

Das Rätsel der Chorea Huntington

Bereits vor zehn Jahren wurde das Gen für den erblichen Veitstanz dingfest gemacht. Doch erst jetzt beginnt man zu verstehen, wie es zu den verheerenden Schäden im Gehirn kommt.

Von Elena Cattaneo,
Dorotea Rigamonti und Chiara Zuccato

Unkontrollierte Grimassen, gefolgt von Geistesabwesenheit sowie unwillkürlichen Zuckungen und Gesten sind meist die ersten verräterischen Anzeichen, mit denen sich die tödliche Erbkrankheit ankündigt. Zunächst besonders auffällig bei körperlicher und seelischer Belastung, verstärken sich die motorischen Symptome mit der Zeit zu den typischen tänzelnden oder torkelnden Bewegungen, die der Krankheit ihren deutschen Namen einbrachten: erblicher Veitstanz. Sie werden immer hinderlicher und machen selbst einfache, alltägliche Verrichtungen unmöglich. Auch die geistigen Fähigkeiten wie das Planungsvermögen leiden. In späteren Stadien sind Depression und Gewalttätigkeit zu beobachten, bei Schwerstkranken Demenz bis hin zu Wahnvorstellungen. So verfällt ein vormals vitaler Mensch im Laufe von meist 15 bis 20 Jahren zu einem ans Bett gefesselten Schatten seiner selbst und stirbt.

Zwar beeinträchtigt die schreckliche Krankheit in erster Linie das Gehirn; die Betroffenen sterben jedoch meist an Komplikationen bedingt durch ihre Schluck- und Atembeschwerden, ihre Bettlägerigkeit oder an den Folgen von Sturz bedingten Kopfverletzungen.

Der fachliche Name Chorea Huntington geht auf einen Arzt aus Ohio zurück. 1872 berichtete George Huntington ausführlich über eine merkwürdige

erbliche Erkrankung, die er und sein Vater – ebenfalls Arzt – bei einer Familie auf Long Island im US-Bundesstaat New York verfolgt hatten. Groteske unkoordinierte Bewegungen waren auch für andere Krankheiten typisch. Huntington erkannte jedoch, dass die »Chorea« – nach griechisch *choros* für Tanz – in diesem Fall ein Erbleiden war.

Teamwork: 58 Wissenschaftler entlarvten den Gendefekt

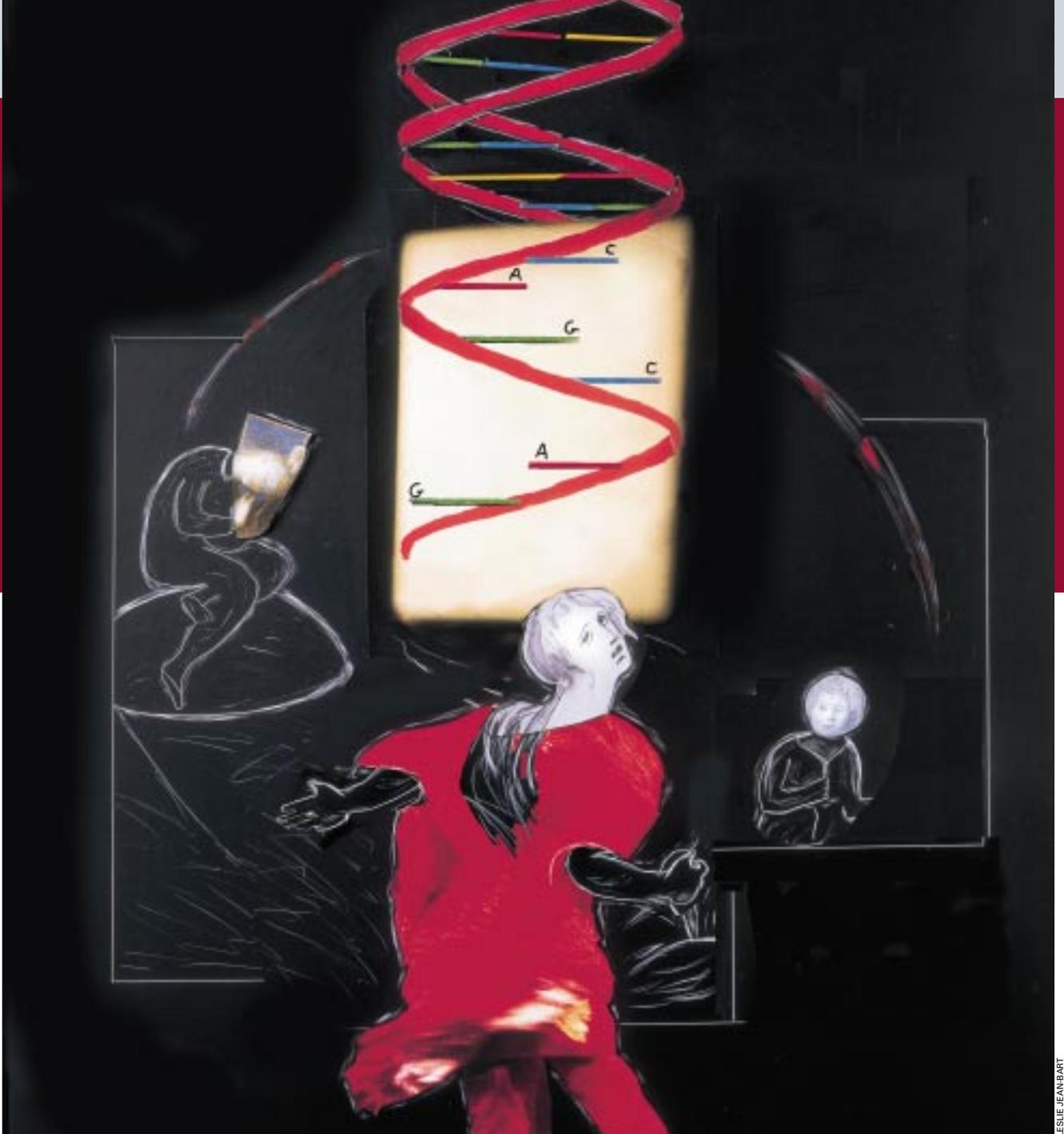
Längst weiß man, dass Chorea Huntington zu den häufigsten erblich bedingten Hirnstörungen gehört: Sie trifft etwa einen von 10 000 Menschen. Das verantwortliche Gen dingfest zu machen erwies sich als ausgesprochen schwierig. Dies gelang erst 1993 einer weltumspannenden Koalition aus 58 Wissenschaftlern – darunter Nancy Wexler von der Columbia-Universität in New York und James F. Gusella vom Massachusetts General Hospital in Charlestown. Schon bald darauf waren Tests verfügbar, mit deren Hilfe Blutsverwandte von Huntington-Patienten Gewissheit erhalten können, ob sie das mutierte Gen ebenfalls tragen oder nicht. Dieses Wissen kann bei der Lebensplanung helfen, denn die Krankheit wird dominant vererbt: Selbst wer nur ein defektes Gen trägt, wird erkranken – meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Außerdem erben die Kinder die Veranlagung mit einer Wahrscheinlichkeit von fünfzig Prozent.

