

Hoffnung bei bisher unheilbarer Erbkrankheit

Forschungsziel: Eine Welt ohne Morbus Huntington



Unwillkürliche Bewegungen, Verhaltensauffälligkeiten, körperlicher und geistiger Verfall... Die Erbkrankheit Morbus Huntington reißt Patientinnen und Patienten aus der Lebensmitte. Für betroffene Familien gab es lange kaum Hoffnung: Verwandte erlebten nicht nur, wie Vater, Mutter oder die Geschwister langsam ihre Fähigkeiten verloren und starben. Auch sie selbst mussten befürchten, zum Pflegefall zu werden. Doch jetzt kommen gute Nachrichten aus Ulm: An der Universitätsklinik läuft eine vielversprechende Studie mit einem Huntington-Medikament, und auch der neue DZNE-Standort gibt Impulse für die Forschung.

Mitte des 19. Jahrhunderts erkannte George Huntington, ein Mediziner aus Long Island (USA), ein Muster: In einigen Familien, die vor ihm sein Vater und sein Großvater medizinisch betreut hatten, traten gehäuft schwere Symptome um das 40. Lebensjahr auf – es schien sich um eine Erbkrankheit zu handeln. 1872 beschrieb der Landarzt, der ansonsten nicht wissenschaftlich tätig war, die später nach ihm benannte Erkrankung in einer Fachzeitschrift. Wer die Krankheit in sich trägt, leidet oft unter unkontrollierbaren Bewegungen, schwankt oder torkelt beim Gehen und fällt womöglich durch Sprech- oder Schluckstörungen auf. Psychiatrische Symptome umfassen Persönlichkeitsveränderungen, Wahnvorstellungen sowie Konzentrationsstörungen bis zur Demenz. Durchschnittlich 21 Jahre nach Krankheitsbeginn versterben Huntington-Patienten – oft nach langer Pflegebedürftigkeit.

146 Jahre nach George Huntingtons Entdeckung bereitet sich Bernhard U. auf seine nächste Lumbalpunktion an der Ulmer Universitätsklinik für Neurologie am RKU vor. Der 55-Jährige nimmt an einer vielversprechenden klinischen Studie mit einem neuen Huntington-Medikament des Pharmaunternehmens IONIS teil. Im Zellinneren sollen sich künstlich hergestellte DNA-Bausteine

an den Überbringer der Bauanleitung für das Huntingtin-Protein heften. Gelingt es, die Herstellung des krankmachenden Eiweißes auf diese Weise zu bremsen, bliebe Bernhard U. und zunächst 45 weiteren Studienteilnehmern das Schicksal ihrer Vorfahren erspart. „Die bisherigen Ergebnisse sind erfreulich: Wir konnten nachweisen, dass sich die Konzentration des Huntingtin-Proteins im Nervenwasser der Patienten bei der höchsten Dosis um 60 Prozent verringert. In der ersten Studienphase haben wir zudem die hohe Verträglichkeit des Wirkstoffs gezeigt“, berichtet der behandelnde Arzt, Professor Bernhard Landwehrmeyer.

Die Entdeckung des Huntington-Gens

Der Ulmer Neurologe leitet die klinische Studie in Deutschland und forscht seit rund 25 Jahren zur Huntington-Krankheit. Als Postdoktorand am Massachusetts General Hospital erlebte er 1993, wie einige Labore weiter das Huntington-Gen identifiziert wurde. Die Erbkrankheit beruht auf einer erhöhten Wiederholung des Basentriplets CAG. Dadurch codiert das Huntington-Gen auf Chromosom 4 für eine hirnschädigende Variante der Huntingtin-Genprodukte. Das Interesse des jungen Wissenschaftlers war geweckt und gemeinsam mit der Neurowissenschaftlerin Anne Young sowie der Aktivistin Nancy Wexler fuhr Landwehrmeyer nach Venezuela. Dort gibt es in einigen Dörfern um den Maracaibo-See auffällig viele betroffene Familien. „Ich sah also unbehandelte Huntington-Betroffene in allen Schattierungen und wollte mich weiter mit dieser Krankheit beschäftigen“, erinnert sich der Mediziner.

