

# SCIENCE

# AKTUELL

SELTENE KRANKHEITEN

OKTOBER 2017

GEN SUISSE.

# INHALT

## SELTENE KRANKHEITEN

- 4 **DER STEINIGE WEG** ZUR RICHTIGEN DIAGNOSE
- 7 **ORPHAN DRUGS**
- 8 **POLITISCHE BESTREBUNGEN** IN DER SCHWEIZ
- 9 **AUS DER FORSCHUNG**
- 10 **AUSBLICK**

## MEILENSTEINE





*Haben Sie schon einmal etwas von Sitosterolanämie, dem juvenilen Xanthogranulom oder Epidermolysis bullosa gehört? Nein? Dann geht es Ihnen wie den meisten Menschen. Hinter den unaussprechlichen Namen verstecken sich nicht nur seltene Krankheiten, sondern auch unbeschreibliche Schicksale, Kampfgeist und Mut.*

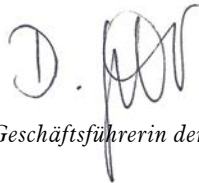
*Man spricht von einer seltenen Krankheit, wenn nur eine von 2000 Personen betroffen sind. Die meisten dieser Krankheiten sind allerdings noch viel seltener. Für bestimmte Krankheiten bedeutet dies, dass nur ein einziger Fall in der ganzen Schweiz auftritt. Oft lösen solche Krankheiten eine bleibende Behinderung aus oder sind lebensbedrohend, den Patienten bleibt nicht viel Zeit. Auch wenn sich die meisten Krankheiten bereits im Kindesalter manifestieren, können seltene Krankheiten in jedem Alter auftreten. Das bekannteste Beispiel ist der Physiker Stephan Hawkin, der in seinem 21. Lebensjahr mit der Diagnose Amyotrophische Lateralsklerose konfrontiert wurde. Heute sind über 7000 seltene Krankheiten bekannt und täglich werden es mehr. In den meisten Fällen liegt die Ursache in den Genen. Falsche, fehlende oder in Überzahl vorkommende DNA-Bausteine (Gene) führen dazu, dass bestimmte Proteine in unserem Körper nicht, in falscher Dosis oder falscher Zusammensetzung gebildet werden.*

*Um die Diagnose seltener Krankheiten voranzutreiben, das Wissen über diese Krankheiten bei Fachpersonen und in der Öffentlichkeit zu verbessern, Angehörige besser zu versorgen, zu beraten und um Forschung und Industrie bei ihrem Bestreben zu unterstützen, wurde im Jahr 2014 das Nationale Konzept Seltene Krankheiten geschaffen. Seltene Krankheiten sollen in der Schweiz besser behandelt und Patienten optimal mit Arzneimitteln versorgt werden.*

*Die aktuelle Ausgabe des Science Aktuell gibt einen Einblick in die Herausforderungen, mit denen Patienten mit seltenen Krankheiten zu kämpfen haben. Er beschreibt die aktuellen Bestrebungen in der Schweiz, die Situation für solche Menschen zu verbessern, und zeigt, wie Forschung und Industrie dazu beitragen, die Symptome dieser Patienten zu lindern. Am Ende blicken wir in die Zukunft. Lassen Sie sich in Erstaunen versetzen!*

*Bleiben Sie gespannt. Wir wünschen eine interessante Lektüre!*

Dr. Daniela Suter



Geschäftsführerin der Stiftung Gen Suisse

## DER STEINIGE WEG ZUR RICHTIGEN DIAGNOSE

Lena ist acht Jahre alt, als sie mit einer Schwellung an Knie und Ellenbogen ins Kinderspital eingewiesen wird. Nach eingehender Untersuchung durch verschiedene Spezialisten geht man von der seltenen Krankheit juveniles Xanthogranulom aus. Weitere Untersuchungen stehen an. Zwei Jahre später beginnt man mit der Therapie, doch diese schlägt nicht an. Es folgen weitere Untersuchungen und erstmals genetische Analysen. Nach einem weiteren Jahr ist klar, Lena leidet nicht am juvenilen Xanthogranulom, sondern an Sitosterolämie.