Manche Menschen verzichten jedoch auf den Test. Sie wollen lieber gar nicht wissen, ob ihnen das unabwendbare

Schicksal bevorsteht – denn Chorea Huntington ist unheilbar. Noch immer fehlt eine wirkungsvolle Therapie, und die Mechanismen, die dem Krankheitsbild zu Grunde liegen und einen therapeutischen Angriffspunkt bieten könnten, sind erst teilweise verstanden. Forscher wie wir setzen aber mit ihrer Arbeit alles daran, Familien mit »Huntington« Hoffnung zu geben.

So haben wir inzwischen Indizien, dass sich der Gendefekt in zweifacher Weise schädlich auswirkt: Er lässt ein abnormes Protein entstehen, das einerseits für Nervenzellen offenbar Gift ist und andererseits die Produktion eines wichtigen Wachstumsfaktors nicht mehr anregt. Mit der Zeit verkümmert auffällig der Streifenkörper, ein Bereich innen in jeder Hirnhälfte, der durch seinen dämpfenden Einfluss zu wohl koordinierten Bewegungen beiträgt (Bild Seite 66). Sterben seine Neuronen ab, kann die motorische Aktivität der Hirnrinde nun regelrecht »überschießen« und die unfreiwilligen Bewegungen der Patienten auslösen. Das erklärt die körperlichen, weniger aber die psychischen Symptome der Erkrankung. Immerhin: Tierversuche sowie erste klinische Studien mit Patienten legen nun nahe, dass der Einsatz von Wachstumsfaktoren den schädlichen Effekten des abnormen Proteins entgegenwirken dürfte.

Das Gen, das bei der Chorea Huntington mutiert ist, liegt am Ende des kurzen Arms von Chromosom 4 und trägt die Bauanleitung für ein Protein namens »Huntingtin«. Bei näherer Un-



LESLIE JEANBART

tersuchung des Gens fiel auf, dass es schon im Normalfall regelrecht stottert. Grundsätzlich ist die Erbinformation durch die Abfolge der vier Basen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G) festgelegt. Dabei verschlüsseln je drei »Buchstaben« – ein Triplet – eine von zwanzig verschiedenen Aminosäuren, die Bausteine für jegliches Protein. Beim Huntingtin-Gen tritt, wie sich zeigte, die Dreierkombination CAG gleich mehrmals hintereinander auf: Selbst bei gesunden Menschen wiederholt sie sich neun- bis 35-mal, bei Huntington-Patienten im Extremfall sogar 250-mal. Zugleich besteht eine interessante Tendenz: Je länger die CAG-Stre-

cke ist, desto früher im Leben bricht die Krankheit gewöhnlich aus. Aus bislang unbekanntem Gründen kann die Zahl der CAG-Wiederholungen in betroffenen Familien von einer Generation zur andern ansteigen – vor allem, wenn das defekte Gen vom Vater vererbt wird. Interessanterweise gehen einige weitere neurodegenerative Erkrankungen ebenfalls mit solchen »Stottergenen« einher.

Die wiederholte »Silbe« CAG steht für die Aminosäure Glutamin. Demnach enthält das veränderte Protein einen Abschnitt mit mehr als 35 aufeinander folgenden Glutaminbausteinen. Wie aber kann überzähliges Glutamin in der Kette krank machen?

▲ Gewöhnlich bricht sie erst in der Mitte des Lebens aus und führt zu unwillkürlichen zuckenden Bewegungen, geistiger Behinderung sowie seelischer Qual: die Huntington-Krankheit. Ursache ist ein »Stotter-Gen«, in dem die genetische »Silbe« CAG zu oft wiederholt wird.

Die einfachste Erklärung wäre, dass das Huntingtin-Molekül durch den verlängerten Polyglutamin-Abschnitt unfähig wird, seine vorgesehene Aufgabe im Gehirn zu verrichten. Doch die Hypothese wurde schon früh verworfen. Das Huntingtin-Protein ließ sich nicht nur ▷

▷ im Streifenkörper nachweisen, der bei den Patienten verkümmert, sondern auch in anderen Hirnbereichen, die aber offensichtlich nicht direkt durch die Krankheit beeinträchtigt werden.