Die Entdeckung des Huntington-Gens brachte auch den ersten Test, mit dem sich die Anlage der Erbkrankheit – auch Jahrzehnte vor dem Ausbruch – eindeutig nachweisen lässt. Allerdings hatten Betroffene mit der niederschmetternden Diagnose lange Zeit keine gute Perspektive. Lediglich ein symptomminderndes Medikament zur Dämpfung der unwillkürlichen Bewegungen ist bis heute weltweit zugelassen. Allerdings hat sich die Versorgung von Huntington-Patienten – in Deutschland sind etwa 10 000 Frauen und Männer betroffen – stark verbessert. „Bei dieser vielschichtigen Erkrankung braucht es ein ganzes



Foto: Wikipedia

George Huntington

Team aus Humangenetikern, Neurologen, Psychiatern und Psychosomatikern“, erklärt Professor Landwehrmeyer. Aufgrund des erhöhten Kalorienbedarfs sei zudem eine Ernährungsberatung anzuraten und ein Sozialarbeiter sollte die Lotsenfunktion im Gesundheitswesen übernehmen.

Mittlerweile haben sich mehr als 150 Huntington-Zentren in ganz Europa zum Austausch über eine optimale Betreuung vernetzt. Wichtige Einsichten in den natürlichen Verlauf der Erkrankung bietet hierbei die weltweite Studie „Enroll-HD“, in der mehr als 16 000 Patienten und ihre Familienmitglieder regelmäßig in Huntington-Zentren gesehen werden. „Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt, überspringt also keine Generation. Jeder Nachkomme eines Huntington-Patienten hat eine 50-prozentige Chance, Mutationsträger zu sein und somit selbst zu erkranken“, betont Landwehrmeyer. Dies sei den Kindern von Huntington-Kranken sehr bewusst, da sie nicht selten ein betroffenes Elternteil pflegten. In Einzelfällen zeigt sich die Erkrankung sogar bereits in der Jugend.

Mehrere Generationen in Ulm behandelt

Patientinnen und Patienten wissen das Engagement des interdisziplinären Teams an der Ulmer Universitätsklinik sehr zu schätzen und kommen oft schon in der zweiten oder dritten Generation. So auch Mitch B. aus Calw. Seitdem sein Vater 2006 den Huntington-Gentest machte, weiß B., dass auch er betroffen sein könnte. Erste Symptome wie Konzentrationsstörungen hat der heute 50-Jährige noch auf Stress geschoben, doch nach dem Verlust der Arbeitsstelle wollte er 2016 Gewissheit und den Gentest. Inzwischen ist B. erwerbsunfähig und, wie auch schon sein Vater, bei Landwehrmeyer in Behandlung. Anders als sein Mitpatient Bernhard U. wurde er nicht für die laufende IONIS-Studie ausgewählt, hofft aber auf einen Platz in der nächsten Phase. Beide Patienten sind angesichts der ersten Ergebnisse vorsichtig optimistisch: „Eine Heilung wäre natürlich perfekt. Doch zunächst sollte es unser Ziel sein, den jetzigen Zustand zu halten“, sagt Proband Bernhard U. Diese Einschätzung teilt auch Professor Landwehrmeyer. Erst in drei bis vier Jahren sehe man den konkreten Nutzen des Medikaments. „Wir hoffen, dass die Huntington-Krankheit weniger schnell verläuft und sich Symptome zurückbilden. Sollte dies gelingen, kann man auch über eine Behandlung noch nicht erkrankter Familienmitglieder mit der genetischen Veränderung nachdenken. Diese hätte das Ziel, Beeinträchtigungen und Krankheitszeichen in Folge



Foto: Annika Bingmann

von Huntington-Gehirnveränderungen möglichst weit in ein höheres Lebensalter zu verschieben“, so der Neurologe. Mit großem Interesse verfolgt er eine weitere Huntington-Studie, die im Gegensatz zum Ulmer Ansatz ausschließlich die mutierte Variante und nicht das gesunde Huntingtin-Protein anvisiert. Doch selbst wenn eine der aktuellen klinischen Studien optimal verlaufen sollte, wären die Probanden nicht geheilt: Wie bei

Bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Huntington verändert sich zunehmend die Persönlichkeit.

