische, d. h. homozygote oder compound heterozygote, pathogene Varianten bei Kindern in den Genen *ATP13A3*, *GDF2* (*BMP9*), *KCNK3* identifiziert. Diese gingen mit einer früheren Manifestation und einer schwereren Erkrankung einher, wie es für eine semidominante Vererbung typisch ist [24]. Ein häufig syndromales Auftreten der PH bei Kindern legt zudem nahe, neben einer PAH-Gen-Panel-Sequenzierung auch Exom- und Genomsequenzierung zu berücksichtigen [17].

## 6 Expertenzentren

### Leitlinien-Zusammenfassung

PH-Zentren müssen bestimmte Leistungen erbringen und Einrichtungen vorhalten. Hierzu zählen eine spezialisierte Fachambulanz, eine 24-Stunden-Notfallversorgung, eine PH-erfahrene Krankenstation, eine intermediäre Überwachungs- oder Intensivstation, interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin. Die diagnostischen Voraussetzungen umfassen Lungenfunktion, Echokardiografie, Belastungstests, Herzkatheter, Computertomografie, MRT sowie Zugang zu Chirurgie, genetischen Beratungen und Testungen. Untersuchungen müssen in ausreichender Fallzahl zur Qualitätssicherung erfolgen.

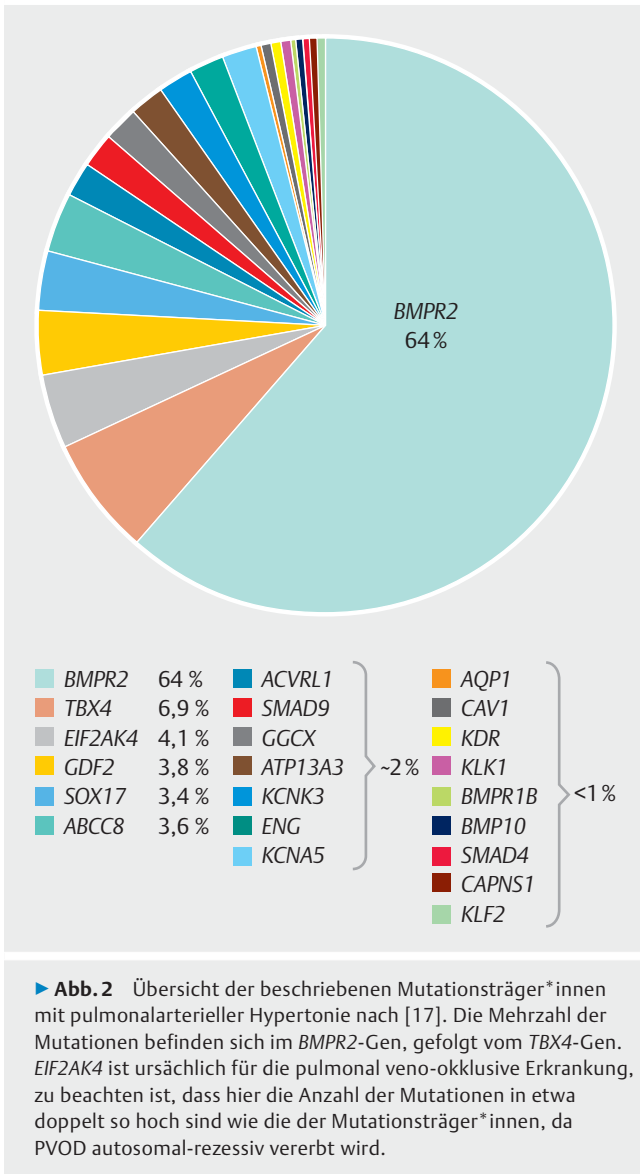
**Kommentar:** Zu einer vollständigen Abklärung von inzidenten PAH-Patient\*innen ist die genetische Beratung und genetische Diagnostik ein wichtiger Teil, um eine mögliche genetische Veranlagung zu identifizieren. Dies gilt insbesondere für PAH-Patient\*innen mit idiopathischer, familiärer PAH, appetitzüglerinduzierter PAH, PAH bei angeborenen Herzfehlern, PVOD/PCH oder Kinder mit PAH.