### *Feder 14. in der Schweiz ist betroffen*

In der Schweiz leben heute ca. 580 000 Menschen mit einer seltenen Krankheit, oft sind es nicht eine Handvoll Patienten, sondern nur Einzelpersonen für eine bestimmte Krankheit. Die ersten Symptome einer seltenen Krankheit können sich bereits während der Schwangerschaft, dann bei der Geburt, der Kindheit und Jugendzeit oder erst im Erwachsenenalter manifestieren. Viele Menschen mit einer seltenen Krankheit müssen einen langen, hinderreichen Weg auf sich nehmen, so wie Lena mit unzähligen Arztbesuchen und Untersuchungen, bis ihre Diagnose gestellt werden kann. Manche Patienten erhalten nie die richtige Diagnose. Häufig bleibt den Menschen nicht viel Zeit. «Insbesondere, wenn es sich um eine seltene Stoffwechselerkrankung handelt, müssen wir schnell handeln, da diese Situation meist lebensbedrohlich ist», erklärt Prof. Dr. Matthias Baumgartner, Stoffwechselexperte am Kinderspital Zürich. Das sogenannte Neugeborenencreening, das in den ersten Lebenstagen durchgeführt wird, gibt Aufschluss über die wichtigsten Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten und kann bei sofortiger Behandlung schwere Schäden des Gehirns verhindern. Das Neugeborenencreening deckt derzeit in der Schweiz neun seltene Krankheiten ab. Heute kennt man jedoch bereits etwa 7000 bis 8000 verschiedene seltene Krankheiten und täglich kommen neue Krankheiten hinzu. Das Problem der Seltenheit zieht sich dabei wie ein roter Faden durch die Patientengeschichte. Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) beispielsweise, das 1955 zum ersten Mal durch den Schweizer Kinderarzt Conrad Gasser beschrieben wurde, kommt in Europa in 1:100 000 Fällen vor. Beim HUS sind spezialisierte, flache Zellen, die sich an der Innenseite der Blutgefäße befinden, die sogenannten Endothelzellen,

betroffen. Die Krankheit geht mit einer verminderten Anzahl Blutplättchen einher und führt unbehandelt zu akutem Nierenversagen und Blutvergiftung. Ein Hausarzt in der Schweiz wird während seiner Laufbahn sehr wahrscheinlich selten bis gar nicht mit einem solchen Fall konfrontiert. Wird eine Diagnose durch einen Spezialisten gestellt, existieren oft keine kurativen Medikamente, es gibt keine klinischen Studien und selbst wenn es eine Therapie gibt, weigern sich Krankenkassen möglicherweise, die Kosten für eine Behandlung zu übernehmen.

### *Die Ursache steckt oft in den Genen*

Seltene Krankheiten basieren meistens auf einem Gendefekt (Genmutation). Gene machen ca. zwei Prozent unseres Erbguts aus. Zur Diagnose seltener Krankheiten wird vorerst ein vermutetes Kandidatengen analysiert respektive immer öfter ein Teil des Genoms oder das ganze Exom, sprich die Regionen, die für Gene kodieren, sequenziert. Die Übernahme der Kosten für solche Genomanalysen sind jedoch nicht genau geregelt und müssen gegebenenfalls von den Patienten übernommen werden. Bei der Stoffwechselerkrankung Morbus Fabry kennt man heute circa 600 verschiedene Genmutationen, die sich unterschiedlich stark auf das Krankheitsbild auswirken. Eine detaillierte Analyse des Erbguts kann daher Aussagen über den möglichen Verlauf der Krankheit liefern.

Forscher aus Lausanne nutzten im Jahr 2014 beispielsweise Whole Genome Sequencing (WGS), um das Mikrobiom im Auswurf von Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) zu analysieren. Die Stoffwechselerkrankung CF ist eine der häufigsten seltenen Krankheiten mit ca. 1000 Betroffenen in der Schweiz. Heute sind 1900 Mutationen im CF-Gen bekannt. Das mutierte Gen führt zu einem in seiner

**SCOTT-SYNDROM** ANGIOLYMPHOIDE HYPERPLASIE MIT EOSINOPHILIE  
 ON-WILLEBRAND-KRANKHEIT **LOWE-SYNDROM**  
 SYNDROM **NEPHROBLASTOM** ARTHRITIS, JUVENILE R  
 UCY- **FRIEDREICH-SIAD**  
**DEMENZ** MECKEL-DIVERTIKEL ATAXIE  
 ISAACS-SYNDROM **WE**  
**EWING-SARKOM** GAUCHER-KRANKHEIT IEI  
 TITIS UVEOMENINGOENZEPHALITISCHES SYNDROM BECKWI  
 ANS **TOURETTE** LAMBERT-EATON-**M**  
 AN-SYNDROM MYASTHENIE-SYND  
**WPW-SYNDROM** **HYPOPITUITARISMUS** BAR  
**IGE- ROM** **ZYSTISCHE FIBROSE** GUILLAIN-BA  
 SYNDROM FAK  
 MAN  
 LYMPHOM **VON-WILLEBRAND-REYE-SYNDROM** **BURKI**  
 -KRANKHEIT KRANKHEIT  
**GE-SYNDROM** **TOLOSA-HU**  
**FIBRÖSE DYSPLASIE.**