„Jeder Nachkomme eines Huntington-Patienten hat eine 50-prozentige Chance, Mutationsträger zu sein und somit selbst zu erkranken“

anderen „chronischen Erkrankungen“ müsste das Medikament in regelmäßigen Abständen verabreicht werden, sonst droht ein Rückfall. Ein Leben ganz ohne Morbus Huntington könnte eines Tages mit gentherapeutischen Behandlungen erreicht werden – beispielsweise durch eine Korrektur des vererbten Defekts mit der Genschere CRISPR-Cas. Doch diese Ansätze seien, so Landwehrmeyer, noch Dekaden von der Anwendung entfernt.

Bis dahin verspricht sich der Neurologe ein tieferes Verständnis der Krankheitsentstehung unter anderem von weiteren Ulmer Forschungserfolgen: Gemeinsam mit einem Münchner Kollegen ist es Professor Stefan Kochanek, Leiter der Ulmer Sektion Gentherapie, gelungen, die Struktur des gesunden Huntingtin-Proteins aufzudecken (s. S. 35). Und auch der neue DZNE-Standort, in dem die Huntington-Forschung ein Schwerpunkt ist, verheißt Fortschritte. Mit anderen Standorten sol-



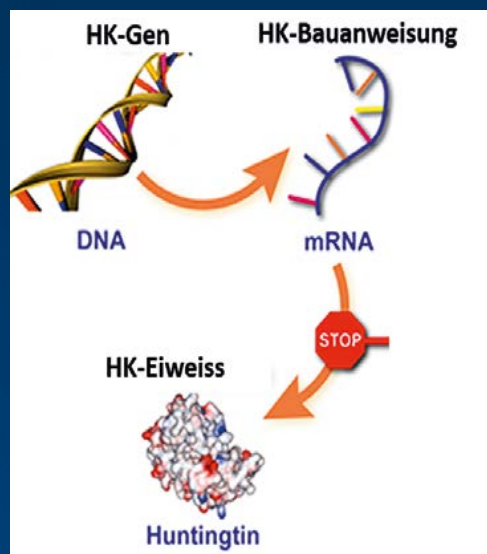


len unter anderem Versorgungsstudien durchgeführt und riesige Datensätze ausgewertet werden. Die Ulmer bringen unter anderem ein großes Patientenkollektiv – über 400 Betroffene werden hier regelmäßig betreut – Biomaterialien und viel Erfahrung mit klinischen Studien ein. Mitch B. und Bernhard U. betrachten das Forschungszentrum in der eigenen Region schon jetzt als Glücksfall und hoffen unter anderem auf mehr Plätze in klinischen Studien. Sie befinden sich in einem frühen Stadium der Erkrankung und könnten so besonders von Durchbrüchen profitieren. Derzeit

ist Bernhard U. noch voll erwerbstätig, wobei sein Aufgabengebiet der Krankheit angepasst wurde. Der passionierte Läufer versucht noch immer einen Halbmarathon pro Jahr zu absolvieren – auch wenn die Trittsicherheit nachlässt. Mitch B. hat trotz der Krankheit neue Hobbys entdeckt: Er baut jetzt selbst Obst und Gemüse an und hält sich beim Nordic Walking oder bei Spaziergängen mit dem Hund fit. Beide Männer hoffen, die letzte Generation zu sein, die unter den Folgen der Erbkrankheit leidet – und die erste, die tatsächlich von Forschungserfolgen profitiert. ■ ab

Klinische Studien zu Morbus Huntington

Abbildung: Universitätsklinik für Neurologie



Derzeit werden erstmals klinische Studien mit Wirkstoffen durchgeführt, die in den Verlauf der Huntington-Krankheit eingreifen. Dazu haben die Forscher einsträngige DNA-Moleküle hergestellt, die passgenau an die Boten-RNA (mRNA) binden und somit die Herstellung (Proteinbiosynthese) des Huntingtin-Eiweißes stoppen. Damit diese Antisense-Oligonukleotide ins Gehirn der Patienten gelangen können, werden sie per Lumbalpunktion ins Nervenwasser gespritzt.

