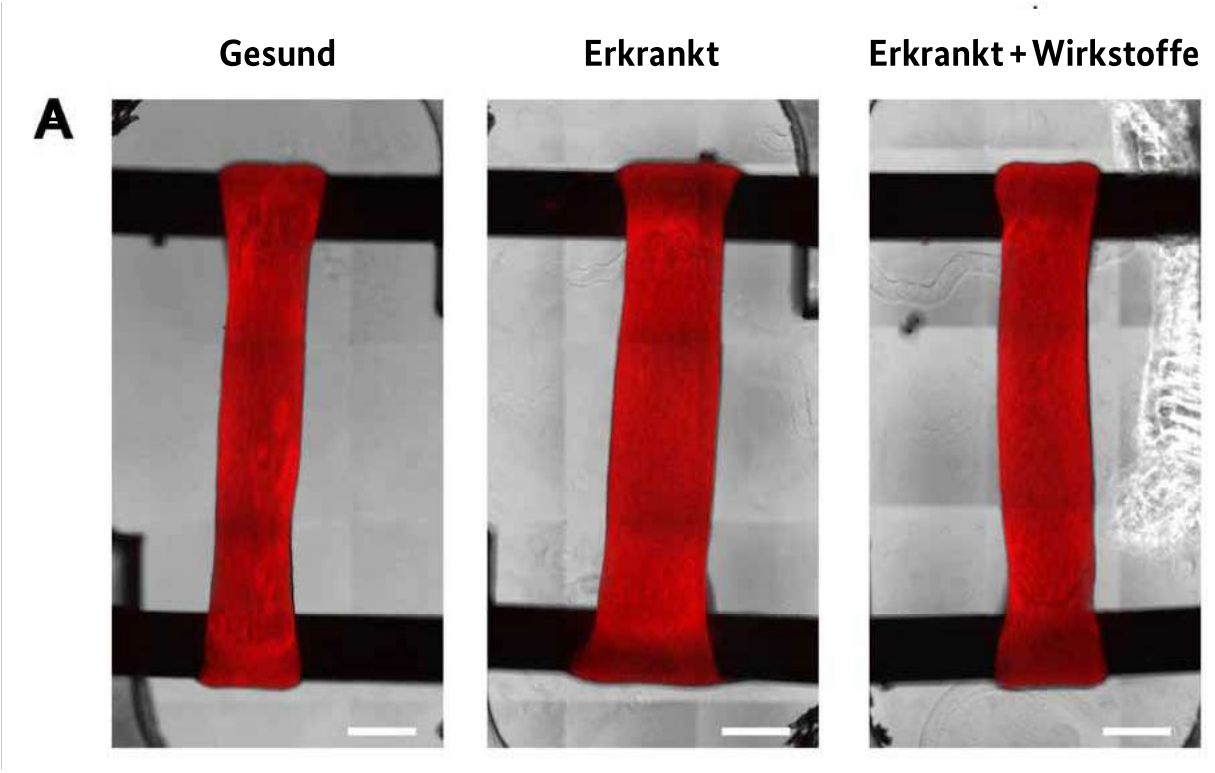
RASopathien: auf der Suche nach Behandlungsmöglichkeiten

Der GeNeRARe-Verbund erforscht die molekularen Ursachen der RASopathien, einer Gruppe von Seltenen Erkrankungen. Das ermöglicht eine gezielte Suche nach Medikamenten, welche die zum Teil schwerwiegenden Symptome lindern.

Unter dem Begriff RASopathien werden unterschiedliche genetische Erkrankungen zusammengefasst. Zu ihnen gehören u. a. das Noonan-Syndrom und die sehr seltenen Erkrankungen CFC- und Costello-Syndrom. Allen diesen Krankheiten ist gemein, dass sich die jeweiligen genetischen Veränderungen auf einen bestimmten molekularen Signalweg – den RAS-MAPK-Signalweg – auswirken, der sehr wichtig für das Wachstum und die Differenzierung der Zellen ist. Funktioniert dieser Signalweg nicht richtig, können Fehlbildungen des Herzens und anderer Organe, Wachstums- und Entwicklungsstörungen, aber auch ein erhöhtes Krebsrisiko die Folge sein.

