

SPIEGEL Nr. 52

23.12.2017

SPIEGEL ONLINE

https://magazin.spiegel.de/SP/2017/52/154946633/index.html?utm_source=spon&utm_campaign=centerpage

1. Medizin

„Das schönste Geschenk“

Veronika Hackenbroch, Fotos Matthias Schmiedel, Der Spiegel

Wissenschaftliche Literatur beigefügt von Klaus Ammann

Ein Menschheitstraum: defekte Gene einfach ausknipsen und Leiden wie Alzheimer oder Huntington verschwinden für immer.

Aber es funktionierte nie – jetzt gibt es Hoffnung:



Huntington-Patient Bernhard U.: „Irgendwann kann man sich nicht mehr wehren“

<

Dass er den Fluch der Familie in sich trug, ahnte Bernhard U. „Ich habe schon immer gedacht: Das habe ich auch“, sagt er.

U.s Mutter litt an einer der entsetzlichsten Erbkrankheiten, die Menschen befallen können: Chorea Huntington. Oft bleiben die Betroffenen jahrzehntelang gesund, doch irgendwann, meist zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr treten die ersten Symptome auf. Plötzlich rudern die Arme, die Beine erfinden ihren eigenen, fremden Tanz, der Nacken dreht und kippt den Kopf, die Gesichtszüge entgleiten, zerrn sich zu Grimassen, später fallen Schlucken und Sprechen schwer. Der Körper wird zum Feind, und dies alles geschieht bei klarem Geist.

Dazu gesellen sich schwere Konzentrationsprobleme, auch emotionale Veränderungen wie Depressionen. In der Endphase werden die meisten Betroffenen bettlägerig und sterben dann typischerweise an einer Lungenentzündung oder an Auszehrung.

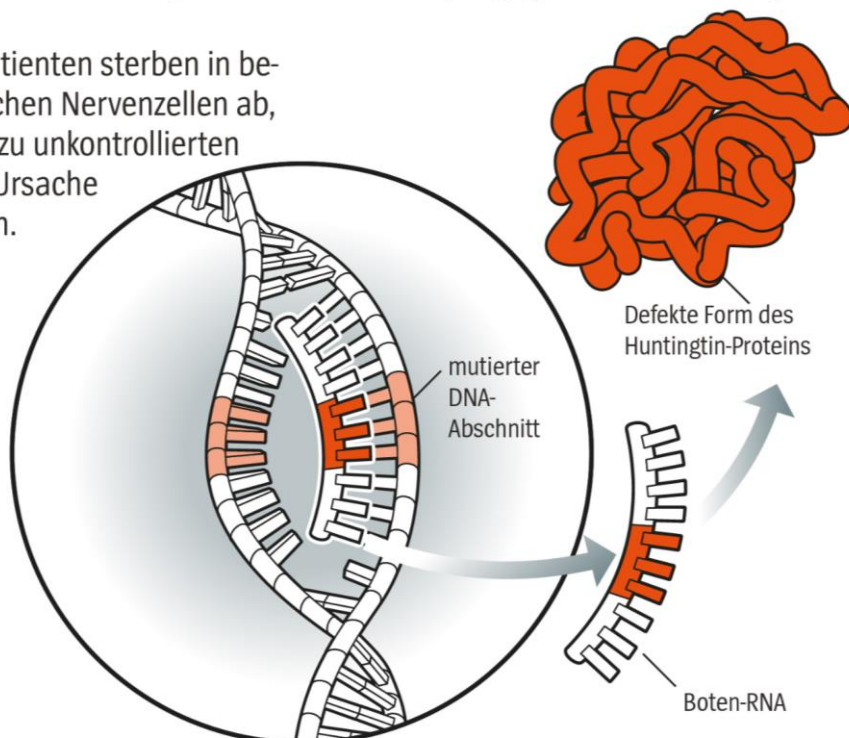
Huntington liegt der Defekt eines einzigen Gens zugrunde. Wird dieses kaputte Gen abgelesen, entsteht eine schadhafte Form des Eiweißes Huntingtin. Wie ein großer Haufen Proteinschrott lagert sich der Stoff in den Nervenzellen ab.

Trägt Vater oder Mutter die kaputte Genvariante in sich, liegt die Wahrscheinlichkeit, selbst an Huntington zu erkranken, bei 50 Prozent. Den Gentest, sagt Bernhard U., habe er nur noch zur Bestätigung seiner schlimmen Ahnung gemacht. Hoffnung hatte er: keine.