#### DER ETWAS ANDERE PATIENT

*Patienten mit seltenen Krankheiten fallen durch die Maschen des Schweizer Gesundheitssystems. So regelt das Tarifsystem für Ärzte, TARMED, wie viel Zeit ein Arzt für seinen Patienten in Rechnung stellen darf. Die Behandlung von Menschen mit seltenen Krankheiten bedarf jedoch überdurchschnittlich viel Zeit. Oft sind Elterngespräche oder Familienanamnesen notwendig, zahlreiche Untersuchungen und Analysen, Online-Recherchen und Expertengespräche. Dies kostet Zeit und Geld. Eine optimale Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten ist somit gegenwärtig nicht gewährleistet. Das TARMED wird darüber hinaus im Hinblick auf die Tarifstrukturen in der Krankenversicherung revidiert und sieht eine umfassende Reduktion aller Tarifpunkte vor. «Daher braucht es Sonderregelungen, die Patienten mit seltenen Krankheiten schützen und auch ihnen eine optimale Gesundheitsversorgung garantieren», meint Prof. Dr. Baumgartner.*

Funktion je nach Mutationsart unterschiedlich eingeschränkten Protein, was die Bildung von verdickten Körperflüssigkeiten, so auch zähem Schleim in den Lungen, zur Folge hat. Betroffen

sind jedoch alle flüssigkeitsproduzierenden Zellen. In der Lunge führt der zähe Schleim zur Ansammlung von Mikroorganismen und zu Entzündungsreaktionen, die die Lunge zunehmend zerstören. Dank WGS konnten die Forschenden eine genauere Analyse der Mikroorganismen, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Lunge von CF-Patienten ansammeln, vornehmen. Dies soll eine gezieltere Verschreibung von Antibiotika erlauben und Patienten vor möglichen Antibiotikaresistenzen bewahren.

#### Initiativen für Patienten

Verschiedene Initiativen versuchen, die Situation für Menschen mit einer seltenen Krankheit in der Schweiz zu verbessern und eine Diagnose stellen zu können, aber auch Familien finanziell zu unterstützen.

Der Dachverband ProRaris verbindet alle Patientenorganisationen für seltene Krankheiten und betroffene Patienten in der Schweiz und setzt



Lena leidet an Sitosterolämie

sich für diese ein. Selbst mit unterschiedlichen Krankheitsbildern sind Menschen mit seltenen Krankheiten mit ähnlichen Problemen konfrontiert: Diagnosestellung, Finanzierung, ungenügende Versorgung, unzureichende Forschung und Behandlung, Probleme im Alltag und soziale Ausgrenzung. Auch Angehörige benötigen Hilfe, denn um ihr betroffenes Kind oft täglich stundenlang mit dem Auto oder mit öffentlichen Verkehrsmitteln an ein Zentrum für klinische Studien zu bringen, müssen diese häufig ihren Job kündigen. Für Kinder, Jugendliche und betroffene Familien, die ca. 350 000 Fälle in der Schweiz ausmachen, macht sich daher der Förderverein für Kinder mit seltenen Krankheiten stark. Der Verein leistet finanzielle Unterstützung, macht die Öffentlichkeit auf das Thema aufmerksam und bringt Familien zusammen.

In der Westschweiz finden Patienten mit seltenen Krankheiten Hilfe durch die Informationsplattform [www.info-maladies-rares.ch](http://www.info-maladies-rares.ch). Diese ist eine Initiative des Centre Hospitalier Universitaire Vaudois und des Hôpitaux Universitaires de Genève, welche auch eine Helpline betreibt. Die Plattform Seltene Krankheiten italienische Schweiz (PS-KiS) trägt dazu bei, die Situation von Betroffenen im Tessin zu verbessern ([www.malattierare-si.ch](http://www.malattierare-si.ch)). In der Deutschschweiz gibt es seit 2015 das Projekt «Kompetenzzentrum für seltene Krankheiten – universitäre Medizin Zürich» ([www.zentrum-seltenkrankheiten.ch](http://www.zentrum-seltenkrankheiten.ch)). Seit 2016 existiert auch eine Helpline für die Deutschschweiz am Kinderspital Zürich ([www.kispi.uzh.ch/helpline-selten](http://www.kispi.uzh.ch/helpline-selten)).

Für Patienten, bei denen trotz zahlreicher Untersuchungen keine Diagnose gestellt werden konnte, gibt es seit kurzem in der Schweiz ebenfalls Angebote. So wurde die Anlaufstelle «Patienten ohne Diagnose» am Universitätsspital Zürich gegründet. Ähnliche Angebote gibt es in Genf und in Lausanne. Auch an der Universität Basel kümmert sich eine Arbeitsgruppe des Universitätskinderspitals Basel (UKBB) und des Universitätsspitals Basel (USB) um Patienten mit seltenen Krankheiten.

