



Seltene Erkrankungen – eine Volkskrankheit

Seltene Erkrankungen sind nicht selten

Erkrankungen gelten in Europa als «selten», wenn weniger als einer von 2'000 Einwohnern betroffen ist. Viele Seltene Erkrankungen treten noch weit aus weniger häufig auf, nur einmal in 50'000 oder 100'000 Einwohnern, bei manchen gibt es in der Schweiz nur einen einzigen bekannten Fall. Trotzdem sind Seltene Erkrankungen de facto ziemlich häufig, denn: Fast ein Viertel (etwa 7'000) aller ungefähr 30'000 bekannten Krankheiten gilt als «selten». Jeder zwanzigste Patient leidet gemäss Schätzungen an seltenen Erkrankungen. In ganz Europa sind also etwa 20 Millionen Menschen betroffen, in der Schweiz alleine 400'000. Das entspricht fast der Gesamtbevölkerung der Stadt Zürich

Die «seltenen» Erkrankungen sind allein aufgrund ihrer relativen Häufigkeit in einer Gruppe zusammengefasst, diese ist deshalb sehr heterogen. Etwa 80% erblich bedingte und viele andere genetisch bedingte Krankheiten müssen als «selten» eingestuft werden. Neben einigen gut verstandenen und behandelbaren Leiden (z.B. Thalassämien, Phenylketonurie, Morbus Fabry, Morbus Gaucher etc.) gibt es aber auch viele derzeit unheilbare Erkrankungen.

Immer besser erkennbar

Lange Zeit waren Seltene Erkrankungen die «Waisenkinder» in der Humanmedizin. Im englischen Sprachraum heissen sie darum auch «orphan diseases». Das Interesse der pharmazeutischen Industrie und vieler Ärzte war lange begrenzt. Für eine adäquate und Erfolg bringende Behandlung fehlten das notwendige Detail-Wissen und die dafür nötigen Medikamente.

«Es gibt drei wichtige Gründe, sich mit Seltenen Erkrankungen zu befassen. Erstens sind hier genetische Ursachen und Krankheitsausprägung oft ganz klar verknüpft. Zweitens gibt es meist sehr starke

Patienten- und Unterstützungsorganisationen, die Behandlungsmöglichkeiten suchen und die Forschung fördern. Drittens weiss man aus Erfahrung: sobald für Seltene Erkrankungen Medikamente verfügbar sind, stellt sich heraus, es gibt viel mehr Patienten als erwartet. Warum? Ärzte sind zurückhaltend mit Diagnosen, oder erkennen die Erkrankung schlicht nicht, wenn es so wenig Fälle gibt. Sobald aber eine Heilung möglich ist, erhält die Erkrankung mehr Aufmerksamkeit und wird eher diagnostiziert. Das Augenmerk auf Seltene Erkrankungen kommt somit allen zugute: biomedizinischen Wissenschaftlern, Patienten und ihren Ärzten und auch der pharmazeutischen Industrie.» Das sagt Susan Gasser, Professorin und Leiterin des Basler Friedrich Miescher Instituts FMI und Stiftungsrätin der Gebert Rüt Stiftung, die seit Jahren die Erforschung seltener Erkrankungen unterstützt.

Grosse Fortschritte

Die Situation ändert sich heute tatsächlich konstant zu Gunsten der Betroffenen. In den vergangenen Jahren machten zahlreiche Forschungsgruppen – insbesondere auch in der Schweiz – Fortschritte bei der Diagnose und Suche nach Behandlungsmöglichkeiten, das Interesse der Industrie steigt, Verantwortliche für Gesundheitspolitik machen sich für eine nationale Strategie stark. Mitte Juli 2011 waren in der Schweiz 105 Medikamente für 145 Indikationen von Seltenen Erkrankungen zugelassen, seit Anfang 2010 bewilligte die Swissmedic 45 Neuzulassungen. Einige Medikamente darunter können gegen mehrere seltene Erkrankungen eingesetzt werden, zum Beispiel Wachstumshormone bei Prader-Willi-Patienten und am Turner-Syndrom Erkrankten, denn beide leiden unter Kleinwuchs.