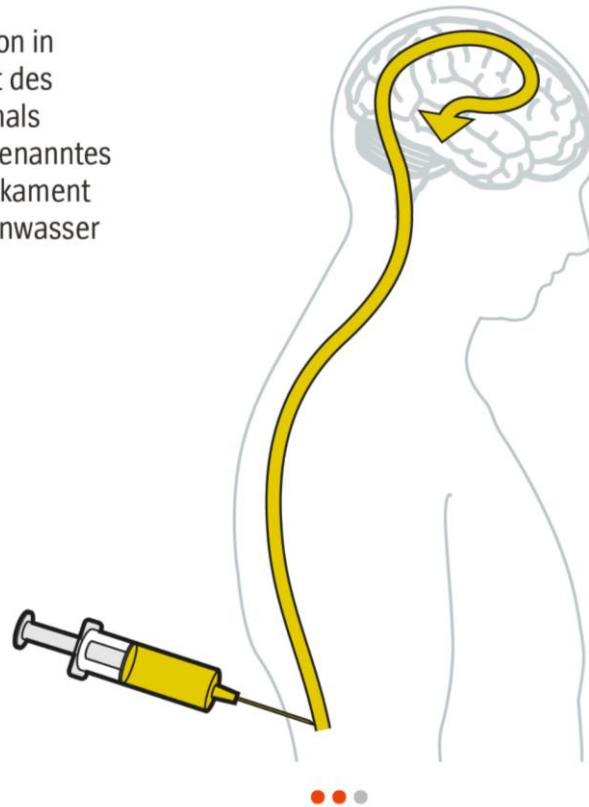
Grafik Auf die 3 Punkte tippen oder seitlich wischen, hier separat kopiert

Stummgeschaltet Hoffnung auf eine neue Therapie gegen Chorea Huntington

1 Bei Huntington-Patienten sterben in bestimmten Hirnbereichen Nervenzellen ab, was unter anderem zu unkontrollierten Bewegungen führt. Ursache ist ein mutiertes Gen. Dessen Information wird von einer einsträngigen Boten-RNA abgelesen und liefert den Bauplan für eine schadhafte Form des Huntingtin-Proteins.



2 Durch Injektion in einen Abschnitt des Rückenmarkkanals gelangt ein sogenanntes Antisense-Medikament über das Nervenwasser ins Hirn.



3 Passgenau dockt der neue Wirkstoff an der Boten-RNA an und neutralisiert diese in den Nervenzellen. Die Produktion des Huntingtin-Proteins wird so gedrosselt.



Als U. Mitte vierzig war, ging es los. Sein kleiner Finger begann zu zucken. Später die Zehen, dann die Füße, dann der ganze Unterschenkel. „Irgendwann“, sagt er, „kann man sich nicht mehr wehren.“

U. ist jetzt 54 Jahre alt. Bislang geht es ihm recht gut. Er kann noch arbeiten, obwohl es ihm oft schwerfällt, sich zu konzentrieren. Wenn am Stammtisch in großer Runde diskutiert werde, sagt er, komme er nicht mehr so recht mit.

In Deutschland gibt es rund 10 000 Menschen mit Chorea Huntington. Die Krankheit ist unheilbar, das wusste U. von Anfang an; lediglich die Symptome lassen sich lindern. Die Krankheit wird unweigerlich fortschreiten. Bis zum Tod.

Oder vielleicht doch nicht?

Seit Kurzem hat U. zumindest ein kleines bisschen Hoffnung. Als einer von 46 Huntington-Patienten weltweit hat er an einer Medikamentenstudie teilgenommen. Viermal wurde ihm am Universitätsklinikum Ulm eine Substanz direkt ins Nervenwasser am Rückenmark gespritzt. Er hofft, dass es das Mittel IONIS-HTT-Rx der Biotechfirma Ionis Pharmaceuticals war. Vielleicht gehörte er aber auch zu den Studienteilnehmern, die nur ein Scheinmedikament bekamen, er und seine Ärzte wissen es nicht. Immerhin: Die Krankheit verschlimmerte sich nicht weiter.

IONIS-HTT-Rx ist ein Mittel zur „Gen-Stummschaltung“, ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid, ein kleines Molekül, das vom Nervenwasser des Rückenmarks ins Gehirn wandern soll, um dort zu verhindern, dass aus der Information des Huntingtin-Gens das Huntingtin-Eiweiß hergestellt wird.

Auf raffinierte Weise greift das kleine Antisense-Molekül in diesen Prozess ein, indem es an die sogenannte Boten-RNA andockt, die dazu da ist, die Information des Gens vom Zellkern zum Ort der Eiweißproduktion zu übertragen. Passgenau hängt das neue Mittel nun an der Boten-RNA und signalisiert dem Körper, diese zu zerstören. Damit ist die Informationskette unterbrochen, das Gen stumm. Die Produktion von Huntingtin wird durch die neuartige Therapie deutlich heruntergefahren. Siehe: **Ibsler, Ocklenburg, et al. (2017), Saft (2017)**

2. Antisense gegen Huntington



VIDEO (1:56) Die jüngsten Erfolge in der Anwendung der Antisense-Therapie lassen auch Huntington-Patienten hoffen. Prof. Dr. Carsten Saft vom Huntington Zentrum NRW in Bochum erklärt, warum das so ist.