### **Hilfe für Fachpersonen**

Das 1997 in Frankreich gegründete Portal Orphanet ist eine wertvolle Ressource für Fachpersonen in der Schweiz. Es enthält Informationen über bekannte seltene Krankheiten, Forschungsergebnisse, assoziierte Gene und Arzneimittel, klinische Studien, Patientenorganisationen und Expertenzentren. Der klinische Forschungsschwerpunkt radiz der Universität Zürich wurde im Jahr 2012 initiiert, um das Netzwerk zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu stärken. «Darüber hinaus entwickeln wir derzeit an der Universität Bern ein nationales Register für die Schweiz. Dies soll es ermöglichen, die einzelnen Fälle festzuhalten und Patienten gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt wieder kontaktieren zu können», sagt Prof. Dr. Matthias Baumgartner.

# ORPHAN DRUGS

**Andrew ist zehn Jahre alt und leidet seit seiner Geburt am Kurzdarmsyndrom. Täglich ist er stundenlang ans Bett gebunden, damit seinem Körper genügend Nährstoffe über die Blutbahn zugeführt werden können. Er kann diese Umgebung nicht länger als zwei Stunden verlassen. Eine seit 2014 zugelassene medikamentöse Therapie ermöglicht ihm heute, seine künstliche Ernährungsweise zu reduzieren und wieder am öffentlichen Leben teilzuhaben.**

## Medikamente für seltene Krankheiten

Als «Orphan Drugs» (orphan: engl. Begriff für Waisenkind) bezeichnet man Medikamente, die für seltene Krankheiten zugelassen sind. Der Name ist historisch bedingt und bezieht sich auf den sogenannten «Orphan Drug Act»: Durch den konstanten Druck von Befürwortern, Betroffenen und deren Angehörigen im Jahr 1982 beschloss die

amerikanische Regierung im Folgejahr gesetzliche Grundlagen für den Sonderstatus von Medikamenten für seltene Krankheiten. Doch es dauerte noch bis ins Jahr 2000, bis auch die EU – auf Druck der Patientenorganisationen – davon überzeugt werden konnte, Sonderregeln für Orphan Drugs zu gewährleisten. In der Schweiz basiert die vereinfachte Zulassung auf dem Orphan Status. Zudem gibt es Massnahmen für eine bessere Versorgung mit diesen Medikamenten und in Zukunft wird es einen um fünf Jahre verlängerten Unterlagenschutz geben.

Orphan Drugs werden von zahlreichen Pharmafirmen produziert, einige wenige Firmen haben sich sogar auf die Produktion von Orphan Drugs spezialisiert. Doch nur für fünf Prozent der heute bekannten seltenen Krankheiten gibt es eine zugelassene Therapie. Patienten und deren Angehörige sind nicht optimal betreut und fühlen sich oft machtlos, warten jahrelang auf eine mögliche Therapie.

Stefanie Granado, General Manager von Shire Schweiz, erklärt: «Als führendes Biotech-Unternehmen in der Erforschung und Herstellung von innovativen Arzneimitteln für seltene Krankheiten möchten wir Lösungen finden, wo es derzeit keine Therapien gibt.» Sie fügt an: «Wider der hohen Entwicklungszeiten von durchschnittlich 13 Jahren und Entwicklungskosten von rund 1 Milliarde Schweizer Franken lohnt sich die Investition für uns, denn wir wissen genau, wie man Patienten für eine klinische Studie rekrutiert, wir kennen die Spezialisten und Fachleute und haben viel Erfahrung bei der Verhandlung mit wichtigen Entscheidungsträgern wie Behörden (Bundesamt für Gesundheit, Swissmedic etc.) oder Krankenkassen.»

Um eine klinische Studie für eine bestimmte seltene Krankheit durchführen zu können, müssen Patienten aus der ganzen Welt rekrutiert werden. Oft handelt es sich dabei um Kinder. Es bedingt viel Know-how, um solche Studien überhaupt zu ermöglichen. Und auch wenn es heute möglich ist, Hunderttausende potenzieller Wirkstoffe in Zelllinien mit einer bestimmten Genmutation auf ihre Wirksamkeit hin zu testen, verschlingen klinische Studien nach wie vor viel Zeit und

Geld. Auch bürokratische Hürden bei der Zulassung von Orphan Drugs gilt es zu überwinden. «Doch der ganze Aufwand lohnt sich, wenn nur eine Handvoll Patienten in der Schweiz betroffen sind, denn eine

Therapie bedeutet für die Patienten oft eine massive Verbesserung der Lebensqualität», bestätigt Stefanie Granado.

