

Expertin für genetisch bedingte Krankheiten

Das Wissen darüber, welche Gendefekte welche Erkrankungen verursachen, hat in den letzten 20 Jahren enorm zugenommen. Die medizinische Genetikerin Anita Rauch beschäftigt sich unter anderem mit den Ursachen von geistiger Behinderung sowie mit erblichem Brustkrebs und berät Patienten und Patientinnen mit ihren Familien.

Schon gegen Ende ihres Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg wusste Anita Rauch, dass sie sich auf die medizinische Genetik spezialisieren wollte. «Ich sah so viele Babys und Kinder mit schweren angeborenen Beeinträchtigungen wie etwa Herzfehlern oder geistiger Behinderung und wusste, dass man unbedingt herausfinden muss, was die Ursachen dafür sind, damit man den Familien weiterhelfen kann», erzählt sie. Anfang der 1990er-Jahre kannte man vor allem die Trisomie 21 als Ursache des Down-Syndroms, sonst wusste man noch nicht viel. Als sie 1994 ihr Studium abschloss, hatte die humangenetische Forschung dank den Fortschritten in der Molekularbiologie enormen Schwung bekommen. Bis 2009 forschte Anita Rauch am Institut für Humangenetik des Universitätsspitals Erlangen nach Genmutationen, die zu geistigen oder körperlichen Entwicklungsstörungen führen. In diese Zeit fiel auch ein Aufenthalt bei John M. Opitz an der University of Utah, USA. «Salt Lake City ist ein idealer Ort für genetische Studien», sagt sie. «In dieser Region leben viele Mormonen und in dieser Glaubensgemeinschaft ist immer jemand für die Familienforschung und die Erstellung von Stammbäumen zuständig. Das ist für die genetische Forschung sehr hilfreich.»

Oft erst unauffällig

Seit 2009 arbeitet und forscht Anita Rauch als Professorin am Institut für Medizinische Genetik an der Universität Zürich. Zudem ist sie Direktorin des gleichnamigen Instituts, das sich seit 2013 im Bio-Technopark in Schlieren befindet. Nach wie vor ist die Genetik der geistigen Behinderung, in der Fachsprache kognitive Entwicklungsstörung oder Intelligenzminderung genannt, einer ihrer Schwerpunkte. «Etwa zwei Prozent



Anita Rauch leitet das Institut für medizinische Genetik an der Universität Zürich.

aller Neugeborenen kommen mit einer leichten geistigen Behinderung zur Welt; 0,3 bis 0,5 Prozent mit einer schweren», erklärt sie. Da kognitive Entwicklungsstörungen oft mit Epilepsie, Autismus sowie Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom verbunden sind, werden Kinder mit Intelligenzminderung häufig auch primär unter diesen Diagnosen geführt. Wenn kognitive Entwicklungsstörungen ohne körperliche Anomalien – wie etwa das flache Gesichtsprüfil bei Trisomie 21 – auftreten, sieht man den Kindern zunächst oft gar nichts an. Erst mit der Zeit merken die Eltern, dass etwas nicht stimmt: Das Kind fängt beispielsweise nicht zu sprechen an oder nimmt kaum Kontakt mit seiner Umwelt auf. Dann beginnt die grosse Verunsicherung.

Gemäss Anita Rauch ist glücklicherweise in den letzten Jahren im Gesundheitssystem das Bewusstsein gewachsen, dass Entwicklungsstörungen nicht nur ein sozio-pädagogisches Problem darstellen, sondern eine enorm heterogene Krankheitsgruppe mit unterschiedlichen Ursachen ist. «Inzwischen kennt

man über 1000 beteiligte Gene für kognitive Entwicklungsstörungen», sagt die Professorin. Durch Defekte in diesen Genen können beispielsweise Kanäle für Ionen nicht richtig funktionieren oder ein Botenstoff wird nicht richtig transportiert, sodass die Signale nicht korrekt übermittelt werden. Oft kennt man aber den genauen Mechanismus, der auf molekularer Ebene zur Krankheit führt, noch nicht.