Außerdem enthält unser Erbgut von allen Genen, die nicht auf den Geschlechtschromosomen sitzen, zwei Exemplare: eines von der Mutter und eines vom Vater. Da Huntington-Kranke gewöhnlich neben der defekten auch eine intakte Variante des kritischen Gens besitzen, sollte noch immer eine gewisse Menge an normalem Protein gewährleistet sein. Analoges gibt es bei Kindern mit dem Wolf-Syndrom. Sie haben nur ein gesundes Exemplar des Gens, weil ihnen das andere mitsamt einer großen Region von Chromosom 4 völlig fehlt. Die wenigen dieser Patienten, die überhaupt länger leben, entwickeln jedoch keine Huntington-Symptome.

Gefährliche neue Eigenschaften

Ein mutiertes Protein kann freilich nicht nur seine eigentlichen Fähigkeiten einbüßen, sondern kann auch eine neue hinzugewinnen. Dabei handelt es sich weniger um physiologisch sinnvolle Eigenschaften als vielmehr um solche, die im Körper Unheil stiften, regelrecht toxisch wirken. Für das mutierte Huntingtin-Protein könnte dies bedeuten, dass es wegen des überlangen Polyglutamin-Bereichs seine Form verändert und dann an anderen Proteinen gleichsam haften bleibt – nicht zuletzt am normalen Gegenpart. Das wiederum könnte die gesunden Eiweißmoleküle bei der Erfüllung ihrer Aufgaben behindern. Ein derartiger Funktionsgewinn des veränderten Huntingtin würde auch erklären, warum sich die Krankheit dominant vererbt.

Und tatsächlich: Wie Max Perutz und seine Mitarbeiter am Labor für Molekularbiologie des Britischen Medizinischen Forschungsrats in Cambridge feststellten, bildet der Polyglutamin-Abschnitt des veränderten Huntingtins ein so genanntes Beta-Faltblatt. Eine solche Struktur kann bewirken, dass Proteine miteinander verbacken. Die Forschungsteams um Erich Wanker vom Max-Delbrück-Centrum in Berlin, Gill Bates vom Guys Hospital in London sowie Marian DiFiglia vom Massachusetts General Hospital in Boston verfolgten diesen Ansatz weiter: Sie fanden Zusammenballungen mit mutiertem Huntingtin im Gehirn von Mäusen, die das veränderte menschliche Gen trugen; ferner in Neuronen des Streifenkörpers, aber auch der Hirnrinde von verstorbenen Patienten.

Auf welche Weise die Aggregate Nervenzellen schädigen, ist jedoch sehr umstritten. Möglicherweise sind die Proteasomen – eine Art zellulärer Reißwolf für verbrauchte oder potenziell schädliche Proteine – nicht in der Lage, die mutierten, falsch gefalteten Huntingtin-Proteine zu beseitigen, sodass sich diese in den Zellen anhäufen und sie schließlich zum Absterben bringen. Aber auch diese Vorstellung erklärt nicht ohne weiteres, warum sich das Neuronensterben praktisch auf den Streifenkörper beschränkt.

Gegenhypothesen gehen davon aus, dass die Proteinaggregate selbst gar nicht die Übeltäter sind. Vielmehr könnten sie einen Schutzmechanismus darstellen: Durch die Zusammenlagerung würden die Polyglutamin-Abschnitte gleichsam in Sicherheitsverwahrung genommen, um Zellschäden zu begrenzen.

Herauszufinden, welche Rolle die Proteinklumpen spielen, ist entscheidend

für das Verständnis der Krankheit. Sollte sich bewahrheiten, dass die Eiweißbrocken die Ursache allen Übels sind, könnte ein Ansatz für die Therapie darin bestehen, das Verklumpen zu unterbinden oder bestehende Aggregate aufzubrechen. Wanker und seine Mitarbeiter haben daher ein Verfahren entwickelt, mit dem sie gezielt nach Wirkstoffen suchen, die das mutierte Huntingtin am Verklumpen hindern (siehe Kasten Seite 64/65).

Zellulärer Lebensretter

Eine andere Richtung der Huntington-Forschung verfolgt die Frage, warum das veränderte Protein speziell Nervenzellen im Streifenkörper schädigt. Eine mögliche Antwort könnte in Proteinen liegen, die nur in diesem Teil des Gehirns vorkommen und die mit Huntingtin in Wechselwirkung treten. Eingefangen in den Aggregaten, könnten sie theoretisch zu deren Schädlichkeit beitragen. Unter den drei bislang bekannten Gruppen von Proteinen, die mit Huntingtin interagieren, kam keines in Frage. Denn wie es aussieht, sind diese Eiweißmoleküle weder für die schädlichen Eigenschaften des mutierten Huntingtins verantwortlich noch erklären sie, warum ausge-rechnet Neuronen im Streifenkörper sterben.

Auf der Suche nach des Rätsels Lösung haben wir und andere Forscher – darunter Scott Zeitlin an der Columbia-Universität in New York – uns gefragt, worin eigentlich die Aufgabe des gesunden Proteins im Gehirn besteht. Dazu statteten wir Nervenzellen auf gentechnischem Wege mit zusätzlichen Exemplaren des Huntingtin-Gens aus – entweder der normalen oder der mutierte Variante. Diese manipulierten Neuronen kultivierten wir dann unter speziellen Bedingungen, die im Allgemeinen ihren Untergang bedeuten würden, weil etwa im Kulturmedium Wachstumssignale fehlen. Doch wir machten eine verblüffende Beobachtung: Enthielten die Zellen mehr als die übliche Menge an gesundem Huntingtin, so überlebten sie. Ferner fanden wir heraus, dass das funktionstüchtige Protein offenbar den Ablauf molekularer Ereignisse unterbricht, die in das Selbstmordprogramm der Zelle, die Apoptose, münden. Demnach fungiert es – so folgerten wir – als eine Art Lebensretterprotein in Nervenzellen.