## 7 Sotatercept als neues „molekulares“ Medikament

### Leitlinien-Zusammenfassung

PAH bleibt eine unheilbare Erkrankung mit einer hohen Sterblichkeitsrate trotz Einsatz von PAH-Medikamenten, die hauptsächlich auf ein Ungleichgewicht vasoaktiver Faktoren abzielen. Eine neuartige Substanz, die sich derzeit in klinischer Phase-III-Entwicklung befindet, ist Sotatercept. Es ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des Aktivinrezeptors Typ IIA,





verbunden mit der Fc-Domäne des Immunglobulin G1. Es fungiert als Ligandenfalle für einige Mitglieder der TGF- $\beta$ -Superfamilie, wodurch das Gleichgewicht zwischen wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Signalwegen wiederhergestellt wird [25].

**Kommentar:** Nach der Entdeckung von *BMPR2*-Mutationen im Jahr 2000 [2, 3, 26] wurde mit Sotatercept erstmalig ein völlig neues klinisches Therapiekonzept etabliert, das diesen Signalweg adressiert. Sotatercept wirkt als Ligandenfalle für u. a. Aktivin A und B, die an dem proliferativ wirkenden Rezeptorkomplex bestehend aus *ActRII* und *ALK 4/5/7* binden. Dadurch wird potenziell die antiproliferative Signalübertragung über den Rezeptorkomplex bestehend aus *BMPR-II* und *ALK 1/2/3/6* verstärkt. Mutationen im *BMPR2*-Gen, dem Gen für den *ALK1*-Rezeptor (*ACVRL1*), dem Co-Rezeptor *Endoglin* (*ENG*) sowie weiteren Genen im *BMPR-II*-Signalweg sind Hauptursachen für hereditäre PAH (► **Abb. 2**). Bereits 1994 wurde

eine Dysbalance der TGF- $\beta$ -Signalwege als wichtige Rolle für die PAH-Entstehung beschrieben [27]. Eine eingeschränkte *BMPR-II*-Signalübertragung konnte auch für nicht-familiäre PAH-Formen gezeigt [28]. Obwohl genaue mechanistische Wirkungen von Sotatercept noch aufgeklärt werden müssen [29], öffnet dieses Konzept die Türen für neue Therapien jenseits der Vasodilatation.

In der ersten randomisierten, placebokontrollierten klinischen Phase-II-Studie, *PULSAR*, wurde nach 24 Wochen bei 106 PAH-Patienten ein Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands unter Behandlung mit Sotatercept (s. c. alle 3 Wochen) im Vergleich zu Placebo um  $239,5 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  bei einer Dosierung von  $0,7 \text{ mg/kg}$  gezeigt bei bereits bestehender PAH-spezifischer Therapie. Ein Drittel der Patient\*innen erhielt eine intravenöse Prostagacyclintherapie [25]. Insgesamt traten 30,8% behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (~10% Teleangiektasien) auf, von denen 9,6% zum Abbruch der Studie führten.

In der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie, *STELLAR*, zeigte die Therapie mit Sotatercept (s. c. alle 3 Wochen mit einer Zieldosis von  $0,7 \text{ mg/kg}$ ) bei PAH-Patient\*innen in WHO-Funktionsklasse II oder III trotz bereits bestehender PAH-spezifischer Therapie eine Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke um 40 m im Vergleich zu einer Abnahme vom 1,4 m in der Placebogruppe [6]. Außerdem verbesserten sich u. a. die WHO-Funktionsklasse und die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Verschlechterung oder des Todes. Als wesentliche unerwünschte Ereignisse wurden Teleangiektasien (bei 10,4% der Patient\*innen in der Sotaterceptgruppe), erhöhtes Hämoglobin, Thrombozytopenie und Blutungsereignisse beschrieben. Weitere klinische Studien mit Sotatercept rekrutieren aktuell Patient\*innen, u. a. *HYPERION* (NCT04811092, für neu diagnostizierte PAH-Patient\*innen), *ZENITH* (NCT04896008, für Patient\*innen mit hohem Sterblichkeitsrisiko), *MOONBEAM* (NCT05587712, für Kinder mit PAH) und *CADENCE* (NCT04945460, für Patient\*innen mit kombiniert post- und präkapillärer PH).