Für die Patienten, die das Glück haben, dass eine Therapie für sie existiert, stellen sich weitere Hürden wie beispielsweise die Finanzierung. Bei Geburtsgebrechen übernimmt die Invalidenversicherung die Kosten vor dem vollendeten 20. Lebensjahr. Die Kostenübernahme einer Therapie für Gebrechen, die nicht auf der Liste der Geburtsgebrechen stehen, und für alle nach dem 20. Lebensjahr, liegt im Ermessen der individuellen Krankenversicherung. Ausgenommen sind Arzneimittel, die in die Spezialitätenliste aufgenommen wurden.

«Pharmafirmen müssen jeden Einzelfall mit der Kasse verhandeln, um den Patienten den Zugang zu vorhandenen Präparaten zu ermöglichen», betont Stefanie Granado. Diesen Aufwand betreiben längst nicht alle Pharmafirmen. Stefanie Granado erklärt: «Die Hürden für die Aufnahme von Orphan Drugs in die Spezialitätenliste sind besonders hoch, da meist nur klinische Daten von kleinen Patientengruppen vorliegen. Hier ist der direkte Dialog mit dem Bundesamt für Gesundheit zentral.» Stefanie Granado rät den Patienten und ihren Angehörigen zur Hartnäckigkeit und motiviert, nicht den Mut zu verlieren und nicht aufzugeben.

# POLITISCHE BESTREBUNGEN IN DER SCHWEIZ

**Jenny ist 18 Jahre alt und verbringt täglich drei bis vier Stunden im Bad. Doch nicht, um sich hübsch zu machen, sondern um ihren Alltag überhaupt meistern zu können. Sie versorgt ihre offenen Wunden. Jenny leidet an Epidermolysis bullosa, einem genetisch bedingten Kollagenmangel. Ihre Krankheit ist auch als Schmetterlingskrankheit bekannt. Haut- und Schleimhäute sind so empfindlich wie die Flügel eines Schmetterlings und führen bei Berührungen zu verbrennungsähnlichen Symptomen. Täglich kämpft sie mit Schmerzen.**

## *Nationales Konzept Seltene Krankheiten*

Nationalrätin Ruth Humbel hat im August 2011 die IG Seltene Krankheiten gegründet. «Wir möchten damit weitgehend die Situation für Patienten wie Jenny, die an einer seltenen Krankheit leiden, verbessern», erklärt sie. Speziell im Alltag soll diese Unterstützung Patienten ein möglichst normales Leben erlauben. Dazu müssen «bürokratische Hürden abgebaut, der Zugang zu Orphan Drugs verbessert, eine schnelle Diagnose ermöglicht und Wissen gebündelt werden», sagt Ruth Humbel. Zudem wünscht sie sich mehr Akzeptanz in unserer Gesellschaft für Menschen mit seltenen Krankheiten.

Ihre Initiative hat viel bewirkt. Workshops mit verschiedensten Interessensvertretern 2013 und 2014 führten zum Nationalen Konzept Seltene Krankheiten. Der Bund definiert dort in 19 Massnahmen einen Umsetzungsplan, der die Situation für Menschen mit seltenen Krankheiten in der Schweiz nachhaltig verbessern soll. Das Konzept gliedert sich in vier Hauptpunkte: die Bildung von Referenzzentren, die Regelung von Kostenübernahmen, die Aufklärung der Bevölkerung und die Unterstützung der Forschung. Die Umsetzung der Massnahmen sollte bis Ende 2017 abgeschlossen sein, sie kommt jedoch weniger schnell voran als geplant. Daher haben die Nationalräte Yvonne Feri

und Barbara Schmid-Federer im Frühjahr 2017 je eine Interpellation<sup>1</sup> eingereicht.

Ruth Humbel erklärt den Verzug damit, dass dem Föderalismus Grenzen gesetzt sind. «Für die Bildung der Kompetenzzentren bedarf es einer überkantonalen Zusammenarbeit unter Bundesführung. Diese ist aufgrund fehlender Finanzierungsmöglichkeiten, unklarer Verantwortlichkeiten und fehlender Kompetenzen mangelhaft», sagt Ruth Humbel. In seiner Antwort erklärt der Bundesrat, dass die finale Umsetzung aller Massnahmen noch mindestens zwei Jahre in Anspruch nehmen wird. Geforderte Sofortmassnahmen wie Fonds für umstrittene Kostengutsprachen und eine kosten-

lose Patientenbetreuung würden die Zuständigkeit des Bundes überschreiten, derzeit läge keine rechtliche Grundlage dafür vor. Dennoch konnte ein entscheidender Schritt erreicht werden: Im Juni 2017 wurde der Verein «Nationale Koordination Seltene Krankheiten», kurz kosek, gegründet, mit dem Ziel, Referenzzentren für Patienten mit seltenen Krankheiten zu etablieren. Mitglieder sind unter anderem die kantonalen Gesundheitsdirektoren, die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), die Allianz Seltener Krankheiten Schweiz (ProRaris), der Verband der Schweizerischen Hochschulmedizin (unimed-suisse) und die Allianz der Kinder-spitäler Schweiz (AllKidS). Die Bildung von Referenzzentren und Netzwerken bildet die Grundlage vieler Massnahmen des Umsetzungsplans des Nationalen Konzepts Seltene Krankheiten. Die kosek wird sich auch für den Aufbau eines Registers für seltene Krankheiten einsetzen. Die Pilotphase startet 2018.