Zeitlin und seine Kollegen gingen noch einen Schritt weiter. Sie züchteten

IN KÜRZE

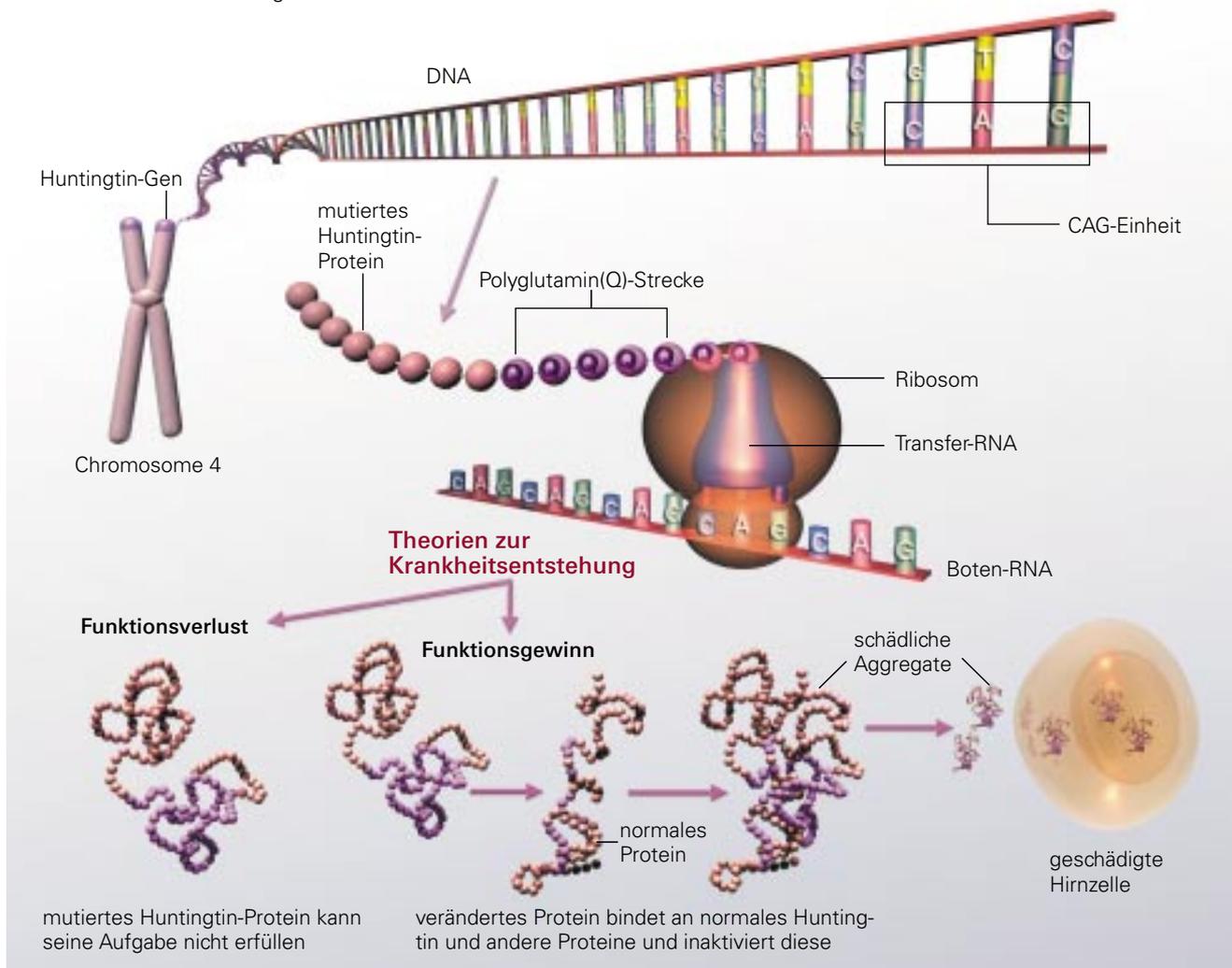
- ▶ Die Huntington-Krankheit, fachlich Chorea Huntington oder im Deutschen früher **erblicher Veitstanz** genannt, ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die zunächst gesund erscheinende Betroffene später motorisch, geistig und psychisch stark behindert.
- ▶ Wer das kritisch veränderte Gen geerbt hat, was ein **Gentest** nachweist, wird den Ausbruch meist im mittleren Alter erleben – ohne Aussicht auf Heilung.
- ▶ Ursache ist eine **Mutation im Chromosom 4**, die das Gen für das Protein Huntingtin an einer bestimmten Stelle der Bauanweisung übermäßig ins **Stottern** bringt. Dadurch wird bei diesem Protein die Aminosäure Glutamin mindestens 36-mal hintereinander eingebaut.
- ▶ **Das verlängerte Eiweißmolekül** schädigt offenbar bestimmte Hirnzellen und hat zudem die Fähigkeit verloren, ein wichtiges Gen für einen **Nervenzellwachstumsfaktor** zu aktivieren.