## 8 Weitere molekulare Mechanismen als mögliche Therapieansätze

Neben Sotatercept werden viele weitere Medikamente gegen PAH aktuell in klinischen Studien geprüft. Ein weiteres Prüfprodukt, *LTP001*, setzt ebenfalls am *BMPR-II*-Signalweg an (NCT05135000). Es ist ein Inhibitor für die Ubiquitinligase *SMURF-1*, welcher den Abbau des *BMPR-II*-Proteins hemmt und somit ggf. den Signalweg stabilisiert bzw. sogar verstärkt.

Ein vielversprechender Therapieansatz ist eine inhalative Gabe des Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitors *Imatinib* in der *IMPAHCT*-Studie. *Imatinib* ist ein Inhibitor der Kinasen *Platelet Derived Growth Factor* (*PDGF*)-Rezeptor, *Abl* (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) und *c-kit* (*CD117*). Als systemische Medikation zeigte *Imatinib* in der *IMPRES*-Studie bei einigen Patient\*innen in sehr gutes Therapieansprechen [30]; eine Zulassung wurde jedoch wegen Nebenwirkungen nicht erteilt. Ein neuer Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, der neben *Platelet Derived Growth Factor* (*PDGF*) und *c-kit* auch den *Monozyten-Rezeptor* *CSF1R* (*colony-stimulating factor-1* Rezeptor) hemmt, ist inhalatives *Seralutinib*, dessen Effektivität

aktuell in einer Phase-II-Studie und einer Open-Label-Extension-Studie geprüft wird (NCT04816604) und in Kürze auch in einer Phase-III-Studie getestet wird.

Therapien, welche hormonelle Ansatzpunkte haben, ergaben sich aus dem Geschlechterungleichgewicht bei PAH. Während mehr Frauen an idiopathischer PAH, hereditärer PAH und kollagenoseassoziiierter PAH erkranken, verläuft die PAH im Durchschnitt bei Männern schwerer und führt auch zu einem kürzeren Überleben [31]. Die Hemmung bestimmter Östrogene konnte im Tiermodell zu einer klinischen Verbesserung führen [32]. Die Hemmung des östrogenkonvertierenden Enzyms Aromatase mittels Anastrozol wurde in der kleinen Phase-II-Studie AIPH bei Männern und postmenopausalen Frauen mit PAH erfolgreich getestet [33]. Die größere Phase-II-PHANTOM-Studie mit 84 PAH-Patient\*innen wurde gerade abgeschlossen und Ergebnisse stehen noch aus.

Ein ganz neuer Ansatzpunkt sind epigenetische Veränderungen und Enzyme, die epigenetische Marker steuern oder spezifisch binden. Bromodomainproteine z. B. steuern offenes Chromatin an, bei welchem durch Histon-Acetyltransferasen Acetylgruppen als epigenetische Marker angehängt wurden. Eine Überexpression des Bromodomainproteins BRD4 wurde bei Krebs, aber auch PAH gefunden [34]. Der BRD4-Inhibitor Apabetalone wird gerade in der Phase-I (APPRoACH-p)-Studie bei 10 PAH-Patient\*innen getestet. Die Histon-Acetyltransferase p300 wurde ebenfalls als hoch-reguliert bei PAH-Patienten und im PH-Tiermodell identifiziert [35]. Eine pharmakologische Inhibierung von p300 führte in der gleichen Studie zu einem Rückgang der P(A)H. Zudem werden neue Prüfprodukte, die gut bekannte Signalwege ansteuern, wie neue Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, neue Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder höhere Endothelin-Rezeptorantagonisten-Dosierungen aber auch neue, für PAH bisher nicht eingesetzte Medikamente, z. B. die Gliflozine aus der Diabetestherapie, aktuell in klinischen Studien überprüft. Eine ausführliche Darstellung findet sich anderswo [36].