Klarheit entlastet

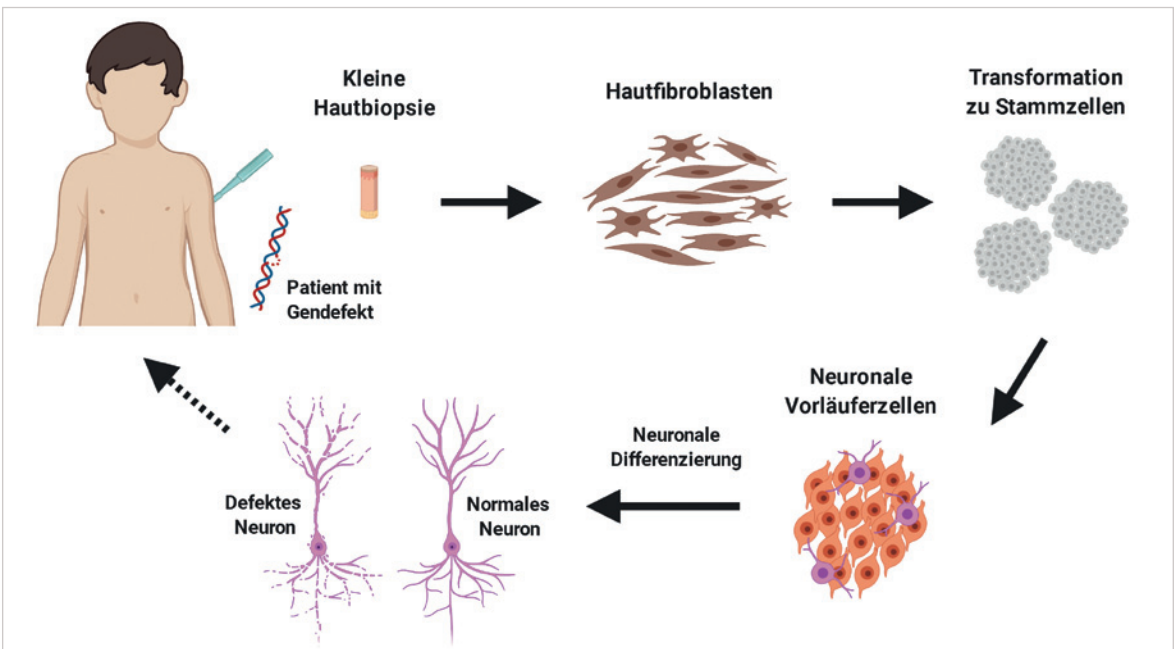
«Kinder mit unklaren Entwicklungsstörungen werden in den letzten Jahren zum Glück eher mit ihren Eltern in die Sprechstunde des Instituts für Medizinische Genetik oder in vergleichbare Einrichtungen überwiesen», sagt Anita Rauch. Dank der enormen Fortschritte der Humangenetik lässt sich heute mit Hilfe einer Blutprobe in rund der Hälfte der Patienten und Patientinnen eine genetische Ursache für klinisch unklare Entwicklungsstörungen diagnostizieren. Seit ein paar Jahren kann man auch aus Hautzellen Neuronen züchten und untersuchen, was bei diesen nicht richtig funktioniert (vgl. Abbildung). «In der Regel fühlen sich die betroffenen Familien durch die erhaltene Diagnose erleichtert, auch wenn die meisten genetisch bedingten Erkrankungen heute noch nicht heilbar sind. Allein schon zu wissen, was die Ursachen sind und was zu erwarten ist, entlastet», sagt Anita Rauch. Da Entwicklungsstörungen in vielen Fällen auch bedeu-

ten, dass das Risiko für weitere Erkrankungen (zum Beispiel Organschäden, Epilepsie oder Krebs) erhöht ist, kann man das Kind gezielt beobachten und Folgeerkrankungen frühzeitig erkennen.

Die Aufklärung genetisch bedingter Erkrankungen ist aber nicht nur für die Diagnose betroffener Patienten und die Beratung ihrer Familien wichtig, sondern auch für die Entwicklung von neuen Medikamenten und Therapien. Die meisten genetischen Krankheiten sind für sich genommen selten. «Wenn es gelingen würde, diese in Krankheitsgruppen mit eventuell dem gleichen Mechanismus zusammenzufassen, könnte man mögliche Therapien effizienter erforschen», sagt die Genetikerin.

Erbliche Formen von Krebs

Ein zweiter wichtiger Forschungsschwerpunkt von Anita Rauch und ihrem Team sind erbliche Krebserkrankungen. Inzwischen kennt man an die 100 Gene, die bei einer angeborenen Veranlagung für Krebs eine Rolle spielen. Bei Frauen ist das Mammakarzinom, wie Brustkrebs in der Fachsprache heisst, die häufigste Krebserkrankung. Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. «Heute kennt man jedoch für die Mehrzahl der Mammakarzinome die Ursache noch nicht», hält Anita Rauch fest. Bei circa fünf bis zehn Prozent der Patientinnen liegt aber eine heute schon nachweisbare erbliche Veranlagung vor.



Prinzip der Hautbiopsie: Mit Hilfe von Hautproben lässt sich heute erkennen, was die genetischen Gründe für klinisch unklare Entwicklungsstörungen sein könnten. (Grafik: Institut für medizinische Genetik, Universität Zürich)

Am häufigsten sind Mutationen der Gene BRCA1 oder BRCA2 (vom engl. BRCAst-CANCER). Diese Gene gehören zur Gruppe der so genannten Tumorsuppressor-Gene, deren Aufgabe es ist, die Zelle vor ungebremster Vermehrung zu schützen. Wenn beide in einer Zelle vorliegenden Kopien des Tumorsuppressor-Gens mutiert sind, kann es seine wachstumshemmende Aufgabe nicht mehr wahrnehmen und es kann Krebs entstehen. Die gleichen Genmutationen spielen übrigens auch eine Rolle bei der Entstehung von Eierstockkrebs bei Frauen und Prostatakrebs bei Männern.