Wie genetisches Stottern schaden kann

Forscher verfolgen verschiedene Theorien, wie die typischen Hirnschäden bei der Chorea Huntington entstehen. Das verantwortliche Gen – es liegt auf Chromosom 4 – enthält normalerweise 9 bis 35 Wiederholungen einer Dreiergruppe aus den DNA-Basen Cytosin, Adenin und Guanin, kurz CAG. Bei Huntington-Patienten folgen dagegen gewöhnlich zwischen vierzig und sechzig CAGs aufeinander. Die Zellmaschinerie erstellt von dem so genannten Huntingtin-Gen zunächst eine Art Abschrift; diese Boten-RNA geht an die Ribosomen, die Proteinfabriken der Zelle. Dort wird die Bauanweisung gemäß dem genetischen Code übersetzt, wobei spezielle Moleküle als Dolmetscher fungieren. Da CAG für die Aminosäure

Glutamin steht (fachlich durch den Buchstaben Q gekennzeichnet), enthält das mutierte Huntingtin-Protein eine zu lange Polyglutamin-Strecke.

Die gewachsene Stotterstrecke könnte das Protein entweder funktionsunfähig machen (links unten) oder ihm neue, aber unerwünschte Eigenschaften verleihen (Mitte). Tatsächlich verklumpt das veränderte Molekül mit seinen normalen Gegenstücken oder anderen Proteinen, inaktiviert sie. Solche Aggregate schädigen anscheinend Hirnzellen direkt (rechts). Schuld an der Erkrankung ist möglicherweise auch eine Kombination all dieser Mechanismen.



so genannte konditionelle Knock-out-Mäuse, also Tiere, bei denen sich beide Exemplare des normalen Huntingtin-Gens nachträglich gezielt ausschalten lassen. Wenn ausgereifte Mäuse gezwungenermaßen die Produktion des Proteins einstellen, entwickelten sie schwere Hirnschäden und ganz ähnliche neurologische Symptome wie Tiere, die das

mutierte Protein erzeugten. Unterbrach das Team die Produktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben der Mäuse, führte dies stets zum Selbstmord von Hirnneuronen. Diese Beobachtung legt nahe, dass das Fehlen des normalen und die Gegenwart des mutierten Huntingtins möglicherweise nur zwei Seiten ein und derselben Medaille sind.

So aufschlussreich die Experimente waren, sie lieferten keine Erklärung dafür, warum bei Huntington-Patienten vor allem Zellen im Streifenkörper absterben. Daher wandten wir und andere Forscher uns einem Protein mit dem Kürzel BDNF zu (*brain-derived neurotrophic factor*, vom Gehirn stammender neurotropher Faktor). Es handelt sich ▶

▷ um einen Wachstumsfaktor, der bekanntermaßen die Entwicklung und das Überleben von Nervenzellen im Streifenkörper fördert. Normalerweise entsteht die Substanz in den Zellkörpern von Neuronen der Hirnrinde und erreicht ihr Ziel über Nervenbahnen, die beide Hirnregionen miteinander verbinden.

Bei der Suche nach einer möglichen Beziehung zwischen Huntingtin und BDNF erhielten wir ein überraschendes Ergebnis: Normales Huntingtin steigerte die Produktion des Wachstumsfaktors in Nervenzellkulturen. Es aktivierte offenbar den so genannten Promotor – den Einschaltregler – des BDNF-Gens, sodass die Zellmaschinerie dieses häufiger abliest und mehr von dem Wachstumsfaktor erzeugt. Anders mutiertes Hun-

tingtin: Es stimulierte den Promotor nicht und die BDNF-Produktion sank.

Dieses Zusammenspiel, das wir zunächst in Zellkulturen beobachtet hatten, konnten wir auch an genetisch veränderten Mäusen bestätigen, die Michael Hayden und seine Kollegen an der Universität von British Columbia in Vancouver (Kanada) gezüchtet hatten. Tiere, die normales Huntingtin überproduzierten, wiesen eine erhöhte Menge an BDNF im Gehirn auf – nicht so Mäuse, die mutiertes Huntingtin herstellen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse gehen wir mittlerweile davon aus, dass die Huntington-Krankheit eine sehr komplexe Störung ist, die sich nicht ohne weiteres in unsere früheren Hypothesen einfügt. Die Mutation im Huntingtin-

Gen lässt nicht nur toxische Protein-Aggregate entstehen, die direkt Hirnzellen töten können. Sie führt auch zu einer Verarmung des Gehirns an normalem Huntingtin – und damit indirekt zu einer geringeren Produktion des wichtigen Wachstumsfaktors BDNF. Möglicherweise sind beide Mechanismen sogar miteinander verknüpft. Denn 1999 entdeckten Robert Friedländer von der Brigham- und Frauenklinik in Boston und sein Team bei genetisch veränderten Mäusen, dass die mutierte Form des Huntingtins die normale Version zu zerstören vermag.

Die tieferen Einsichten in die Komplexität der Chorea Huntington liefern uns das Rüstzeug, um letztlich bessere Therapien zu entwickeln. Die derzeit er-

Huntington-Forschung in Deutschland

Großfahndung nach Hemmstoffen

In Deutschland arbeiten verschiedene wissenschaftliche Institutionen intensiv daran, die Krankheitsmechanismen aufzuklären und ein Medikament zu entwickeln. Wie nahe sind sie dem Ziel?

Von Erich Wanker und Sigrid Schnögl

Die genetische Ursache für Chorea Huntington liegt in einem stotternden Gen: Das DNA-Motiv CAG, das genetische »Wort« für die Aminosäure Glutamin, wiederholt sich dort selbst bei gesunden Menschen mehrfach. Sind es jedoch mehr als 40-mal, wird der Betroffene unausweichlich erkranken. Demnach steht das Erbleiden im Zusammenhang mit einer überlangen Glutaminsäure im zugehörigen Protein – die Frage ist nur wie.