Anfang der Neunzigerjahre weckte die Antisense-Technik, von der es etliche Varianten gibt, größte Hoffnungen bei wohl allen Menschen, die an einer genetischen Erkrankung litten. Ein ebensolcher Hype umgab die Gentherapie, bei der man versucht, das defekte Erbgutstück durch ein intaktes zu ersetzen.

In Deutschland war diese Euphorie einer der Gründe, warum man 1994 das Huntington Zentrum NRW in Bochum als Kooperation der Neurologie und der Humangenetik der Ruhr-Universität gründete. „Dahinter stand die Idee, dass es einmal solche Therapien geben würde“, erzählt der Neurologe Carsten Saft, der den klinischen Teil des Zentrums heute leitet.

Doch der Optimismus war verfrüht. Die Gentherapie erwies sich als gefährlicher als gedacht, und Antisense funktionierte nicht. Schon das Eindringen in die Zelle gelang den Präparaten kaum; zudem baute der Körper sie sehr schnell wieder ab, zu schnell.

Trotzdem machten viele Forscher weiter, erzählt der Ulmer Neurologe Bernhard Landwehrmeyer, der die Huntington-Studie in Deutschland leitete. „Die Wissenschaft hat die Antisense-Idee nie aufgegeben.“ Inzwischen seien viele der anfänglichen Probleme durch hartnäckige Forschung gelöst worden. Das moderne Antisense-Molekül zeige sich stabiler und zellgängiger als seine Vorläufer.

Und jetzt hat die frickelige Forscherarbeit sich offenbar auch am Patienten bewährt – das legt die Huntington-Studie an Bernhard U. und den anderen 45 Patienten nahe. Vergangene Woche wurden die ersten Ergebnisse veröffentlicht. Ob durch die Therapie das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt wird, lässt sich zwar noch nicht sagen; dafür ist eine neue, größere Studie nötig, die der Pharmakonzern Roche nun durchführen will. Erst danach kann über eine eventuelle Zulassung nachgedacht werden.

Was sich sagen lässt: Die Therapie hatte nur wenige Nebenwirkungen, und es ist die erste Behandlungsmethode überhaupt, für die nachgewiesen werden konnte, dass sie den Huntingtin-Spiegel beim Menschen senkt – je höher die Dosis des Medikaments, desto stärker.

Für den Huntington-Forscher Jeff Carroll, 40, von der Western Washington University, der selbst den Gendefekt in sich trägt, ist das Studienergebnis deshalb, wenn auch etwas früh für Weihnachten, „das schönste Geschenk“, das man sich vorstellen könne. **Southwell, Skotte, et al. (2014)**

3. Antisense gegen SMA



Video (2:30) Die genetisch vererbare Krankheit SMA (spinale Muskelatrophie) galt bis vor Kurzem als nicht behandelbar. Erste Erfolge der sogenannten Antisense-Therapie lassen nun hoffen.

Versehen mit den üblichen Warnungen vor zu großer Euphorie, feiern auch deutsche Mediziner die Studie; sie sei ein „sehr ermutigender Meilenstein“, sagt Patrick Weydt, Leiter der Huntington Ambulanz am Universitätsklinikum Bonn. Für Ärzte ist es schwer zu ertragen, Patienten so gar nicht helfen zu können – umso größer die Freude, wenn sich endlich etwas tut nach Jahrzehnten der Misserfolge.

Bei den drei hiesigen Huntington-Zentren, die an der Studie beteiligt waren, meldeten sich vergangene Woche bereits sehr viele Patienten, viele Betroffene wollen das Medikament am liebsten sofort einnehmen. „Es ist sehr schwer, die Erwartungen zu dämpfen“, sagt der Bochumer Neurologe Saft.

Huntington ist nicht die erste bislang unheilbare neurologische Erkrankung, für die eine Antisense-Therapie plötzlich Hoffnung bietet. Bereits zugelassen wurde dieses Jahr eine solche Behandlung gegen die spinale Muskelatrophie (SMA). Kinder, die an der schlimmsten Form dieser Erkrankung leiden, können sich kaum bewegen und sterben meist schon im Alter von ein bis zwei Jahren.

Jetzt sammeln sich auf YouTube jede Menge Filme, die Kinder mit spinaler Muskelatrophie nach Antisense-Behandlung zeigen: Die Kleinen greifen nach Spielzeug, halten Fähnchen, manche laufen gar, fahren Dreirad. „Take that, SMA!“, ruft ein Vater triumphierend. Als wäre sein Sohn gerade dabei, einen Boxkampf gegen die Krankheit zu gewinnen.