Auch wenn jede einzelne dieser Erkrankungen für sich betrachtet selten ist, gehören die RASopathien zusammengenommen zu den häufigsten genetischen Erkrankungen. Bislang sind die Mechanismen dieser Erkrankungen noch nicht ausreichend erforscht: Vieles über die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, deren Auswirkungen auf Entwicklungsvorgänge und Organfunktionen sowie Zusammenhänge mit der Krankheitsausprägung sind noch unbekannt und eine gezielte Behandlung deshalb nicht verfügbar. Um diese Lücken zu schließen, haben sich verschiedene Forschungsgruppen, die zum Teil bereits seit vielen Jahren zu RASopathien forschen, zu einem multidisziplinären Verbund zusammengeschlossen, dem GeNeRARe-Verbund (German Network for RASopathy Research). Gemeinsam wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die ursächlichen Genveränderungen und die damit einhergehenden Störungen im RAS-MAPK-Signalweg identifizieren sowie die



Die Forschenden untersuchen mögliche Wirkstoffe zur Behandlung von RASopathien an Herzmuskelstreifen, die sie im Labor aus pluripotenten Stammzellen züchten (s. Kasten). Der Herzmuskelstreifen eines RASopathie-Patienten (Mitte) ist im Vergleich zu dem eines gesunden Spenders (links) deutlich verdickt. Diesen Effekt konnte der hier untersuchte Wirkstoff sichtbar reduzieren (rechts).

Professor Dr. Martin Zenker koordiniert den Forschungsverbund.

Auswirkungen auf Funktionen von Zellen und Organen verstehen, um letztlich gezieltere Behandlungen zu ermöglichen.

Frühere Diagnosen und bessere Vorhersagen zum Krankheitsverlauf möglich

Erste Erfolge gibt es bereits: Die Forschenden haben eine Datenbank entwickelt, die alle genetischen Veränderungen der Erkrankten umfassen soll und die sie nun kontinuierlich erweitern. Mit ihrer Hilfe können sie bestimmten Genveränderungen einen möglichen Krankheitsverlauf zuordnen und so das Risiko für die unterschiedlichen Symptome oder Erkrankungskomplikationen besser abschätzen. Dadurch können die behandelnden Ärztinnen und Ärzte frühzeitig gezieltere Untersuchungen und Behandlungen einleiten, um den Betroffenen zu helfen.

Möglich wurde diese Datenbank, weil die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zahlreiche weitere Gene und Genveränderungen entschlüsseln konnten, die an der Entstehung der unterschiedlichen RASopathien beteiligt sind. Bei einigen von diesen konnten sie zudem bereits feststellen, in welcher Weise sie den RAS-MAPK-Signalweg beeinflussen und warum sie welche Symptome hervorrufen.

Allen genetischen Veränderungen, die bislang genauer analysiert wurden, ist gemein, dass sie nicht dazu führen, dass einzelne Gene ausfallen und der RAS-MAPK-Signalweg dadurch unterbrochen wird. Vielmehr bewirken sie, dass der Signalweg stärker aktiviert wird als bei gesunden Menschen. Für die Therapie macht das einen bedeutenden Unterschied: „Wir suchen daher nicht nach einer komplexen Gentherapie, um ein defektes Gen auszutauschen. Sondern eigentlich ‚nur' nach einem Medikament, das die zu starke Aktivierung abmildert. Einige solche Medikamente – sogenannte Inhibitoren – existieren bereits, wir testen sie gerade an den entsprechenden Krankheitsmodellen", erläutert Professor Dr. Martin Zenker. Der Humangenetiker der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg koordiniert den Verbund.