Forschende erkennen bei immer mehr seltenen Erkrankungen, wie sie entstehen. Das ist die Grund-

«Keine Krankheit kann zu selten sein, um ihr die Aufmerksamkeit zu verweigern. Seltene Krankheiten sind selten, aber die Anzahl der betroffenen Patienten zahlreich» www.orpha.net

Schutz vor dem eigenen Immunsystem

Patienten mit Muckle Wells Syndrome (MWS), einer seltenen, vererbten Auto-Immunerkrankung, leiden an Symptomen wie stark geröteten Augen, Hautekzemen, Fieberschüben oder Schüttelfrost, starke Kopfschmerzen und Migräne, extreme Erschöpfung, Muskel- und Gelenkschmerzen. Siobhan Walsh aus England leidet seit ihrer Geburt an dieser Erkrankung. Ihre Mutter starb mit vielen der genannten Symptome ohne je mit MWS diagnostiziert worden zu sein. Denn obwohl Thomas J. Muckle and Michael Wells die Erkrankung bereits 1962 eingehend beschrieben, fanden Forschende erst im Jahr 2001 heraus, dass MWS durch die Mutation eines Gens hervorgerufen wird. Danach wurde rasch der Wirkmechanismus aufgeklärt: Die Entzündungen verschiedenster Gewebe beim MWS werden durch eine Überproduktion eines Proteins des Immunsystems, Interleukin-1 beta oder kurz IL-1 β verursacht. Das Immunsystem jedes Menschen bildet IL-1 β zur Krankheitsbekämpfung. Werden zu viele dieser Antikörper gebildet, «bekämpft» das Immunsystem aber den eigenen Körper.

Seit 2009 steht Patienten wie Siobhan Walsh ein Medikament zur Verfügung, das überschüssiges IL-1 β im Körper abfängt. Es ist ein vollständig humaner Antikörper gegen IL-1 β , er enthält keine Gensequenzen aus anderen Spezies. Hergestellt wird dieses Molekül in Zellkulturen aus menschlichen Zellen. Zur Entwicklung des Präparats waren neben Bakterien- und Hefekulturen auch transgene Mäuse nötig, in deren Erbmateriale man den genetischen Code für den Anti-IL-1 β zunächst einbaute. In späteren Schritten wurden die Bestandteile aus Mausgenen dann Stück für Stück durch menschliche ersetzt. Hierfür und um die

Wirkungsweise zu studieren wurden weitere genetisch veränderte Tiere, vor allem Mäuse, eingesetzt. Vor der ersten Anwendung beim Menschen untersuchte man dann wie bei jedem anderen Medikament dessen Sicherheit und Wirkung zuerst in gesunden Nage- und Säugetieren. Ohne solche Tierexperimente erhält kein Medikament die Zulassung zu klinischen Versuchen bzw. für die Vermarktung.

Siobhan Walsh war eine der ersten Patientinnen, die im Rahmen klinischer Studien mit dem Präparat behandelt wurde. «Alle meine Symptome, unter denen ich zuvor jahrelang so gelitten hatte, verschwanden innerhalb weniger Stunden, und nach nur 48 Stunden wusste ich: das wirkt wirklich! Denn zwei gesundheitlich gute Tage am Stück, das hatte ich zuvor nie im Leben gekannt.» Siobhan konnte wegen der Krankheit ab dem Alter von 15 Jahren nur noch auf Krücken gehen. Die braucht sie heute nicht mehr. Sie arbeitet Vollzeit als Taxifahrerin, kann wieder selbständig leben und hat, wie sie berichtet, wieder ein normales Sozialleben.