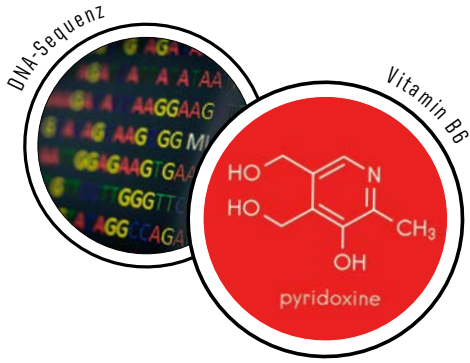
<sup>1</sup> Eine Interpellation verlangt vom Bundesrat Auskunft über wichtige innen- und aussenpolitische Ereignisse oder Angelegenheiten des Bundes. Eine Antwort wird in der Regel bis zur nächsten Session geliefert.





# AUS DER FORSCHUNG

## SELTENEN KRANKHEITEN AUF DEN GRUND GEHEN



Wir schreiben die 1930er-Jahre. Der Schweizer Kinderarzt Guido Fanconi analysiert in seinem Labor Gewebeproben zweier Kinder die mit zehn Monaten und drei Jahren an ähnlichen Symptomen verstarben. Die Bauchspeicheldrüse der Kinder, die an chronischem Husten litten, zeigt starke Veränderungen. 1936 veröffentlicht er seine Arbeit über diese tödlich verlaufende Krankheit bei Kleinkindern. Zwei Jahre später bekommt die Krankheit den Namen Cystische Fibrose.

Die Cystische Fibrose zeigt beispielhaft die Forschungsbemühungen im Bereich der seltenen Krankheiten auf. Im Folgenden stellen wir ihnen zwei aktuelle Beispiele aus der Forschung in Zürich vor. Darüber hinaus sind schweizweit gesehen insbesondere die Zentren Genf, Lausanne, Basel und Bern sehr engagiert dabei, seltene Krankheiten zu ergründen.

### **PDE**

Die Vitamin-B6-abhängige Epilepsie (PDE) ist eine seltene Erbkrankheit, die sich früh nach der Geburt in epileptischen Krämpfen manifestiert. Nur durch eine lebenslange Einnahme von Vitamin B6 können Betroffene überleben. PDE kann durch eine Reihe von veränderten Genen ausgelöst werden, man spricht auch von Mutationen. Das Team von Prof. Dr. Anita Rauch, Medizinische Fakultät der Universität Zürich, untersuchte zusammen mit dem Team von Prof. Dr. Barbara Plecko, Neuropädiatrie, Kinderspital Zürich, das Genom von zwei Patienten mit PDE, bei denen keine Mutationen in den beiden bekannten PDE-Genen gefunden wurden. Hierbei zeigte sich, dass bei beiden Patienten kritische Veränderungen im Gen PROSC vorliegen. Durch die gezielte Analyse von PROSC in weiteren Patienten mit PDE gelang es dem Team im April 2017, den klinischen Verlauf der durch PROSC-Mutationen hervor-

gerufenen PDE Form genauer zu charakterisieren und auf positive Verlaufsformen zu erweitern.

Dank dieser Forschungsarbeit kann bei klinischen Anzeichen einer PDE in Zukunft auch eine Analyse auf PROSC durchgeführt werden, was eine bessere und möglicherweise frühere Diagnose von PDE ermöglicht. Auch lässt sich der Krankheitsverlauf besser abschätzen. PDE ist nur ein Beispiel von vielen, die Anita Rauch in ihrem Labor analysiert. Sie möchte mit ihrer Forschungsarbeit dazu beitragen, Patienten ohne Diagnose mittels genetischer Analysen möglichst schnell einen Namen für ihr klinisches Krankheitsbild zu geben.

### **Septische Granulomatose**

Neben der Früherkennung seltener Krankheiten suchen viele Forschergruppen nach einer Möglichkeit, diese Krankheiten mit Hilfe einer Gentherapie zu heilen. Prof. Dr. Janine Reichenbach vom Kinderspital in Zürich entwickelte dazu ein auf Zellen basierendes Modell für Septische Granulomatose. Bei der Septischen Granulomatose ist das Immunsystem gestört. Dadurch können Pilze und Bakterien nicht mehr abgewehrt werden und führen so zu schweren Entzündungen und Infektionen. Unbehandelt führt die Krankheit zum Tod. Mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas

veränderte das Team von Prof. Dr. Janine Reichenbach menschliche Zellen so, dass sie die Krankheit widerspiegeln.