Wie aus dem Baukasten stellen die Biotech-Firmen inzwischen je nach Krankheit die passenden Antisense-Moleküle zusammen. Mediziner testen bereits an Patienten Substanzen gegen die erbliche Form der tödlichen Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), gegen Alzheimer, gegen die sogenannte frontotemporale Demenz und gegen eine ganze Reihe seltener erblicher Stoffwechselstörungen.

Viele Fragen auf dem Weg zu einer erfolgreichen Therapie sind allerdings noch zu klären, auch im Fall von Huntington. So drosselt das neue Mittel nicht nur die Produktion des kranken, sondern ebenso des gesunden Huntingtin-Proteins. Ob dies auf Dauer dem Körper schadet, weiß niemand. Weiterhin ist unklar, wie tief die Antisense-Moleküle überhaupt ins Gehirn vordringen können.

Und: Wie teuer wird solch eine Therapie? Die Kosten einer Antisense-Behandlung bei spinaler Muskelatrophie sind horrend: 540 000 Euro allein im ersten Jahr.

Patrick Weydt forscht daran, welche Rolle toxische Nebenprodukte spielen, die durch den Gendefekt entstehen. „Vielleicht wird man am Ende mit einem Antisense-Gemisch behandeln müssen“, sagt er. **Jesse, Bayer, et al. (2017)**

Bernhard U. will das alles gar nicht abwarten. Als Teilnehmer der ersten Studie wurde er gefragt, ob er im nächsten Jahr das Medikament verabreicht bekommen möchte, diesmal auf jeden Fall das echte. „Natürlich mache ich das!“, sagt er.

In den vielen Jahren seiner Krankheit habe er zwar gelernt, dass man realistisch bleiben müsse. „Aber ich hoffe trotzdem, dass der Verlauf eingedämmt werden kann.“ Und selbst wenn die Behandlung ihm noch nicht helfen könne – vielleicht, irgendwann in der Zukunft, seiner Tochter? „Sie hätte gerne Kinder“, sagt er. Man stelle sich vor, der Fluch würde von seiner Familie genommen. „Das wäre so unvorstellbar grandios.“

Veronika Hackenbroch, Fotos Matthias Schmiedel, Der Spiegel

Literatur, alle Publikationen open source

Ibisler, A., Ocklenburg, S., Stemmler, S., Arning, L., Epplen, J. T., Saft, C. and Hoffjan, S. (2017) Prospective Evaluation of Predictive DNA Testing for Huntington's Disease in a Large German Center *Journal of Genetic Counseling* 26 5 1029-1040 pp ISBN/1059-7700 <Go to ISI>://WOS:000409294900012 AND <http://www.ask-force.org/web/Genomics/Ibisler-Prospective-Evaluation-Predictive-DNA-Testing-Huntington-2017.pdf>

Jesse, S., Bayer, H., Alupej, M. C., Zugel, M., Mulaw, M., Tuorto, F., Malmshaimer, S., Singh, K., Steinacker, J., Schumann, U., Ludolph, A. C., Scharffetter-Kochanek, K., Witting, A., Weydt, P. and Iben, S. (2017) Ribosomal transcription is regulated by PGC-1alpha and disturbed in Huntington's disease *Scientific Reports* 7 ISBN/2045-2322 <Go to ISI>://WOS:000407863600024 AND <http://www.ask-force.org/web/Genomics/Jesse-Ribosomal-transcription-regulated-by-PGC-1alpha-Huntington-2017.pdf>

Saft, C. (2017) Identifying modifiers of Huntington's disease progression *Lancet Neurology* 16 9 679-680 pp ISBN/1474-4422 <Go to ISI>://WOS:000407131400003 AND <http://www.ask-force.org/web/Genomics/Saft-Identifying-modifiers-Huntington-disease-progression-2017.pdf>

Southwell, A. L., Skotte, N. H., Kordasiewicz, H. B., Ostergaard, M. E., Watt, A. T., Carroll, J. B., Doty, C. N., Villanueva, E. B., Petoukhov, E., Vaid, K., Xie, Y. Y., Freier, S. M., Swayze, E. E., Seth, P. P., Bennett, C. F. and Hayden, M. R. (2014) In Vivo Evaluation of Candidate Allele-specific Mutant Huntingtin Gene Silencing Antisense Oligonucleotides *Molecular Therapy* 22 12 2093-2106 pp ISBN/1525-0016 <Go to ISI>://WOS:000345822600009 AND <http://www.ask-force.org/web/Genomics/Southwell-in-Vivo-Evaluation-Candidate-Allele-specific-Mutant-Huntingtin-Oligonucleotides-2014.pdf>

Veronika Hackenbroch