Inzwischen ist das Medikament in Europa und in den USA zur Behandlung von MWS zugelassen und es laufen klinische Studien für dessen Einsatz bei weiteren schweren Seltenen Erkrankungen.

lage, um ein erfolgreiches Medikament entwickeln zu können. «Es besteht die Hoffnung, dass wir im Bereich seltene Erkrankungen in den nächsten Jahrzehnten wirklich einen grossen Schritt vorwärtskommen», erklärt Susan Gasser. Ihre Arbeitsgruppe konnte kürzlich gemeinsam mit einem Gastforscher aus der Hebrew University in Jerusalem mithilfe von Experimenten am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* den molekularen Mechanismus der seltenen, vererbten Emery-Dreifuss Muskelschwäche im Detail aufklären. Ein verändertes Strukturprotein der inneren Zellkernmembran, Lamin A, spielt nicht nur bei der dieser Muskelschwäche, sondern auch bei der seltenen Erbkrankheit Progeria Infantilis (auch Hutchinson-Gilford-Syndrom) eine entscheidende Rolle. Hier führt eine Punktmutation von Lamin A zu einer Deformation des Zellkerns. Betroffene Kinder werden ohne Auffälligkeiten geboren und entwickeln erste Symptome im Alter von sechs bis zwölf Monaten: sie altern und vergreisen fünf- bis zehnmal schneller als Gesunde.

Die akuten und zukünftigen Herausforderungen für die Gesundheit von Mensch, Haus- und Nutztieren stellen grosse Anforderungen an die Wissenschaft. Aber sie tragen auch immer öfter Früchte – auch für Seltene Erkrankungen. Matthias Baumgartner, Professor und Spezialist für seltene Stoffwechselerkrankungen am Kinderspital in Zürich, gibt ein Beispiel: «Bei Erkrankungen der roten Blutkörperchen wie der Sichelzellanämie oder den Thalassämien brachte die technische Möglichkeit, Hämoglobin und dessen Produktion zu untersuchen, zutage, dass es viele verschiedene Formen der Thalassämie gibt, und man konnte erstmals die zugrunde liegenden Defekte erforschen. Heute ist es vor allem der Einblick ins Erbgut, der uns Medizinern enorm dabei hilft, viele seltene Erkrankungen präzise und relativ rasch zu erkennen.»

Tiere helfen, vertiefte Einblicke zu gewinnen

Diesen Blick ins Erbgut werfen Forschende zunächst immer bei Tieren, um Grundlagen zu erkennen und Mechanismen zu verstehen. Generell tragen Tierversuche wesentlich zur Umsetzung bahnbrechender Entdeckungen aus der biologischen Grundlagenforschung in die angewandte Forschung bei. Sie haben eine Schlüsselfunktion für die Entdeckung von Lebensvorgängen, die Aufklärung von Krankheiten, und die Entwicklung neuer medizinischer Verfah-

ren für Mensch und Tier: In 75 von 98 Forschungsarbeiten, die den Nobelpreis für Medizin und Physiologie, erhielten, waren Tierversuche direkt involviert.

«Die hohe Qualität der medizinischen Versorgung in der heutigen Zeit wäre ohne Forschung im Tierversuch nicht erreicht worden. Es ist wichtig, die Gesellschaft über die grosse Bedeutung der tierexperimentellen Forschung für die Gesundheit von Mensch und Tier zu informieren,» sagt dazu Prof. Dr. Burkhard Ludwig, Leiter Medizinisches Forschungszentrum, Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St. Gallen.