Im Dezember 2017 wurde unter der Gesamtleitung von Professorin Sarah Tabrizi (University

College London) die Sicherheitsstudie mit dem Wirkstoff IONIS-HTRx abgeschlossen. An dieser ersten Phase haben 46 Huntington-Patientinnen und Patienten aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Kanada in frühen Krankheitsstadien teilgenommen – darunter waren auch Patienten aus Ulm. Insgesamt wurden fünf Gruppen gebildet, die immer höhere Dosen des Wirkstoffs erhielten – allerdings erst, wenn eine gute Verträglichkeit der jeweils niedrigeren Dosisstufe nachgewiesen worden war. Über vier Monate wurde alle vier Wochen das Prüfmedikament verabreicht und die Patienten untersucht. Ziel dieser ersten Studienphase war es zunächst, die Verträglichkeit des Medikaments zu überprüfen. Auch um Nebenwirkungen der wiederholten Lumbalpunktion abschätzen zu können, lief diese Phase placebo-kontrolliert ab. Probanden wussten also nicht, ob ihnen tatsächlich das neue Medikament gespritzt wurde. Bisher erwies sich IONIS-HTRx nicht nur als gut verträglich, die Huntingtin-Konzentration im Nervenwasser der Patienten nahm zudem dosisabhängig ab.

Aufgrund der erfreulichen Ergebnisse konnte den 46 Teilnehmerinnen und Teilnehmern – darunter neun Ulmer – angeboten werden, den Wirkstoff in der höchsten verträglichen Dosis über 18 Monate zu erhalten. Diese Fortsetzungsstudie wird in Deutschland vom Ulmer Neurologen Professor

Forschungserfolg bei unheilbarer Erbkrankheit

Struktur des Huntingtin-Proteins entschlüsselt

Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für Biochemie in Martinsried und der Universität Ulm ist es gelungen, die Struktur des menschlichen Huntingtin-Proteins aufzudecken. Entschlüsselt wurde die dreidimensionale Struktur dieses Moleküls, das als Auslöser der unheilbaren Erbkrankheit Huntington gilt, mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie. Im hochrenommierten Fachjournal Nature haben die Forscher die Ergebnisse Ende Februar vorgestellt.

Die Huntington-Krankheit ist bis heute unheilbar. Die neurologische Erkrankung ist tödlich, und ihre Symptome sind heimtückisch: Sie beginnt mit Störungen des Gefühlsleben, unwillkürlichen Muskelbewegungen und dem Verlust geistiger Fähigkeiten. Ursächlich dafür ist eine genetisch

bedingte Veränderung des Proteins HTT, auch Huntingtin genannt, das neurodegenerative Prozesse auslöst. Die einzigartigen Kryo-elektronenmikroskopischen Einblicke des Forscherteams ermöglichen nun nicht nur Rückschlüsse auf krankhafte Veränderungen des Proteins. Sie können zugleich dabei helfen, die Struktur und Funktion des „gesunden“ Huntingtins aufzuklären.

„Mit einem biotechnologischen ‚Trick‘ konnten wir das komplex aufgebaute Molekül, das von seiner Struktur her sehr beweglich ist, für die elektronenmikroskopische Untersuchung stabilisieren. Das HAP40 Protein diente dabei als molekulare Stütze zur Fixierung des Huntingtins“, sagt Professor Stefan Kochanek. Der Leiter der Abteilung Gentherapie am Universitätsklinikum Ulm ist wie Dr. Rubén Fernández-Busnadiego aus der Abteilung Molekulare Strukturbiologie des MPI für Biochemie in Martinsried korrespondierender Autor der Studie.