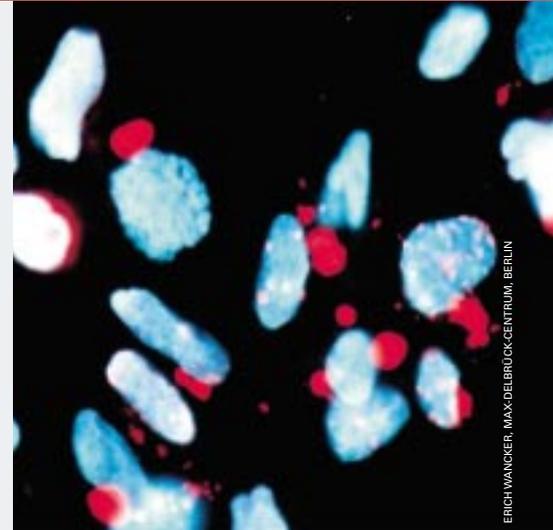
Den ersten Hinweis auf einen möglichen Mechanismus lieferte der Nobelpreisträger Max Perutz. Er postulierte, das Huntingtin getaufte Protein sei durch den überlangen Polyglutamin-Abschnitt in seiner Faltstruktur verändert – und zwar derart, dass die mutierten Eiweißmoleküle untereinander verklumpen können.

Dieser Idee wollten meine Mitarbeiter und ich auf den Grund gehen. Wir stellten Huntingtin-Proteine mit variablen Polyglutamin-Strecken her und untersuchten ihr Verhalten. Tatsächlich: Ab einer Länge von etwa vierzig Glutaminen ballten sich die

Eiweißmoleküle zusammen. Was zunächst im Reagenzglas gelang, konnten wir kurz danach – gemeinsam mit unserer Kollegin Gill Bates in London – an Tieren bestätigen: Mäuse mit einem mutierten menschlichen Huntington-Gen entwickelten im Gehirn unlösliche Aggregate aus faserartigen Proteinstrukturen. Einen weiteren Beleg lieferte Marian DiFiglia in Boston. Sie wies die verdächtigen Aggregate auch bei menschlichen Patienten nach. Ähnliche Verklumpungen, aber aus anderen Proteinen, finden sich übrigens bei einer Reihe von Erkrankungen, darunter Alzheimer und BSE.

Proteinbrocken auf der Spur

Wir waren überzeugt, in den Klumpen eine wesentliche Ursache des Krankheitsgeschehens bei Chorea Huntington identifiziert zu haben. Wie aber entstanden sie? Mit einer eigens entwickelten Methode konnten wir beobachten, dass die Aggregation des mutierten Huntingtins mit winzigen Proteinkernen beginnt, die sich umso schneller bilden, je länger die Glutaminstrecke ist. Aus den Keimen entstehen dann durch Polymerisation Fasern, die sich wiederum zusammenlagern und andere Proteine dabei einschließen. Letztlich versagen die betroffenen Zellen beim Beseitigen der Brocken und sterben – so unsere These seit 1997.



ERICH WANKER, MAX-DELBÜCK-CENTRUM, BERLIN

Ob die Proteinklumpen tatsächlich den Untergang der Nervenzellen bei der Huntington-Krankheit zu verantworten haben, ist immer noch nicht restlos geklärt. Dafür sprechen jedoch die Ergebnisse weiterer Untersuchungen. Zunächst fanden wir in einer chemischen Verbindung namens Kongorot ein Mittel, um das Verklumpen der Polyglutamin-Abschnitte zu hemmen – sowohl bei isoliertem Protein im Reagenzglas als auch in Zellkulturen. Dadurch sank auch die Toxizität, wie wir mit Hilfe einer zelleigenen Indikatorsubstanz beobachteten.

Diesen Ansatz führten Forscher um Ivelisse Sanchez weiter. Wie das Team an der medizinische Fakultät der Harvard Universität in Cambridge (Massachusetts) he-

häftlichen Medikamente mildern lediglich manche der Symptome und haben mitunter starke Nebenwirkungen oder verschlimmern andere Krankheitsscheinungen. So gibt es bestimmte Beruhigungsmittel, die unfreiwillige Bewegungen unterdrücken helfen. Sie senken jedoch die Konzentration des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn und verstärken dadurch die depressiven Symptome. Umgekehrt hebt der Einsatz von Antidepressiva zwar die Stimmung der Betroffenen, doch können manche Präparatetypen die Chorea fördern. Gegen Halluzinationen und Psychosen erhalten die Patienten Neuroleptika, es besteht allerdings die Gefahr, dass die Medikamente bei höherer Dosierung spastische Bewegungen auslösen. Seit einigen Jah-

ren erprobt man in den USA und in Europa die Substanz Riluzol. Wie sie genau wirkt ist unbekannt. Sie wird aber bereits bei einer anderen neurologischen Störung eingesetzt, der Amyotrophen Lateralsklerose, an der beispielsweise der Astrophysiker Stephen Hawking leidet. Doch wie bei dieser Erkrankung zeigt der Wirkstoff auch bei Chorea Huntington nur begrenzt Erfolg.