GeNeRARe-Verbund

Die experimentellen Arbeiten des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten GeNeRARe-Verbundes werden zu einem großen Teil an sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) durchgeführt. Dafür werden Blut- oder Hautzellen von Betroffenen zunächst in iPSC umgewandelt, um aus diesen im nächsten Schritt beispielsweise Herzmuskel- oder Nervenzellen zu züchten. Aus ihren Versuchen mit diesen Zellen können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dann schließen, welche Prozesse in den entsprechenden Organen der Erkrankten gestört sind. Damit diese Versuche möglich wurden, mussten die Forschenden des Verbundes zunächst einen Weg finden, das iPSC-System auch für ihre Arbeiten nutzen zu können. Heute ersetzt dieses System in vielen Teilprojekten des GeNeRARe-Verbundes die Tierversuche und wird stetig weiterentwickelt.

Erste experimentelle Studien gestartet

Bestimmte Wirkstoffe prüfen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bereits in experimentellen Studien. So konnte an im Labor gezüchtetem Herzmuskelgewebe durch ein Medikament die krankheitsbedingte Verdickung vermindert werden, die bei den Betroffenen zu Veränderungen des Herzmuskels führt. Sollte sich diese Wirkung durch weitere Untersuchungen bestätigen, könnten in einem nächsten

Am 29. Februar ist Rare Disease Day!

Wie beim ersten Tag der Seltenen Erkrankungen im Jahr 2008 fällt der diesjährige Rare Disease Day auf den ebenfalls seltenen 29. Februar. Dieser Tag soll Aufmerksamkeit schaffen für die vielen Seltenen Erkrankungen und den betroffenen Menschen eine Stimme geben und sie unterstützen.
Allein in Deutschland leben insgesamt rund vier Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung. Eine Krankheit gilt als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Viele der mehr als 6.000 Seltenen Erkrankungen sind noch weitgehend unerforscht, und es bestehen oftmals nur unzureichende Diagnose- und Therapiemöglichkeiten.
Teil der gesamtgesellschaftlichen Verpflichtung, um die medizinische Versorgung und Betreuung von Betroffenen mit Seltenen Erkrankungen zu verbessern, ist daher die Förderung fachübergreifender und internationaler Forschung. Das BMBF unterstützt daher seit 2003 deutschlandweit vernetzte Forschergruppen. In der nunmehr vierten Förderphase (2019 bis 2022) werden elf Forschungsverbünde mit insgesamt 65 Projektgruppen und einer Gesamtsumme von rund 33 Millionen Euro gefördert. Zusätzlich werden zur Stärkung der internationalen Vernetzung ab 2020 weitere 3,3 Millionen Euro für drei Jahre bereitgestellt.

Mehr Informationen:
Research for Rare – Forschung für Seltene Erkrankungen
www.research4rare.de

BMBF – Seltene Erkrankungen
www.bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-379.html
www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-nationale-forderung-3386.php

Schritt solche Medikamente in einer klinischen Studie an Patientinnen und Patienten getestet werden. „Denkbar ist aber auch, dass es Medikamente gibt, die nicht nur in der Behandlung einzelner Symptome der RASopathien wirksam sind, sondern mehrere oder sogar alle Krankheitszeichen gleichermaßen günstig beeinflussen. Solche Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen sind das ultimative Ziel unserer Suche“, führt Zenker aus.

Der RAS-MAPK-Signalweg spielt aber nicht nur bei der Entstehung der RASopathien eine wichtige Rolle. Auch bei vielen Krebserkrankungen ist er in seiner Funktion verändert. Die Einblicke, die die Forscher des GeNeRARe-Verbundes durch ihre Untersuchungen erhalten, könnten daher zukünftig auch für die Tumorforschung von großem Interesse sein.

Originalpublikation:
Grant AR, Cushman BJ, Cavé H et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. Hum Mutat. 2018 Nov; 39(11):1485-1493. doi: 10.1002/humu.23624.

Ansprechpartner:
Prof. Dr. Martin Zenker
Universitätsklinikum
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Institut für Humangenetik
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
Tel.: 0391 67-15062
E-Mail: martin.zenker@med.ovgu.de