

## Genomforschung im Dienste der Gesundheit von Kindern

Prof. Dr. med. Ania Carolina Muntau

Forschungszentrum Kinderklinik

Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität

E-mail: [Ania.Muntau@med.uni-muenchen.de](mailto:Ania.Muntau@med.uni-muenchen.de)

Aktuelle Studien belegen eindrucksvoll den hohen gesundheitsökonomischen Stellenwert von genetischen Erkrankungen im Kindesalter. Diese sind als einzelne „orphan diseases“ selten, betreffen jedoch in ihrer Summe eines von 500 Kindern.

Bei vielen dieser Kinder kann die Diagnose bereits in den ersten Lebenstagen im Rahmen von Neugeborenen-Screening-Untersuchungen diagnostiziert werden. 1999 initiierten wir, unterstützt durch das Bayerische Gesundheitsministerium, die Krankenkassen in Bayern und die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, das Bayerische Modellprojekt Neugeborenen-Screening. Der Einsatz neuer Technologien ermöglichte ohne Mehraufwand die Erweiterung der Zahl der erfassbaren Erkrankungen von 3 auf 30. Hierdurch konnte die Früherkennungsrate von Kindern mit behandelbaren genetischen Erkrankungen von früher 1:2.600 auf 1:1.350 verdoppelt werden. Durch die Früherkennung dieser zum Teil lebensbedrohlichen Erkrankungen können Todesfälle und körperliche und geistige Behinderungen bei einer Vielzahl von Kindern verhindert werden. Die in Bayern erarbeiteten Erfolge führten im Juli 2005 zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings bundesweit in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung.

Fortschritte auf dem Gebiet der funktionellen Genomik haben zu der Erkenntnis geführt, dass überraschend viele der o.g. genetisch bedingten Erkrankungen durch Störungen der Proteinfaltung verursacht werden. Dabei eröffnet die gezielte pharmakologische Korrektur von Proteinfaltungs-Defekten neue Therapieoptionen. Für die Phenylketonurie konnten wir kürzlich zeigen, dass die hochdosierte Gabe des Kofaktors (BH<sub>4</sub>) des defekten Enzyms (Phenylalaninhydroxylase) bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Rekonstitution der Enzymfunktion führt (*Muntau et al., New Engl J Med, 2002,347:2122-2132*). Der zugrundeliegende Wirkmechanismus ist bisher jedoch noch unbekannt. Unsere Hypothese lautet, dass pharmakologische Dosen an BH<sub>4</sub> die Faltung des Proteins verbessern, hierdurch das Protein stabilisieren und die Enzymaktivität normalisieren. Dies bedeutet für betroffene Patienten, dass die überaus belastende, lebensbegleitend einzuhaltende strenge synthetische Diät – bis heute die einzige Behandlungsmöglichkeit – durch die Einnahme einer natürlichen, körpereigenen Substanz ersetzt werden kann. Hiermit ist für die Patienten ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität verbunden. Bisher ist die Substanz jedoch noch nicht als Medikament zugelassen. Ein erster Schritt auf diesem Weg ist die „orphan drug designation“, die uns für die Anwendung von BH<sub>4</sub> bei der Therapie der Phenylketonurie durch Defekt der PAH von der Europäischen Kommission erteilt wurde. Derzeit planen wir im Rahmen einer Industriekooperation die erforderlichen präklinischen und klinischen Studien zur Marktzulassung von BH<sub>4</sub> für die Behandlung von Kindern mit Phenylketonurie, sodass dieses Medikament unseren Patienten hoffentlich bald zur Verfügung stehen wird.

Erste Forschungsergebnisse legen den Schluss nahe, dass verschiedene natürliche und chemische Substanzen als „Faltungshelfer“ auch bei anderen Erkrankungen mit defekter Proteinfaltung wirksam sein könnten. Hierzu gehören z.B. die Mukoviszidose, der Medium-Chain-Acyl CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel, die Alzheimer-, Creutzfeldt-Jakob- und die Parkinsonerkrankung, spezielle Krebserkrankungen und der Altersdiabetes. Neue Therapiekonzepte sollen daher zunächst an der Modellerkrankung Phenylketonurie evaluiert und in der Folge auf andere Erkrankungen mit defekter Proteinfaltung übertragen werden.

Hieraus ergibt sich eine Vision, die auf Grundlage jüngster Forschungsergebnisse greifbar wird. Es handelt sich um die Entwicklung individueller, auf die genetische Ausstattung des Patienten zugeschnittene Therapieansätze. So sollen sowohl die Dosierung der „Faltungshelfer“ als auch mögliche Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffen auf die beim Patienten vorliegende genetische Veränderung abgestimmt werden, um eine optimierte Therapie erzielen zu können.

Neben der wissenschaftlichen Bedeutung des Projektes, die v.a. in der potentiellen Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf Krankheiten mit ähnlichen Entstehungsmechanismen liegt, ist es unser Anliegen, einen Beitrag zur Unterstützung eines wichtigen gesellschaftspolitischen Anliegens zu leisten, der Verbesserung der Lebensqualität von Kindern mit „orphan diseases“.