## Metabolomics und Ionenkanäle

Umfangreiche translationale und klinische Analysen der letzten 2 Jahrzehnte unterstützen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen metabolischer Reprogrammierung und PH [37]. Ähnlich wie beim Warburg-Effekt bei Krebs scheint es bei erkrankten Lungengefäßen und der rechten Herzkammer zu einer Verschiebung von der mitochondrialen Oxidation zur Glykolyse zu kommen. Neuere Daten zeigen signifikante Veränderungen auch in anderen Stoffwechselprogrammen einschließlich des Pentosephosphatwegs, der Glutaminolyse, der Lipolyse und der Synthese und Oxidation von Fettsäuren. Lewis et al. identifizierten neue Assoziationen rechtsventrikulär-pulmonaler Gefäßfunktionsstörungen mit zirkulierenden Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-abhängigen Tryptophanmetaboliten, Tricarbonsäure-Zwischenprodukten und Purinmetaboliten [38, 39]. Darüber hinaus identifizierten kürzlich durchgeführte Plasmaproteomanalysen einer Kombination aus 6 zirkulierenden Proteinen PAH-Patient\*innen mit einem hohen Mortalitätsrisiko, unabhängig von bestehenden klinischen Bewertungen [40].

Bisher wurden 3 Kanalgene mit PAH-assoziierten genetischen Varianten und therapeutischen Implikationen bestätigt. Diese sind alle extrem selten und erklären ca. 5 % der PAH-Fälle (Allelfrequenz <0,0001, gnomADv2.1.1) (► **Abb. 2**). *KCNK3* wurde erstmals durch Analyse seltener Varianten von Exom-Sequenzierungsdaten in einer Familie mit 5 betroffenen Mitgliedern als PAH-ursächliches Gen identifiziert [41]. Außerhalb des TGF- $\beta$ /BMP-Signalwegs sind Mutationen im Gen *ABCC8* eine der häufigsten Ursachen für PAH und machen etwa 3,6 % der Fälle aus [42]. *ABCC8* ist ein Mitglied der Transporter-Gen-Superfamilie der ATP-Bindungskassette (ABC) und codiert das Sulfonylurea-Rezeptor-1 (SUR1)-Protein, eine ATP-sensitive regulatorische Untereinheit des Kaliumkanals. Da Kaliumkanäle das Ruhemembranpotenzial bestimmen, können deren Funktionsveränderungen zum intrazellulären Kalziumanstieg und Gefäßremodelling führen [43, 44]. Das Auffinden von gleichen Kaliumkanalvarianten in nicht verwandten PAH-Patient\*innen ist auffallend und unterstreicht deren Bedeutung bei pulmonal-vaskulärer Dysfunktion. *ATP13A3* codiert einen Transmembran-kationentransporter, von dem kürzlich gezeigt wurde, dass er Polyamine transportiert. Gemäß der aktuellen Hypothese stören *ATP13A3*-Varianten, die die Transporterfunktion verändern, die Polyaminhomöostase. Die Rolle dieser Gene im breiteren Spektrum von PH erfordert weitere Untersuchungen. Die Kenntnis der kausalen Mechanismen von pathogenen Varianten in Kanalgenen kann eine Gelegenheit für die Entwicklung neuartiger Therapeutika bieten, die auf der Hemmung oder Verstärkung der Kanalfunktion basieren.

## 9 Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass PAH mit verschiedenen Mutationen verbunden ist, die weit über *BMPR2*-Mutationen hinausgehen. Sie reichen von Transkriptionsfaktoren bis hin zu Ionenkanälen. Patient\*innen können mehrere Mutationen in mehreren Genen aufweisen, die ihr Risiko einer PAH-Diagnose erhöhen. Viele der Moleküle sind an denselben Signalwegen beteiligt, was darauf hindeutet, dass bestimmte Mechanismen für die Entwicklung des Gefäßumbaus und damit der PH besonders entscheidend sind. Für einige dieser Moleküle konnte der Zusammenhang noch nicht nachgewiesen werden – was darauf hindeutet, dass wir ihn höchstwahrscheinlich noch nicht gefunden haben. Dies bietet natürlich eine hervorragende Gelegenheit für die Entwicklung spezifischer Medikamente, die in Zukunft in der gezielteren, sog. personalisierten Medizin eingesetzt werden könnten. In Anbetracht der Tatsache, dass die Kosten für Sequenzierung immer geringer werden, könnte diese Technologie zur Stratifizierung der Patient\*innen auf der Grundlage der zugrunde liegenden Mutationsmuster dienen. Eine solche Therapie ist bereits auf dem Weg, bei der spezifische *BMPR2*-Aktivierungen zu einem besseren Ergebnis für Patient\*innen führen. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, dass die Krankheit bei der Diagnose bereits fortgeschritten ist und wir „Surrogate Markers“ für den Gefäßumbau, der ein Kennzeichen der PH ist, etablieren müssen. Hier ist es plausibel, sich vorzustellen, dass Mechanismen, die für die Produktion oder den Umbau extrazel-

