

Ionenkanalerkrankungen

Das Schwerpunktthema des vorliegenden Hefts der Zeitschrift *medizinische Genetik* beschäftigt sich mit monogen erblichen Störungen, die durch Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, bedingt sind. Diese Erkrankungsgruppe wird nun seit bereits nahezu 20 Jahren als Ionenkanalerkrankungen bzw. „channelopathies“ bezeichnet (z.B. [1, 2, 3, 4, 5]).

In Zeiten, in denen die Anzahl ursächlich aufgeklärter monogener Erkrankungen rasant ansteigt, erfolgt eine Reklassifizierung und Neugruppierung von Krankheiten nicht selten aufgrund pathophysiologischer Gemeinsamkeiten bzw. dem Auftreten von ursächlichen Mutationen in Genen eines bestimmten zellulären Signalwegs. Dies ist exemplarisch z. B. bei den sog. RASopathien [6] und den sog. Ziliopathien [7] zu sehen. Da es sich in diesen beiden Fällen um zugrunde liegende funktionelle Alterationen in universellen zellulären Signalwegen („RAS pathway“) oder weit verbreiteten zellulären Strukturen (Zilien) handelt, ist die ausgeprägte Pleiotropie dieser Erkrankungen nicht verwunderlich. Dennoch findet sich bezüglich der eingruppierten Krankheiten aufgrund der gemeinsamen molekularen Pathophysiologie typischerweise eine erhebliche klinische Überlappung. Bei den „channelopathies“ demgegenüber handelt es sich um eine deutlich weiter gefasste Gruppe von Erkrankungen. Einschlusskriterium ist das Vorliegen einer ursächlichen Mutation in einem der einigen Hundert Ionenkanalgene des humanen Genoms, wobei die meisten Ionenkanäle funktionell nicht (direkt) miteinander interagieren.

» Ionenkanalerkrankungen sind durch eine große klinische Heterogenität gekennzeichnet

So ist es nicht weiter erstaunlich, dass diese Erkrankungsgruppe durch eine sehr große klinische Heterogenität gekennzeichnet ist und nahezu jedes Organsystem in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein kann. Oftmals ist die einzelne Ionenkanalerkrankung dabei mono- oder oligosymptomatisch, während eine hochgradige Pleiotropie eher die Ausnahme darstellt. Dies mag im zellulären Kontext – wenigstens z. T. – auf einer ausgeprägten funktionellen Spezialisierung vieler Ionenkanäle beruhen. Es gibt somit charakteristische Ionenkanalerkrankungen z. B. des Gehirns mit Vorliegen einer Epilepsie oder einer Migräne, während andere Mitglieder dieser Gruppe eher die Skelettmuskulatur oder das Herz betreffen. Bei allen bisher genannten Geweben handelt es sich um erregbare Strukturen, für die eine wichtige funktionelle Rolle von membranständigen Ionentransportproteinen offensichtlich ist. Tatsächlich wird oftmals fälschlicherweise angenommen, dass es sich bei den „channelopathies“ ausschließlich um periodisch auftretende Erkrankungen erregbarer Gewebe handelt. Diese Einschätzung verkennt jedoch weitere wichtige zelluläre Funktionen von Ionenkanälen z. B. in der Niere, der Lunge oder dem Knochen und das obwohl typische Ionenkanalerkrankungen dieser Gewebe allgemein bekannt sind, aber nicht als „channelopathies“ im engeren Sinne wahrgenommen werden. Dies gilt z. B. für die zystische Fibrose.

Für das vorliegende Schwerpunktheft erschien es deswegen sinnvoll, den Kapiteln über ausgewählte Ionenkanalerkrankungen eine allgemeine Einführung über die vielfältigen Klassifikationsmöglichkeiten und Funktionen von Ionenkanälen aus Sicht der Physiologie voranzustellen, um somit das mögliche Spektrum von Symptomen und Erkrankungen besser einordnen zu können. Dieser Einleitung folgen 10 Übersichtsarbeiten, in denen typische Ionenkanalerkrankungen einzelner Organsysteme im Detail vorgestellt werden, um somit einerseits wesentliche Krankheitsbilder zu beschreiben und andererseits die große Spannbreite der klinischen Symptomatik zu verdeutlichen. Dabei ist zu beachten, dass das vorliegende Heft keineswegs für sich beansprucht, einen vollständigen Überblick über alle z. Z. bekannten Ionenkanalerkrankungen zu geben. Abschließend findet sich noch eine kurze Darstellung eines Forschungsnetzes über ausgewählte Ionenkanalerkrankungen, das aktuell im Rahmen der Erforschung seltener Erkrankungen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird.

Tatsächlich handelt es sich beim überwiegenden Teil der „channelopathies“ um seltene Erkrankungen mit einer Prävalenz von (z. T. deutlich) unter 5:10.000, die als Krankheitsgruppe von stetig wachsender medizinischer und forschungspolitischer Bedeutung sind. Trotz der relativen Seltenheit der einzelnen Erkrankungen sind die Ionenkanalerkrankungen – im Gegensatz zu vielen anderen seltenen Erkrankungen – jedoch bereits seit langem von pharmakologischem bzw. pharmazeutischem Interesse. Dies liegt zum einen daran, dass viele pharmakologisch

wirksame Substanzen direkt auf Ionenkanäle wirken, wobei sowohl aktivierende als auch blockierende Substanzen existieren können. Es ist deswegen nicht unrealistisch, dass gerade diese Gruppe von seltenen Erkrankungen zukünftig spezifisch und im Sinne einer individualisierten Therapie behandelbar sein wird. Zum anderen stellen viele der seltenen „channelopathies“ monogene Subformen sehr häufiger und komplex-genetischer Erkrankungen dar. Dies gilt z. B. für Formen der Epilepsie, der Migräne, der kardialen Arrhythmien sowie der Hypertonie. Aus diesem Grund besteht gerade im Bereich der Ionenkanalerkrankungen die Hoffnung, dass die seltenen monogenen Subformen helfen können, die molekulare Pathophysiologie von Volkserkrankungen oder häufigen Symptomen besser zu verstehen und diese zukünftig besser therapieren zu können. Hierdurch wird die Bedeutung dieser stetig wachsenden Krankheitsgruppe weiter gesteigert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Kubisch
Institut für Humangenetik,
Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
christian.kubisch@uni-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Referenzen

1. Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride, and calcium regulation in skeletal muscle. *Annu Rev Med* 1995;46:431-441
2. Ptáček LJ. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. *Neuromuscul Disord* 1997;7:250-255
3. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999;79:1317-1372
4. Felix R. Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders. *J Med Genet* 2000;37:729-740
5. Hübner CA, Jentsch TJ. Ion channel diseases. *Hum Mol Genet* 2002;11:2435-2445
6. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:230-236
7. Davis EE, Katsanis N. The ciliopathies: a transitional model into systems biology of human genetic disease. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:290-303