Dass die Forscher nun erstmals detaillierte Einblicke in die Molekülstruktur des gesunden Proteins HTT bekamen, ist nicht zuletzt der technischen Verfeinerung eines besonderen Mikroskopieverfahrens zu verdanken. „In den letzten Jahren wurde die Kryo-Elektronenmikroskopie soweit optimiert, dass damit die Struktur von Biomolekülen mit fast molekularer Auflösung analysiert werden kann“, so Fernández-Busnadiego, der selbst auf diesem Gebiet forscht. ■ **MPI/red**

Bernhard Landwehrmeyer geleitet. Dabei soll auch geklärt werden, wie oft der Wirkstoff verabreicht werden muss – ob monatlich oder in größeren Abständen. Eine Medikamentenprüfung zum Nachweis der Wirksamkeit mit einer Placebo-Gruppe soll voraussichtlich 2019 beginnen. Diese große, weltweite klinische Studie der dritten Phase wird vom Pharmaunternehmen Roche mit Unterstützung durch IONIS durchgeführt.

Während bei der „IONIS-Studie“ die Herstellung des gesunden und des mutierten Huntingtin-Proteins gebremst wird, zielen Studien von Wave Life Sciences in Nordamerika und Teilen Europas darauf ab, in erster Linie das veränderte Eiweiß abzusinken. Anhand von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) sollen die Proteinvarianten unterschieden werden. Allerdings verfügen nicht alle Patientinnen und Patienten über diese „Marker“. Aus diesem Grund werden zwei Parallelstudien durchgeführt, die auf unterschiedliche SNPs zielen. Mit diesem Ansatz könnte nicht allen, aber immerhin bis zu 2/3 der Huntington-Patienten in Zukunft geholfen werden.

Erkenntnisse aus diesen klinischen Studien lassen sich womöglich auch auf andere neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson übertragen – vor allem hinsichtlich der Frage, in welchem Stadium der Erkrankung sinnvollerweise mit solchen Therapie begonnen werden sollte. ■ **ab**

Literaturhinweis:

Guo Q, Huang B, Cheng J, Seefeldner M, Engler T, Pfeifer G, Oeckl P, Otto M, Moser F, Maurer M, Pautsch A, Baumeister W, & Fernández-Busnadiego R and Kochanek S: The cryo-EM structure of huntingtin, Nature, Februar 2018, DOI: 10.1038/nature25502

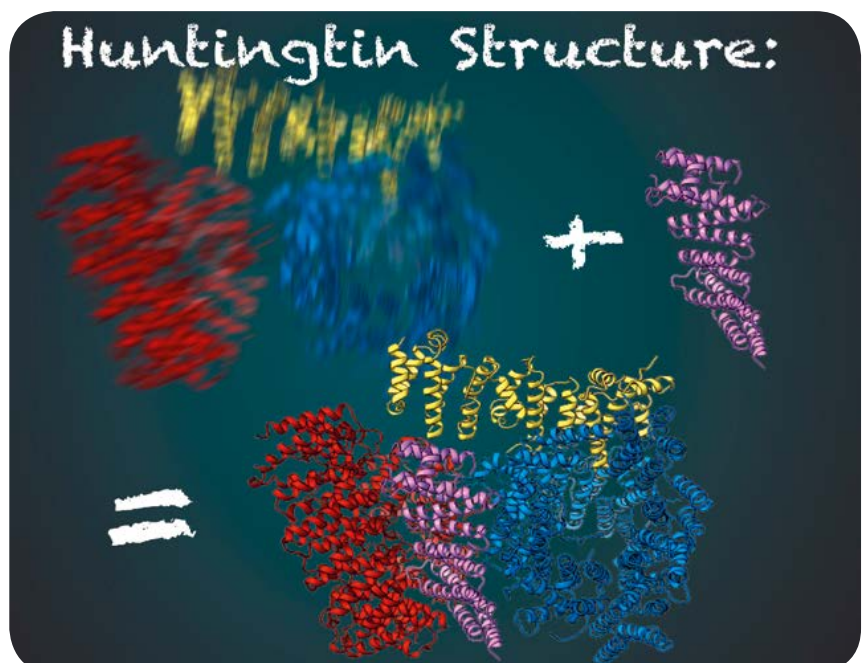


Illustration: Gabriele Srautner, ARTIFOX © Max-Planck-Institut für Biochemie