lulärer Matrix notwendig sind, oder Metabolite, die während der zellulären Expansion produziert werden, ein Potenzial haben könnten. Wir haben in den letzten Jahren viel gelernt, aber es ist noch ein weiter Weg bis zur Entwicklung hervorragender Prädiktoren, diagnostischer und gezielter therapeutischer Instrumente.

## Interessenkonflikt

C.A.E. und K.H. sind Erfinderinnen des europäischen Patentes (EP3507380) "Gene panel specific for pulmonary hypertension and its uses". CAE hat von MSD Vortragshonorare erhalten, unabhängig von dieser Arbeit.

N.S. hat Berater- und Vortragstätigkeiten für MSD und Janssen.

R.T.S. erhielt Forschungsförderung von Gossamer.

S.S.P. erhielt Forschungsgelder und Honorare von Gossamer Bio, Inc.

N.W. ist Besitzer des Patentes: L-NIL als Inhibitor zur Regeneration der Lunge von an COPD leidenden Patienten (EP2591777B1).

L.H. erhielt Vortragshonorare von Janssen-Cilag und AOP Health sowie Forschungsmittel von MSD.

C.T. erhielt finanzielle Förderung für Forschung von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, und für Vorträge und Beratungstätigkeit von Actelion Pharmaceuticals, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, und nicht-finanzielle Förderung von Actelion, ALK-Abelló, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim und GlaxoSmithKline.

M.W. erhielt Vortragshonorare von Janssen.

V.F. erhielt Reisekosten und Vortragstätigkeiten von Boehringer Ingelheim, BMS, Chiesi, Janssen, MSD, alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

A.O. ist Erfinderin des Patentes (WO2017153472A1 priority date 09.03.2016, erteilt in US, KR, JP, pending in CA, EP, AU) "Biomarker for the diagnosis of pulmonary hypertension (PH)", ohne daraus persönlichen Gewinn zu erhalten. A.O. hat Honorare für Präsentationen und Reiseförderung von MSD erhalten, unabhängig von dieser Arbeit.

O.B., W.M.K., G.K. haben keinen Interessenkonflikt.

## Literatur

- [1] Rich S. World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization; 1998
- [2] Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–744 doi:10.1086/303059
- [3] Grünig E, Janssen B, Mereles D et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102: 1145–1150
- [4] Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741–745
- [5] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879 doi:10.1183/13993003.00879-2022
- [6] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023; doi:10.1056/NEJMoa2213558
- [7] Bundesministerium der Justiz. Gendiagnostikgesetz. 2009 (BGBl. I S. 2529; 3672), das zuletzt durch Artikel 15 Absatz 4 des Gesetzes 04.5.2021 (BGBl. I S. 882) geändert worden ist.
- [8] Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GFH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH). S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *Medizinische Genetik* 2018; 30: 469–522
- [9] Song J, Eichstaedt CA, Rodríguez Viales R et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clinical science (London, England: 1979)* 2016; 130: 2043–2052 doi:10.1042/CS20160531
- [10] Eichstaedt CA, Song J, Benjamin N et al. EIF2AK4 mutation as "second hit" in hereditary pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2016; 17: 141 doi:10.1186/s12931-016-0457-x
- [11] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537 doi:10.1093/eurheartj/ehp297
- [12] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 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 Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975 doi:10.1183/13993003.01032-2015
- [13] Welch CL, Aldred MA, Balachandar S et al. Defining the Clinical Validity of Genes Reported to Cause Pulmonary Arterial Hypertension. *Genet Med* 2023; 25: 100925
- [14] Eyries M, Montani D, Girerd B et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69 doi:10.1038/ng.2844
- [15] Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M et al. Phenotypic Characterisation of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically with Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351
- [16] Larkin EK, Newman JH, Austin ED et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 892–896 doi:10.1164/rccm.201205-0886OC
- [17] Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension – A consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201471 doi:10.1183/13993003.01471-2022
- [18] Montani D, Girerd B, Jais X et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004229 doi:10.1183/13993003.04229-2020
- [19] Grünig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747–1757 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800938
- [20] El-Yafawi R, Rancourt D, Hacobian M et al. Pulmonary hypertension subjects exhibit right ventricular transient exertional dilation during supine exercise stress echocardiography. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019851904 doi:10.1177/2045894019851904
- [21] Harbaum L, Rhodes CJ, Wharton J et al. Mining the Plasma Proteome for Insights into the Molecular Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1449–1460 doi:10.1164/rccm.202109-2106OC
- [22] Southgate L, Machado RD, Gräf S et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 85–95 doi:10.1038/s41569-019-0242-x