Sinnvolle Fokussierung

Anita Rauch und ihr Team untersuchen beispielsweise Blutproben von Brustkrebspatientinnen. Dank neuesten Techniken der Hochdurchsatz-Sequenzierung kann heute in relativ kurzer Zeit und mit überschaubaren finanziellen Mitteln ein Genom eines Individuums bezüglich seiner Basenabfolge aufgeschlüsselt werden. Die Interpretation der individuellen Basenabfolge, die sich naturgegeben zwischen den verschiedenen Individuen an mehreren Millionen Stellen unterscheidet – ohne dass diese Unterschiede für Krankheiten relevant sind – ist aber alles andere als trivial. Bevor man aus einer nachgewiesenen Genvariante klinische Konsequenzen ziehen kann, braucht es daher die Beurteilung durch Experten und Expertinnen. Dies erstens deshalb, weil nicht alle Auffälligkeiten der DNA-Sequenz mit einer Krebsdisposition gleichzusetzen sind und zweitens, weil auch die Genotyp-Phänotyp-Beziehung eine wesentliche Rolle spielt.

Der überwiegende Anteil unseres Genoms besteht aus Sequenzen, deren Bedeutung wir noch kaum verstehen. Nur ungefähr zwei Prozent der rund drei Milliarden Basenpaare bilden unsere Gene, welche funktionelle RNA und unsere Proteine zusammenbauen. «Unsere Kenntnis über Mutationen und Krankheitsausprägung fokussiert sich überwiegend auf Defekte innerhalb von ca. 5000 unserer etwa 21 000 Gene. Es ist also durchaus zweckmässig und wirtschaftlich, sich bei der genomweiten Sequenzierung zunächst auf diese Genabschnitte zu beschränken, also auf den klinisch relevanten Teil unseres so genannten Exoms», sagt die medizinische Genetikerin.

In ihrer Sprechstunde in Schlieren berät Anita Rauch beispielsweise Frauen, in deren Familie gehäuft Fälle von Brustkrebs auftreten. Wenn aufgrund genetischer Veränderungen ein hohes Risiko besteht, kann zum Beispiel häufiger kontrolliert und auch schon bei

jungen Frauen jährlich eine Magnetresonanztomografie gemacht werden. Dadurch können krankhafte Veränderungen früh erkannt werden und dadurch besser und schonender bekämpft werden. «Eine intensive individuelle Vorsorge bringt für die Patientinnen viel, auch wenn diese psychisch belastend sein können», sagt Anita Rauch. Die Entstehung von Brustkrebs ist – wie bei allen Tumoren – immer ein komplexes Geschehen, an dem eine Vielzahl von inneren und äusseren Faktoren beteiligt sind. So spielen nicht nur die genetische Veranlagung, sondern auch der Zufall und ungünstige Lebensumstände (z. B. Bewegungsmangel, Ernährungsgewohnheiten und Umweltverschmutzung) bei der Krebsentstehung eine Rolle. Derzeit wird auch erforscht, ob sich das Risiko für ein Mammakarzinom bei Trägerinnen solcher Mutationen durch schützende Medikamente verringern oder neutralisieren lässt.

Personalisierte Fortpflanzungsmedizin

Das Institut für medizinische Genetik berät aber nicht nur bei Erbkrankheiten in der Familie, sondern auch bei pathologischem Schwangerschaftsbefund und zeigt Möglichkeiten und Grenzen der vorgeburtlichen Diagnostik auf. Der 2019 neu geschaffene Klinische Forschungsschwerpunkt «Praeclare», der von Anita Rauch koordiniert wird, soll hierzu neue Erkenntnisse liefern. «Wenn wir eine eindeutige genetische Diagnose machen können, ermöglicht das in der Regel eine verlässliche Prognose für den Fötus und damit eine evidenzbasierte Betreuung der Schwangerschaft sowie weitere Entscheidungen zur Fortpflanzung, wie zum Beispiel eine Präimplantationsdiagnostik», erklärt die Humangenetikerin. Zudem fragen immer mehr Paare schon vor einer Schwangerschaft nach einem erweiterten genetischen Träger-Screening. Während dies technisch machbar wäre, wird die Umsetzung in die klinische Praxis durch die grosse Anzahl von Varianten mit unbekannter Bedeutung behindert, die durch solche ungezielten Screening-Ansätze entdeckt werden. Ziel von «Praeclare» ist es daher, die reproduktive genetische Untersuchung zu verbessern, indem die genetische Variabilität und Pathogenität insbesondere im Hinblick auf angeborene Entwicklungsstörungen näher untersucht werden.

Susanne Haller-Brem

Die Autorin ist Biologin und arbeitet als Wissenschaftsjournalistin.