Viel versprechende Therapieansätze

Neuere Behandlungsstrategien zielen darauf ab, die zerstörten Neuronen durch transplantiertes fetales Nervengewebe zu ersetzen oder neurotrophe Wachstumsfaktoren wie BDNF in das Gehirn einzubringen. Erste Transplantationsversuche bei Patienten in einem

Frühstadium der Krankheit zeigen vielversprechende, allerdings nur vorläufige Ergebnisse. So verpflanzte ein Team um Marc Peschanski an der Universitätsklinik in Créteil, Paris, fetale Neuronen in den Streifenkörper von fünf Huntington-Patienten. Bei dreien besserten sich anschließend die motorischen und intellektuellen Fähigkeiten merklich. Derzeit laufen klinische Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten. Hirngewebe aus abgetriebenen Feten ist freilich nur begrenzt verfügbar und seine medizinische Verwendung zudem ethisch äußerst umstritten. Als Alternative versuchen Forscher daher, neuronale Stammzellen für Transplantationszwecke im Labor zu züchten. Offen ist jedoch, ob die unreifen Zellen sich im Gehirn eines Patien-

◀ **Unlösliche Aggregate aus mutiertem Huntingtin – in der Fluoreszenzaufnahme rot gefärbt – lagern sich an bläulich schimmernde Zellkerne an.**

rausfand, bremst Kongorot auch bei den genveränderten Mäusen den Krankheitsverlauf. Damit war ein wichtiges Angriffsziel für die Behandlung der menschlichen Huntington-Krankheit ermittelt: Zwar ist Kongorot selbst zu toxisch und daher als Medikament ungeeignet, doch zeigte es prinzipiell, dass sich durch gezieltes Hemmen der Aggregation der Schaden im Gehirn begrenzen lässt.

Parallel zu diesen Experimenten verfolgten wir – gemeinsam mit Ulrich Hartl und seiner Gruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in München – noch eine zweite Strategie. Hier spielten so genannte Hitzeschockproteine die Hauptrolle. Diese speziellen Eiweißmoleküle sorgen in der Zelle für die korrekte Faltung von Proteinen und verhindern dadurch die Bildung unlöslicher Aggregate. Im Falle des Huntingtins verhinderten sie zwar nicht das Verklumpen, veränderten aber die Brocken immerhin so, dass sie weniger toxisch wirkten. Dies beobachteten auch Nancy Bonini und ihr Team an der Universität von Pennsylvania in Philadelphia mit Hilfe genetisch veränderter Taupfliegen. Die Tiere bilden das mutierte menschliche Huntingtin in einem Auge, wodurch die Schäden leicht erkennbar werden. Diese

ließen sich mit Hilfe der Hitzeschockproteine weitgehend rückgängig machen. Leider ist es kaum praktikabel, die hilfreichen Proteine von außen in die Neuronen im menschlichen Gehirn zu manövrieren. Denkbar ist jedoch, ihre Produktion durch geeignete Wirkstoffe anzuregen. Dies gelang uns bei Zellkulturen und später Bonini bei der Taupfliege mit dem Antibiotikum Geldamycin. Die Substanz ist jedoch beim Menschen nicht »gehirngängig«.

Aggregationsbremsen auch gegen Alzheimer?

Mit diesen beiden Forschungsansätzen – der direkten Hemmung der Aggregation und der indirekten über die Hitzeschockreaktion – hatten wir zwei mögliche Therapieansätze für Chorea Huntington eröffnet. Nun ging es an die Suche nach geeigneten niedermolekularen Wirkstoffen – klein müssen sie sein, damit sie leichter die so genannte Blut-Hirn-Schranke passieren. Unter gut 180000 chemischen Substanzen, die uns das Pharmaunternehmen Merck in Darmstadt zur Verfügung stellte, identifizierten wir mit Hilfe unseres dafür abgewandelten Aggregationstests 300 potenzielle Aggregationshemmer. Die engere Wahl fiel auf etwa 25 Benzothiazole. Aus dieser Stoffklasse sind bereits verschiedene Medikamente hervorgegangen, darunter das Riluzol, das mittlerweile gegen Amyotrophe Lateralsklerose eingesetzt und zur Zeit als Therapeutikum gegen Chorea Huntington getestet wird.

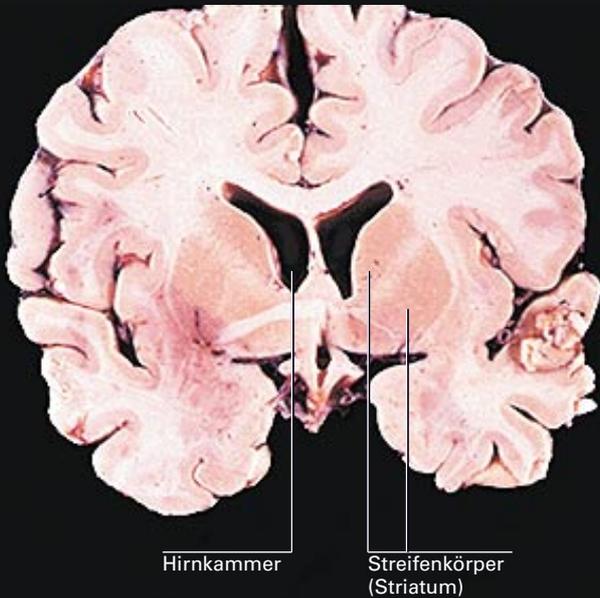
In weiteren Untersuchungen verengte sich der Kreis auf wenige Kandidaten, deren inhibierende Wirkung sich sowohl in Zellkultur als auch bei ersten einfachen Testorganismen wie dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* zeigte. Derzeit untersuchen wir die Wirksamkeit der Substanzen bei Mäusen mit dem Chorea-Huntington-Gen. Außerdem bereiten wir – zusammen mit Bernhard Landwehmayer in Ulm – die erste Patienten-Studie mit dem vielversprechendsten Wirkstoff vor. Nach jüngsten Erkenntnissen bremsen unsere Benzothiazole übrigens auch die Aggregation des für Alzheimer typischen Beta-Amyloids.

