Christoph Klein

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Genetik in der Pädiatrie

Von der Diagnose zur Therapie

In ihrer jungen Geschichte konnte die Kinderheilkunde immer wieder als Motor der Innovation für die gesamte Medizin dienen. Ganz besonders deutlich wird dies im Bereich der Genetik. Als Pionier der Pädiatrie verknüpfte Archibald Garrod (1857–1936) klinischen Scharfsinn mit Wissenschaftlichkeit. Er entdeckte die Alkaptonurie und erkannte, dass ihr Auftreten den Regeln der Mendel-Vererbung folgte. Lange vor der Erkenntnis der vererbten Einheiten, der Gene, prägte er den Begriff der „inborn errors of metabolism“ [1]. Heute ist die Genetik, von der klassischen und der Molekulargenetik über die Populationsgenetik bis hin zur Epigenetik, nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Die Entschlüsselung der Sequenz des humanen Genoms vor ca. 20 Jahren markierte nicht nur einen Meilenstein der Wissenschaftsgeschichte, sondern eröffnete auch eine neue Ära der „genomischen Medizin“. Die Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®) nennt 5671 Erkrankungen („phenotype description“), deren molekulare Ursache geklärt ist (www.omim.org, Stand 15.11.2019). Es handelt sich hierbei um monogene Krankheitsbilder. Und wir stehen keineswegs am Ende dieser Entdeckungstour. Allein im Blick auf das Immunsystem sind aktuell 420 monogene Störungen („inborn errors of immunity“) bekannt [2], und jeden Monat kommen neue Entitäten hinzu.

Wir haben gelernt, dass nicht nur seltene monogene Erkrankungen, wie ein Defekt der Homogentisatdioxygenase, Ausdruck einer genetischen Störung sind – auch sog. häufige Erkrankungen werden in ihrer Ausprägung durch die (epi-)genetischen und genomischen

Determinanten beeinflusst. Alle Krebserkrankungen lassen sich auf somatische genetische Mutationen zurückführen; die Bedeutung zugrunde liegender Keimbahnmutationen ist Gegenstand intensiver Forschungen. Genetische Faktoren sind ganz entscheidend für die Inzidenz und Prävalenz von Allergien und inflammatorischen Erkrankungen ebenso wie für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerative und metabolische Erkrankungen. Dennoch sollte nicht vergessen werden, dass Umwelt- und psychosozialen Faktoren ebenso eine zentrale Rolle der Pathogenese zukommt. In Zukunft wird es darum gehen, das Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Aspekten, einschließlich der nachgeordneten Ordnungsprinzipien auf Ebene der Ribonukleinsäure („ribonucleic acid“, RNA) und der Proteine, sowie der individualtypischen psychologischen und Umweltfaktoren zu erfassen, zu analysieren und zu deuten. Die Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit ihrem Fokus auf den sich entwickelnden Organismus und seiner vulnerablen Phasen ist hier in besonderer Weise gefragt. Wir haben zwar bereits durch die flächendeckende Einführung des Neugeborenen Screenings erste und sehr wirksame Schritte zur Prävention unternommen, doch die Explosion unseres Wissens um die Krankheitsentstehung wird uns bei der Entwicklung präventiver Strategien herausfordern. Es wird an uns liegen, nicht mehr zu warten, bis eine Erkrankung ausbricht, sondern vielmehr frühzeitig und, auf die Bedürfnisse jedes Kindes zugeschnitten, ihr Auftreten durch präventive Maßnahmen zu verhindern. Hier kommt dem Wissen um die genetischen Dimensio-

nen von Gesundheit und Krankheit eine besondere Bedeutung zu.

» Dem Wissen um die genetischen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit kommt wachsende Bedeutung zu

Aber die Genetik revolutioniert nicht nur die Diagnose und die Prävention, sie setzt auch neue Maßstäbe in der Entwicklung zielgerichteter Therapien. Erstmals wird es möglich, die Ursachen von Erkrankungen auf der Ebene ihres Ursprungs zu korrigieren. Auch in dieser Hinsicht haben Kinderärzte Pionierarbeit geleistet. Die ersten klinischen gentherapeutischen Prüfungen wurden bei Kindern mit monogenen Immunerkrankungen durchgeführt. Über viele Jahre wurden rekombinante Viren als „Werkzeuge der Natur“ untersucht und für einen biotechnologischen Einsatz am Menschen optimiert, zunächst mit dem Ziel einer anhaltenden hohen Expression von gesunden Proteinen, später mit dem Ziel einer Bewahrung der Effizienz unter Vermeidung von Nebenwirkungen. Während replikationsdefiziente γ -retrovirale Vektoren der ersten Generation zur Stammzellgentherapie der Adenosindesaminasedefizienz (ADA-SCID) ohne Nebenwirkungen waren, zeigten Kinder mit SCID-X1, chronischer Granulomatose und Wiskott-Aldrich-Syndrom nach gentherapeutischen Interventionen schwere Nebenwirkungen infolge einer Insertionsmutagenese.

„Selbstinaktivierende“ Vektoren auf Basis der γ -Retroviren oder des „human immunodeficiency virus“ (HIV) führ-

ten bislang nicht zu klinisch manifesten klonalen Erkrankungen wie den myelodysplastischen Syndromen (MDS), der akuten myeloischen (AML) und der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Das Ziel einer genetischen Modifikation somatischer Stammzellen bleibt allerdings die präzise Korrektur, die in Zukunft möglicherweise mithilfe von Genomeditierungsverfahren erreicht werden kann.

» Erstmals wird die Korrektur der Ursachen von Erkrankungen auf der Ebene ihres Ursprungs möglich

Die erste Ausgabe der *Monatsschrift Kinderheilkunde* im Jahr 2020 beleuchtet das Thema „Genetik“ aus verschiedenen Perspektiven. *Heymut Omran* (Münster) gibt einen praxisrelevanten Überblick über die genetische Diagnostik und zeigt Chancen und Grenzen der genomweiten Sequenzierstechnologien auf.

Heinrich Schmidt (München) folgt dem klassischen Ansatz der klinischen Dysmorphologie und betont damit die Wichtigkeit des klinischen Blicks. *Josef Rosenecker* (München) erläutert am Beispiel der in den vergangenen Jahren von der European Medicines Agency (EMA) zugelassenen Gentherapeutika die Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten einer neuen Klasse von Arzneimitteln. *Toni Cathomen* (Freiburg) erklärt die Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten der CRISPR („clustered regularly interspaced short palindromic repeats“)-Cas9-vermittelten Genomeditierung, die erstmalig die Chance einer gezielten genomischen Intervention eröffnet.

Angesichts der Komplexität des Felds und der Geschwindigkeit der Entwicklung können im vorliegenden Heft der *Monatsschrift Kinderheilkunde* nur einige wenige Aspekte der Genetik zur Sprache kommen. Es ist uns als Herausgebern ein großes Anliegen, dass wir Kinderärztinnen und Kinderärzte die genomische Revolution, die eine zentrale Grundlage

für die Entwicklung einer personalisierten Medizin darstellt, aktiv mitgestalten. Möge die Lektüre dieser Ausgabe Sie dazu anregen, selbst sehr tief in diese spannende Materie einzutauchen!

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christoph Klein
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-
Maximilians-Universität
Lindwurmstr. 4, 80337 München, Deutschland
christoph.klein@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. C. Klein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Garrod A (1909) Inborn Errors of Metabolism. Henry Frowde and Hodder Stoughton, London
2. Casanova JL, Klein C et al (2018) International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 38(1):96–128

Hier steht eine Anzeige.

Springer