Abb. 1: Zebrafisch

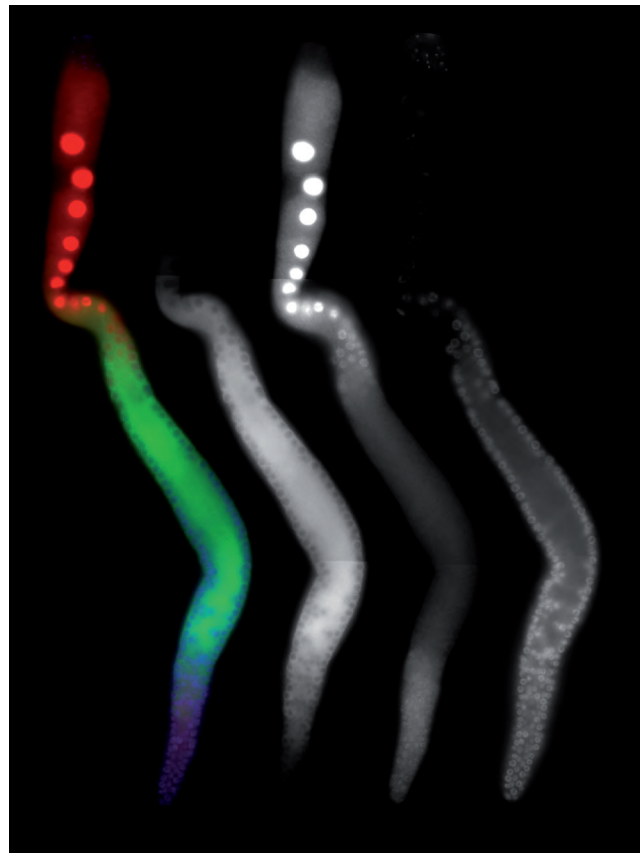


Abb. 2: Fadenwürmer

Der Einsatz von Experimenten bei Tierarten wie dem Fadenwurm oder Zebrafischen wird von Vielen eher toleriert als bei Säugetieren, insbesondere wenn man sie genetisch verändert. «Für grundlegende

«Die hohe Qualität der medizinischen Versorgung in der heutigen Zeit wäre ohne Forschung im Tierversuch nicht erreicht worden.» Prof. Dr. Burkhard Ludewig

Untersuchungen sind – meist genetisch veränderte – Nagetiere die wichtigsten Untersuchungsmodelle. Für die Übertragung vielversprechender Ergebnisse in die klinische Anwendung sind aber Tiermodelle nötig, die dem Menschen hinsichtlich Anatomie und Physiologie näher stehen», sagt hierzu Prof. Dr. Eckhard Wolf, Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Ludwig-Maximilian-Universität München. «Das Schwein ist beispielweise aus verschiedenen Gründen für manche Forschungsfelder bei seltenen Erkrankungen besonders geeignet. Fortschritte bei der Aufklärung seines Erbmaterials sowie bei leistungsfähigen und kosteneffizienten transgenen Technologien werden seine Bedeutung weiter erhöhen.» Die Arbeitsgruppe von Eckhard Wolf sucht mit genetisch veränderten Ferkeln unter anderem beim Morbus Tay-Sachs nach neuen Lösungen. Diese angeborene Fettstoffwechselstörung führt zu schwerster Intelligenzminderung mit Erblindung. Betroffene Kinder versterben in der Regel bis zum dritten Lebensjahr, denn bei dieser seltenen Erbkrankheit können bis heute nur die Symptome behandelt werden.

Einige Beispiele für weitere Erfolge bei Seltenen Erkrankungen der letzten Jahre:

- chronische myeloische Leukämie: Eine seltene Form von Blutkrebs mit starker Vermehrung der weissen Blutkörperchen kann heute in vielen Fällen mit Medikamenten sehr erfolgreich behandelt werden.
- Phenylketonurie: Etwa eines von 10 000 Neugeborenen müsste lebenslang die Einnahme der Aminosäure Phenylalanin möglichst tief halten, sonst drohen schwere Hirnschäden. Ein neues Medikament hilft den Betroffenen die strikte Diät zu lockern.

- Gaucher Typ 1: Blutarmut, die heute je nach Schwere der Erkrankung relativ gut mit einer Enzyersatztherapie oder mit einem Medikament behandelt werden kann.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich, obwohl Wissenschaftler lange Zeit zahlreiche Versuche mit Zellen und Geweben durchgeführt haben und im Zeitalter der Systembiologie unser Wissen auch mittels Computersimulation erweitern können.

Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. Mausclick will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur Dank Tierversuchen möglich waren.

IMPRESSUM

Herausgeberin in Cooperation:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10
Postfach
8034 Zürich
info@forschung-leben.ch
www.forschung-leben.ch
www.recherche-vie.ch

Autorin:
Dr. Sabine Rosta

Redaktion:
Astrid Kugler «Forschung für Leben»