In Deutschland arbeiten viele Forschergruppen am Problem der Huntington-Chorea, und zwar stark vernetzt mit Kollegen in Europa und anderswo. Sie werden ideell und finanziell durch eine Reihe von Patientenverbänden, Stiftungen und Förderinstitutionen unterstützt. Das große Ziel, eine wirksame Therapie für das Leiden zu finden, ist zwar noch nicht erreicht, doch schon deutlich näher gerückt.



Professor Erich Wanker leitet die Gruppe Neuroproteinforschung am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Sigrud Schnögl ist freie Autorin auf dem biomedizinischen Sektor.

AUTOREN



Geschädigt wird bei Huntington-Patienten vornehmlich eine Region im Innern des Gehirns, der Streifenkörper. Er ist bei verstorbenen Huntington-Patienten deutlich geschrumpft (Hirnschnitt oben); links zum Vergleich der Hirnschnitt eines Menschen, der aus anderen Gründen verstarb.

MICHIGAN STATE UNIVERSITY

▷ ten weiterentwickeln und voll integrieren können. Ebenso unklar ist, wieweit krankmachendes Huntingtin, das ja von den angestammten Neuronen nach wie vor produziert wird, die erhoffte heilende Wirkung der normalen Version aus Spenderzellen zunichte macht.

Neuronenwachstum ankurbeln

Der zweite Ansatz basiert auf einem Wachstumsfaktor namens CNTF (ciliar-neurotropher Faktor). Schon vor Jahren – noch bevor die segensreiche Wirkung von BDNF bekannt wurde – stellten Wissenschaftler bei Tieren fest, dass die Substanz Zellen des Streifenkörpers vor dem Untergang bewahren kann. Daher hat CNTF als Erster die klinische Erprobungsphase erreicht. Behandlungsversuche mit BDNF sind geplant, wenn die Tests an Tieren günstig ausfallen. Allerdings ist es schwierig, die Wachstumsfaktoren in ausreichender Menge und aktiver Form in betroffene Hirnregionen zu schleusen. Oral verabreicht werden die Proteine im Magen-Darm-Trakt schlichtweg verdaut und verlieren ihre Wirkung. Injektion oder Infusion in den Blutkreislauf ist ebenfalls keine optimale Lösung, da die Moleküle kaum die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Diese zelluläre Barriere schirmt das Gehirn vor vielen im Blut zirkulierenden Stoffen ab.

Als mögliche Lösung hat die Gruppe um Patrick Aebischer an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Lau-

sanne ein Gentherapie-Konzept entwickelt, das mit hauchdünnen, halbdurchlässigen Kapseln arbeitet. Darin eingeschlossen sind genetisch veränderte Zellen, die kontinuierlich CNTF abgeben. Eingesetzt in eine Hirnkammer, soll die Kapsel bedürftige Hirnzellen mit dem therapeutischen Produkt versorgen. Nach Erfolg versprechenden Vorversuchen an Schimpansen hat sich Aebischer Team mit den französischen Wissenschaftlern um Peschanski zusammengesetzt, um die Strategie an einer kleinen Zahl von Patienten zu erproben.

Ein weiteres Angriffsziel für künftige Medikamente gegen Chorea Huntington könnte der Promotor des BDNF-Gens bieten. Die Idee ist, einen Wirkstoff zu finden, der die normale Funktion von Huntingtin – das BDNF-Gen zu aktivieren – übernimmt. Er könnte somit dieses Problem der Mutation umgehen. Da eine solche Substanz erst nachgeschaltet zu Huntingtin wirkt, dürfte sie ihren Zweck unabhängig davon erfüllen, ob die gesunden Moleküle des Patienten mit den kranken verklumpen.

Nach unserer Sicht liegt die Zukunft der pharmakologischen Therapie gegen den erblichen Veitstanz in Wirkstoffen, die den vom mutierten Huntingtin ausgelösten Schadensablauf unterbrechen und zugleich die günstigsten Effekte des normalen Proteins imitieren. Je weiter wir die verwickelten Ursachen der Huntington-Krankheit entwirren, desto mehr

therapeutische Angriffspunkte dürften wir finden – und werden so vielleicht in der Lage sein, schon der nächsten Patienten-Generation Hoffnung zu geben. ◁



Elena Cattaneo ist Professorin für pharmazeutische Biotechnik am Pharmakologischen Institut und am Sonderforschungszentrum für neurodegenerative Erkrankungen der Universität Mailand. Ihr Interesse gilt auch der möglichen Nutzung von Stammzellen für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie der Chorea Huntington. Seit 1995 gehört die mehrfach ausgezeichnete Wissenschaftlerin unter anderem der Coalition for a Cure an, einem internationalen Forschungskonsortium, gefördert von der Huntington-Gesellschaft der



USA. **Dorotea Rigamonti** und **Chiara Zuccato** sind wissenschaftliche Mitarbeiterinnen in Cattaneos Labor. Beide erhielten ihren Dokortitel 2000, Ersterer an der Universität Mailand, Letztere an der Universität von Insubrien in Varese.

Morbus Huntington – Klinik, Diagnose und Therapie. Von Herwig W. Lange in: *psycho*, Bd. 28 (2002), S. 479

Loss of Huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's Disease. Von Chiara Zuccato et al. in: *Science*, Bd. 293 (2001), S. 493

Loss of normal Huntingtin function: new developments in Huntington's Disease research. Von Elena Cattaneo et al. in: *Trends in Neurosciences*, Bd. 24 (2001), S. 182

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.

AUTORINEN UND LITERATURHINWEISE