Die Zelllinie dient als vielversprechendes Tool, um gentherapeutische Gentaxis (Vektoren) für die Septische Granulomatose kostengünstig herstellen zu können und damit Patienten zu heilen. Dabei wird das fehlerhafte Gen durch eine korrekte Genkopie ausgetauscht. In Zukunft sollen jedoch nur die falschen DNA-Bausteine mit Hilfe des CRISPR/Cas-Systems zielgerichtet korrigiert werden.

**Emil hat gerade das Licht der Welt erblickt. Direkt nach der Geburt wird sein gesamtes Exom auf bekannte genetische Krankheiten hin untersucht. Seine Eltern erhalten daraufhin die schockierende Diagnose, dass Emil an einer seltenen, tödlich verlaufenden Krankheit des Stoffwechsels leidet. Doch eine Gentherapie, bei dem das fehlerhafte Gen gegen ein korrektes Gen ausgetauscht wird, rettet ihm das Leben.**

Angehörige und Patienten suchen oft unermüdlich nach einer Therapie für sich und bringen sich immer aktiver in die Diskussion und Diagnose um die Krankheit mit ein. Durch die digitale Revolution rückt der Patient immer mehr in den Mittelpunkt, Therapien werden persönlich und das heutige Gesundheitswesen verwandelt sich von einem Abhol- und Lieferservice.

Ein innovativer Ansatz im Bereich der Diagnostik ist das neue Flagship-Projekt «Exhalomics» der Hochschulmedizin der Universität Zürich. Diese hat eine Ionisationskammer entwickelt, mit der bereits heute die Cystische Fibrose, die obstruktive Lungenkrankheit oder die obstruktive Schlafapnoe über die Atemluft festgestellt werden können.

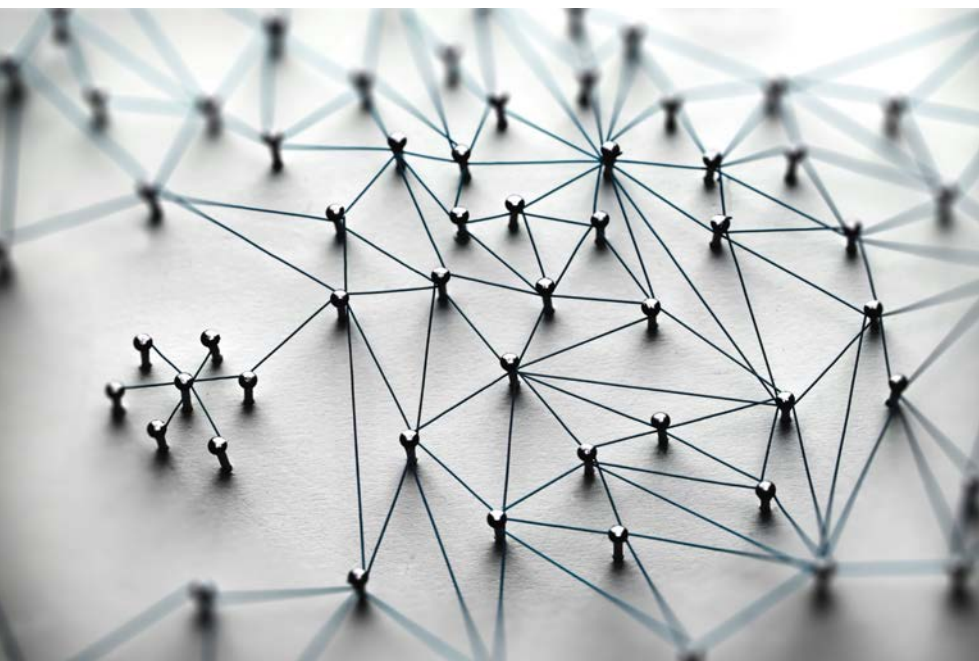
Denn unsere Atemluft enthält viele Spuren sogenannter Metabolite, die bei bestimmten Krankheiten eine andere Zusammensetzung haben. Bis zur Marktreife müssen Gerät und Analysemethoden jedoch noch optimiert werden. Man strebt zudem einen Sensor für Mobiltelefone an, doch diese Technik liegt noch in ferner Zukunft.

Computersysteme unterstützen bereits heute die Suche nach der richtigen Diagnose. Diese Systeme werden mit vorhandenen Daten gespeist und können daraus logische Schlüsse ziehen und so zur Diagnose- und Therapiefindung beitragen. Verbesserte Algorithmen und der Vergleich von Gruppen gesunder und kranker Menschen führen so zu einer noch gezielteren und schnelleren

Diagnose. Als Basis für die Berechnung werden in Zukunft neben Daten des Erbguts klinische und biologische Daten, aber auch Informationen, die Patienten per Mobiltelefon gesammelt haben, eingeschlossen. Dies wird das Gesundheitswesen der Zukunft prägen.

