

Multidisziplinär zur besseren klinischen Versorgung



Das German Network of Rasopathy Research (GeNeRaRe) wurde 2016 neu in die Förderlinie des BMBF aufgenommen. Der Koordinator Professor Martin Zenker vom Universitätsklinikum Magdeburg stellt den Verbund vor.

Herr Professor Zenker, welche Erkrankungen zählen zu den Rasopathien?

„RASopathien“ ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe pathogenetisch verwandter Erkrankungen. Gemeinsame Ursache ist eine durch Genmutationen bedingte Störung im RAS-MAPK-Signalweg. Der gemeinsame molekulare Mechanismus spiegelt sich in den Ähnlichkeiten und Überschneidungen der klinischen Krankheitsbilder wider. Zu den RASopathien rechnet man das Noonan-Syndrom mit seinen Subtypen, die verwandten Erkrankungen cardio-facio-cutanes (CFC-) Syndrom, Costello-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 1. Zu den typischen Merkmalen, die Patienten mit RASopathien aufweisen, gehören bestimmte äußerliche Auffälligkeiten, Anomalien des Herzens, vermindertes Wachstum, Auffälligkeiten der Haut und Haare, Entwicklungsstörungen und intellektuelle Defizite sowie ein erhöhtes Risiko für bestimmte Neoplasien (Leukämien, Tumoren). Die Häufigkeit und Ausprägung der genannten Merkmale ist für verschiedenen Typen der RASopathien aber auch innerhalb einer Entität variabel. **Wieviele Menschen sind davon betroffen?**

Noonan-Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 gehören zu den häufigeren unter den genetisch bedingten seltenen Erkrankungen (jeweils etwa 1:3.000). Das CFC- und das Costello-Syndrom sind jedoch sehr selten – man geht von etwa 1:300.000 aus. Auch bei vorsichtiger Schätzung gibt es in Deutschland somit mehrere 10.000 Betroffene mit einer Erkrankung aus der Gruppe der RASopathien. Hinzu kommt eine beträchtliche Zahl nicht diagnostizierter Fälle wegen der zum Teil sehr milden Ausprägung und aufgrund mangelnder Kenntnis des Krankheitsbildes.

Wie geht es Menschen mit einer RASopathie?

Auch wenn die Ausprägung individuell sehr unterschiedlich sein kann, haben viele Betroffene erhebliche Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit und Lebensqualität. Neurokognitive Defizite und, vor allem beim

Noonan-Syndrom, die hypertrophe Kardiomyopathie sind dabei wesentlich für die langfristige Morbidität verantwortlich.



Prof. Martin Zenker
Koordinator GeNeRARE
Universitätsklinikum Magdeburg

Wie wird den Patienten bisher geholfen?

Das Vorliegen einer RASopathie kann aufgrund des klinischen Bildes vermutet und meist durch eine molekulargenetische Untersuchung gesichert werden. Doch wenige Ärzte sind mit den Krankheitsbildern so gut vertraut, dass sie den klinischen Verdacht äußern. Durch die aktuellen Fortschritte der molekulargenetischen Diagnostik bedeutet ein vor einigen Jahren unauffälliges Testergebnis keineswegs, dass die Erkrankung ausgeschlossen ist. Eine standardisierte Therapie gibt es bisher nicht. Die verfügbaren Behandlungsmaßnahmen sind symptomatisch und unabhängig vom besonderen Kontext des syndromalen Krankheitsbildes. Die meisten Patienten werden von mehreren Fachspezialisten hinsichtlich der verschiedenen Einzelaspekte betreut. Dabei betreuen die jeweiligen Ärzte und Therapeuten oft nur diesen einen Fall oder einige wenige Fälle mit dem gleichen Krankheitsbild.

Was war Anlass Ihres Forschungsverbundes?

Zur Gründung des Forschungsverbunds GeNeRARE trugen zwei wesentliche Umstände bei: Zum einen haben die weltweiten Forschungen zu RASopathien in den letzten Jahren zwar umfassende Kenntnisse zu deren genetischen Grundlagen geliefert, das Verständnis über die genaue Pathogenese und -physiologie in den von der Erkrankung betroffenen Organen/Organsystemen ist aber noch immer rudimentär. Von einer Translation

der Forschungsergebnisse in die klinische Versorgung ist man noch weit entfernt. Zum anderen stellten wir fest, dass es in Deutschland bereits mehrere Gruppen gibt, die auf dem Gebiet der RASopathien exzellente Forschung machen, sowie andere, deren Forschungsfeld hervorragend auf die RASopathien anwendbar ist. Diese verschiedenen Expertisen zusammenzuführen und Kräfte zu bündeln ist die Intention dieses Verbundes.

Wo liegen die Schwerpunkte Ihrer Arbeit?

Das Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, durch einen multimodalen und multiprofessionellen Ansatz Lücken im bisherigen Wissen über die Pathogenese und -physiologie zu schließen. Dabei liegt ein Schwerpunkt auf den für die langfristige Prognose besonders bedeutsamen Krankheitserscheinungen, den neurokognitiven Defiziten und den kardiologischen Problemen. Das genaue Verständnis der molekularen Pathophysiologie RASopathie-assoziiierter Mutationen ist entscheidend für die Identifikation therapeutischer Ansatzpunkte. Auf verschiedenen Ebenen werden wir prüfen, in wieweit sich diese Veränderungen pharmakologisch beeinflussen lassen.

Was erhoffen Sie sich von Ihrer Arbeit?

Wir erwarten eine Verbesserung der klinischen und molekulargenetischen Diagnostik, eine präzisere Klassifikation der verschiedenen Erkrankungen und prognostische Einschätzung, sowie eine Vertiefung der Erkenntnisse über molekulare und pathophysiologische Mechanismen. Durch die Sammlung von standardisierten Daten zum klinischen Verlauf, die Ermittlung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sowie die Etablierung moderner genetischer Diagnoseverfahren geht der GeNeRARE-Verbund konkrete Schritte hin zur Translation von grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen zu klinischen Anwendungen.

Wie können Patienten aktiv unterstützt werden?

Der Verbund wird eng mit Organisationen der Selbsthilfe zusammenarbeiten. Geplant sind unter anderem ein Patientenregister, die Beteiligung bei der Erstellung von Empfehlungen und allgemeinverständlichem Informationsmaterial sowie eine klinische Arzneimittelstudie.

Weitere Informationen unter: <http://www.research4rare.de/forschungsverbuende/generare/>