- [23] Swietlik EM, Greene D, Zhu N et al. Bayesian Inference Associates Rare KDR Variants with Specific Phenotypes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2021; 14: e003155 doi:10.1161/CIRCGEN.120.003155
- [24] Machado R, Welch CL, Haimel M et al. Biallelic variants of ATP13A3 cause dose-dependent childhood-onset pulmonary arterial hypertension characterised by extreme morbidity and mortality. *J Med Genet* 2021; doi:10.1136/jmedgenet-2021-107831
- [25] Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 384: 1204–1215 doi:10.1056/NEJMoa2024277
- [26] Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81–84 doi:10.1038/79226
- [27] Botney MD, Bahadori L, Gold LI. Vascular remodeling in primary pulmonary hypertension. Potential role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol* 1994; 144: 286–295
- [28] Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500–509 doi:10.1056/NEJMoa021650
- [29] Yung LM, Yang P, Joshi S et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2020; 12: doi:10.1126/scitranslmed.aaz5660
- [30] Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128–1138 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765
- [31] Xanthouli P, Eichstaedt CA, Fischer C et al. Pulmonalarterielle Hypertonie bei Frauen. [Pulmonary arterial hypertension in women]. *Aktuelle Kardiologie* 2021; 11: 30–34
- [32] Tofovic SP, Jackson EK. Estradiol Metabolism: Crossroads in Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci* 2019; 21: doi:10.3390/ijms21010116
- [33] Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A et al. Anastrozole in Pulmonary Arterial Hypertension. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 360–368 doi:10.1164/rccm.201605-1024OC
- [34] Meloche J, Potus F, Vaillancourt M et al. Bromodomain-Containing Protein 4: The Epigenetic Origin of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res* 2015; 117: 525–535 doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307004
- [35] Chelladurai P, Kuenne C, Bourgeois A et al. Epigenetic reactivation of transcriptional programs orchestrating fetal lung development in human pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabe5407 doi:10.1126/scitranslmed.abe5407
- [36] Sommer N, Ghofrani HA, Pak O et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2021; 178: 6–30 doi:10.1111/bph.15016
- [37] Paulin R, Dromparis P, Sutendra G et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans. *Cell Metab* 2014; 20: 827–839 doi:10.1016/j.cmet.2014.08.011
- [38] Lewis GD, Farrell L, Wood MJ et al. Metabolic signatures of exercise in human plasma. *Sci Transl Med* 2010; 2: 33ra37 doi:10.1126/scitranslmed.3001006
- [39] Lewis GD, Ngo D, Hemnes AR et al. Metabolic Profiling of Right Ventricular-Pulmonary Vascular Function Reveals Circulating Biomarkers of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 174–189 doi:10.1016/j.jacc.2015.10.072
- [40] Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM et al. Using the Plasma Proteome for Risk Stratifying Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; doi:10.1164/rccm.202105-1118OC
- [41] Ma L, Roman-Campos D, Austin ED et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 351–361 doi:10.1056/NEJMoa1211097
- [42] Bohnen MS, Ma L, Zhu N et al. Loss-of-Function ABCC8 Mutations in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11: e002087 doi:10.1161/CIRCGEN.118.002087
- [43] Nagaraj C, Tang B, Balint Z et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. *Eur Respir J* 2013; 41: 85–95 doi:10.1183/09031936.00211811
- [44] Olschewski A, Li Y, Tang B et al. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 2006; 98: 1072–1080 doi:10.1161/01.RES.0000219677.12988.e9