Auch im Bereich der Gentherapie, der Korrektur mutierter Gene, werden laufend Fortschritte gemacht. So gelang es beispielsweise einer amerikanischen Forschergruppe kürzlich, mit Hilfe des gentechnischen Werkzeugs CRISPR/Cas eine erblich bedingte Herzmuskelschwäche im Embryo zu korrigieren. Dieses Experiment ist jedoch sehr umstritten, da eine Veränderung in den Keimzellen auch auf die Nachkommen übertragen wird. In der Schweiz sind solche Versuche gesetzlich untersagt. Eine Gentherapie in somatischen Körperzellen zu korrigieren, wie es im Beispiel von Emil der Fall ist, wird in Zukunft jedoch möglich werden.

Die Zukunft für Patienten mit seltenen Krankheiten in der Schweiz sieht hoffnungsvoll aus. Neue Diagnosemethoden, neu zugelassene Medikamente, der Abbau bürokratischer Hürden, die Bündelung von Wissen und der vermehrte gegenseitige Austausch von Patienten und deren Angehörigen tragen entscheidend dazu bei, dieser Bevölkerungsgruppe ein besseres Leben zu ermöglichen. Doch noch gilt es, viele Hürden zu überwinden und bestehende Initiativen voranzutreiben.



## GLOSSAR

### CRISPR

*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*

### CRISPR/CAS

*gentechnische Methode, um Gene gezielt zu verändern*

### GEN

*Erbfaktor, Träger der genetischen Information (= Rezept) zur Synthese eines bestimmten Eiweisses oder RNA-Moleküls*

### EXOM

*kodierender Bereich des Erbguts*

### METABOLIT

*Zwischenprodukt des Stoffwechsels*

### MIKROBIOM

*Gesamtheit aller Mikroorganismen, die ein Lebewesen besiedeln*

### WHOLE EXOM SEQUENCING

*Entschlüsselung der kodierenden Bausteine des Erbguts*

### WHOLE GENOME SEQUENCING

*Entschlüsselung aller Bausteine des Erbguts*

### VEKTOR

*Transportvehikel, Gentaxi*

## WEITERFÜHRENDE LINKS

[www.ig-seltene-krankheiten.ch](http://www.ig-seltene-krankheiten.ch)

[www.info-maladies-rares.ch](http://www.info-maladies-rares.ch)

[www.malattierare-si.ch](http://www.malattierare-si.ch)

[www.gensuisse.ch/crisprcas](http://www.gensuisse.ch/crisprcas)

[www.kispi.uzh.ch](http://www.kispi.uzh.ch)

[www.kispi.uzh.ch/helpline-selten](http://www.kispi.uzh.ch/helpline-selten)

[www.kmsk.ch](http://www.kmsk.ch)

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)

[www.proraris.ch](http://www.proraris.ch)

## LITERATUR

Hansjakob Müller und VHL-Schweiz, 2014:  
Mit einer Erbkrankheit leben! Ein Ratgeber - auch für Jugendliche. EMH Schweizerischer Ärzteverlag, ISBN 978-3-03754-078-7

Hauser P. M., et al., 2014:  
Microbiota Present in Cystic Fibrosis Lungs as Revealed by Whole Genome Sequencing. Plos, 9(3):e90934.

Nationales Konzept Seltene Krankheiten,  
Bern 26. September 2014

Plecko B., et al., 2017:  
Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B6-dependent epilepsy. J Med Genet., DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104521.

Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften (SAMW) 2011:  
Genetik im medizinischen Alltag. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage.

Wrona D., et al., 2017:  
CRISPR/Cas9-generated p47phox-deficient cell line for Chronic Granulomatous Disease gene therapy vector development. Scientific Reports, 7:44187.

**HERAUSGEBER:**  
Stiftung Gen Suisse, Bern

**KONZEPTION UND TEXT:**  
Dr. Daniela Suter,  
Geschäftsstelle Gen Suisse

**FOTOS:**  
Shutterstock. Ausgenommen S. 2 @ Wikipedia, BAG, S. 3 Burson-Marsteller AG, Zürich

**GESTALTUNG UND ILLUSTRATION:**  
Burson-Marsteller AG, Zürich

1. Auflage in deutscher und französischer Sprache  
© Gen Suisse, Bern 2017

## **GEN SUISSE.**

«Der Dialog ist unser Ziel.»

Stiftung Gen Suisse

Aarberggasse 29

3011 Bern

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

[kontakt@gensuisse.ch](mailto:kontakt@gensuisse.ch)

[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch)