



# Genschere: Hoffnung für Huntington-Patienten

**Die Huntington-Krankheit ist eine seltene, stetig fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems – unaufhaltsam, katastrophal, letal. Für Patienten und Angehörige ein Martyrium. Große Hoffnung stecken Betroffene in Gentherapien wie die CRISPR/Cas 9, die das Fortschreiten der tödlichen Krankheit verhindern oder blockieren sollen.**

**Von Elisabeth Dietz-Buchner**

Mit der Diagnose Huntington müssen Patienten und ihre Angehörigen einen äußerst schmerzhaften Leidensweg beschreiten, der schier Unvorstellbares von ihnen abverlangt. Die Erbkrankheit zerstört langsam bestimmte Hirnregionen und Nervenzellen. Daraus resultiert ein schleichender Abbau körperlicher, seelischer und geistiger Funktionen – ein unaufhaltbarer, sukzessiver Verfall. „Dieser ist vor allem charakterisiert durch unkontrollierte Motorik, einen fortschreitenden Rückgang der Mobilität, Einbußen der emotionalen und intellektuellen Fähigkeiten, Abnahme der Kommunikationsfähigkeit, daraus resultierender Vereinsamung, Nachlassen der Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme und der Beherrschung der körperlichen Ausscheidungen sowie schließlich den vollständigen Verlust der Selbstständigkeit und aller Fähigkeiten, die ein normales Leben ausmachen“, beschreibt

Univ.-Doz. DDr. Denisa Weis, Humangenetikerin am Kepler Universitätsklinikum, den Krankheitsverlauf.

Auch Ernst Aigner, Obmann der Huntington Selbsthilfegruppe Oberösterreich, musste mehr oder weniger hilflos zusehen, wie Morbus Huntington immer mehr Besitz von seiner Frau ergriff. „Wir tanzten gerne“, erinnert sich der Oberösterreicher, „meine sonst so rhythmisch begabte Frau zeigte plötzlich unwillkürliche, unregelmäßige und nicht vorhersehbare Bewegungen, die zum Tanz absolut nicht passten. Wenn sie zur Begrüßung jemand die Hand geben wollte, machte ihr Arm erst einen großen Schlenker. Zusehends hatte sie große Stimmungsschwankungen, die von tieftraurig über aggressiv bis euphorisch reichten.“ Aigner konnte sich das Verhalten und die Symptome seiner Frau nicht erklären.

Die Huntington-Krankheit bricht im Durchschnitt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr aus. Der Patient verstirbt (ohne künstliche Ernährung) 15 bis 20 Jahre nach Auftritt der ersten Symptome. Welche äußeren Faktoren Beginn und Verlauf der Krankheit beeinflussen, ist bis dato nicht bekannt.

Die ersten Anzeichen bei Frau Aigner traten erst mit Anfang Fünfzig, also relativ spät auf. Das Fortschreiten der Krankheit war in den ersten Jahren eher zögerlich. Die Diagnose wurde erst zehn Jahre später gestellt.



*Die meisten Huntington-Patienten werden von ihren Angehörigen gepflegt.*

Einer Neurologin in der Landesnervenklinik Wagner-Jauregg (heute Neuromed Campus) fielen sofort die eigenartigen Bewegungsabläufe von Frau Aigner auf. Sie vermutete Huntington, was dann ein Gentest bestätigte. „Wir konnten mit der Diagnose zuerst gar nichts anfangen“, sagt Ernst Aigner, denn die Krankheit zählt zu den 6.000 seltenen Krankheiten. Und weil sie von angstmachenden Ausmaßen ist, wird häufig das Tuch des Schweigens darübergelegt, sie wird tabuisiert, zum „Familiengeheimnis“. Diese falsche Scham treibt Betroffene oft in die Isolation.

### Schwere Erblast

„Morbus Huntington ist eine genetisch bedingte autosomal-dominant vererbte Krankheit. Das bedeutet: Sie kann von einer Generation an die nächste weitergegeben werden, das Gen liegt nicht auf einem Geschlechtschromosom. Deshalb können Männer und Frauen das Gen gleichermaßen erben und damit die Krankheit entwickeln“, erklärt Dozentin Weis. „Jedes Kind eines Elternteils, das das Huntington Gen in sich trägt, hat eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, das mutierte Gen vererbt zu bekommen.“ In diesem Fall wird die Krankheit, das geschieht normalerweise erst im Erwachsenenalter, ausbrechen. Hat ein Kind das Gen nicht geerbt, wird weder es noch seine Kinder erkranken. Die Huntington Krankheit überspringt keine Generationen. „Genaue innerfamiliäre Recherchen zeigten auf, dass auch die Mutter meiner Frau, als auch die Großmutter daran erkrankt waren“, erklärt Aigner, „allerdings waren auch sie, wie meine Frau, schon älter als die Krankheit ausbrach, aber es wurde nie in der Familie meiner Frau darüber gesprochen.“

### Familienplanung

Die 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, das Gen zu erben und zu erkranken, bedeutet nicht, dass stets die Hälfte der Kinder oder genau jedes Zweite erkranken wird. Die Prozentzahl ist ein statistischer Wert. Ob ein Kind das Gen erbt oder nicht, ist Zufall, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze um Kopf oder Zahl. Statistisch gesehen ist die Häufigkeit 50: 50 Prozent. In der Praxis aber fallen Kopf oder Zahl selten gleichmäßig. Mal gibt es eine Reihe

von Würfeln mit Münzvorder-, mal mit Rückseite. So muss auch die Erbwahrscheinlichkeit verstanden werden. Diese Zusammenhänge zu kennen, ist vor allem für Paare mit Huntington-Bezug wichtig, die Kinderwünsche haben. Eine entsprechende Beratung bei Humangenetikern ist deshalb ratsam.

### Unpassend: Chorea

1872 beschrieb der Arzt George Huntington als erster diese Krankheit. Daher wird sie auch Huntington's Disease genannt. Die Bezeichnung Chorea Huntington leitet sich vom griechischen Wort „chorea“ = Tanz ab und bezieht sich auf die charakteristischen Bewegungsstörungen.

Im Volksmund ist die Krankheit als Veitstanz bekannt. Der Heilige Veit ist der Schutzpatron der Tänzer. „Diese scheinbar unbeschwerte Assoziation mit Tanzen steht im fälschlichen Verhältnis zu den leidvollen Auswirkungen der Krankheit“, erklärt Ernst Aigner. „Chorea Huntington oder Veitstanz sind deshalb nicht mehr angebracht. Heutzutage sagt man Huntington Krankheit oder Morbus Huntington“.

### 300 Familien in Oberösterreich betroffen

1993 haben Wissenschaftler das Gen, das diese Krankheit verursacht, identifiziert. Sie kommt in allen ethnischen Gruppen vor, ist jedoch in der europäischen Bevölkerung am stärksten verbreitet. Inzidenz: fünf bis zehn Betroffene bei 100.000 Einwohnern. „In Oberösterreich sind rund 80 Familien mit Huntington bekannt“, sagt Aigner. Die Dunkelziffer liegt aber weit höher. „Wir schätzen, dass rund 300 Familien davon betroffen sind.“

### Genetischer Defekt

Die Ursache liegt in der Mutation des Huntingtin-Gens (nicht Huntington), welcher jeder Mensch in zweifacher Ausfertigung als Erbanlage in seinen Zellen besitzt. Durch diese Veränderung wird ein bestimmter Gen-Abschnitt, der sich aus den Nukleinsäuren Cytosin, Adenin und Guanin (C-A-G) bildet, übermäßig häufig wiederholt. Dadurch entsteht eine überlange, ununterbrochene Kette derselben Aminosäure. „Das hat zur Folge, dass diese mit sich selbst oder mit anderen Proteinen verklumpt. Die davon betroffenen Nervenzellen verändern sich, funktionieren nicht mehr richtig und werden nach und nach zerstört“, so Dozentin Weis. Durch das Zellsterben nimmt das Gewicht des Gehirns um bis zu 30 Prozent ab, denn verlorene Gehirnzellen wachsen nicht mehr nach. Obwohl in jeder Körperzelle zwei Kopien jedes Gens vorhanden sind, reicht ein mutiertes oder verlängertes Gen aus, um die Huntington Krankheit auszulösen.



„Die Genom-Bearbeitung hat durchaus das Potenzial zur Heilung von Krankheiten. Die Forschung ist jedoch noch in einem frühen Stadium, insbesondere in Bezug auf Menschen.“

OÄ Univ.-Doz. DDr. Denisa Weis, Humangenetikerin am Kepler Universitätsklinikum Linz

### Krankmachende Wiederholungen

Zwischen der Anzahl der CAG-Wiederholungen und der Schwere der Erkrankung steht ein enger Zusammenhang. DDr. Weis: „Je mehr Wiederholungen vorliegen, desto früher ist mit dem Ausbruch der Erkrankung zu rechnen und desto ungünstiger ist die Prognose – und umgekehrt. Allerdings darf von der Zahl der Wiederholungen nicht direkt auf das Alter geschlossen werden.“

### Das Ergebnis genetischer Untersuchungen wird in vier Kategorien unterteilt:

1. Weniger als 25 Repeats (Wiederholungen): negativ (die Krankheit tritt nicht auf), Normalbereich, gesund.
2. 26 – 35 Repeats ist der Graubereich. Mit dieser CAG-Zahl wird man höchst wahrscheinlich nicht Huntington-krank, aber die eigenen Ei- oder Samenzellen können höhere CAG-Zahlen aufweisen, so entstehen „Neumutationen“ – in der nachfolgenden Generation. Es besteht also ein Risiko für Nachkommen, insbesondere weil sich diese CAG-Wiederholung von Generation zu Generation verändern kann – und irgendwann der Wert von 40 CAG erreicht und /oder überschritten werden könnte.
3. 36 – 39 Repeats ist positiv, liegt aber im Bereich der verminderten Penetranz. Mit dieser CAG-Zahl tritt die Huntington-Krankheit üblicher Weise erst im hohen Alter auf und verläuft dann milder, so dass sie oft nicht diagnostiziert wird.
4. Mehr als 40 Repeats: ist positiv (die Krankheit tritt irgendwann auf)

Frau Aigner hat 39 Wiederholungen, deswegen ist die Krankheit erst später und nicht direkt mit voller Wucht ausgebrochen. Im Laufe der Jahre hat sie aber körperlich und auch im geistigen Bereich immer mehr abgebaut und brauchte intensive Pflege und Betreuung. Mittlerweile lebt sie im Landespflege- und Betreuungszentrum Schloss Haus in Wartberg ob der Aist, in einer speziellen Wohngruppe für Huntington-Betroffene.

### Symptome behandeln

Allen Medikamenten gegen diese Krankheit ist gemein, dass sie symptomatisch, also nicht heilend wirken, sondern nur verschiedene Symptome beseitigen oder zumindest lindern können. Es gibt leider nach wie vor keine erfolgversprechenden Ansätze. Hoffnungsträger für viele Betroffene sind Gentherapien, bei denen es mehrere Ansätze gibt.

Eine Huntingtin-Verminderungs-Studie läuft gerade, in der ein Medikament namens Antisense-Oligonukleotid (ASO) eingesetzt wird, um die Menge des Huntingtins in Gehirnzellen zu verringern. Diese Methode wird auch als Gen-Stummschaltung bezeichnet, es handelt sich aber nicht um Genom-Bearbeitung, da die DNA dabei nicht verändert wird.

Mit der Genschere hoffen Betroffene erstmals, dass die Krankheit behandelt werden kann. Mit der CRISPR/Cas 9 soll es gelingen, das mutierte Huntingtin-Gen zu stoppen.

### Wie funktioniert diese Genschere?

„CRISPR-Cas 9 ist eine experimentelle Methode der Erbgut-Bearbeitung, bei der präzise Änderungen an der DNA vorgenommen werden sollen“, so DDr. Denisa Weis. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ist der Name für bestimmte Gensequenzen, also Reihenfolgen in Bakterien. Zusammen mit dem Protein Cas 9 bilden sie in Bakterien einen natürlichen Abwehrmechanismus. Mit ihm wird die DNA eindringender Viren zerstört. Im Jahr 2012 entdeckten Forscherinnen in den USA und Frankreich, dass dieser Mechanismus in jedem Organismus funktioniert und, dass man mit ihm DNA an jeder beliebigen Stelle schneiden kann. Was wäre, wenn das schädliche Wiederholen quasi „ausradirt“ werden könnte? Darauf liegt das Hauptaugenmerk bei der Genom-Bearbeitung in der Huntington-Forschung. Die Genschere CRISPR-Cas 9 soll so funktionieren:

Das Protein CAS 9 trägt eine kurze Gensequenz mit sich herum. Diese Sequenz bestimmt, wo die Schere ansetzt und kann von Wissenschaftlern künstlich hergestellt werden. Findet es in einer Zelle das passende Gegenstück in einer DNA, verbindet es sich mit dieser und schneidet

## Autosomal-dominanter Erbgang

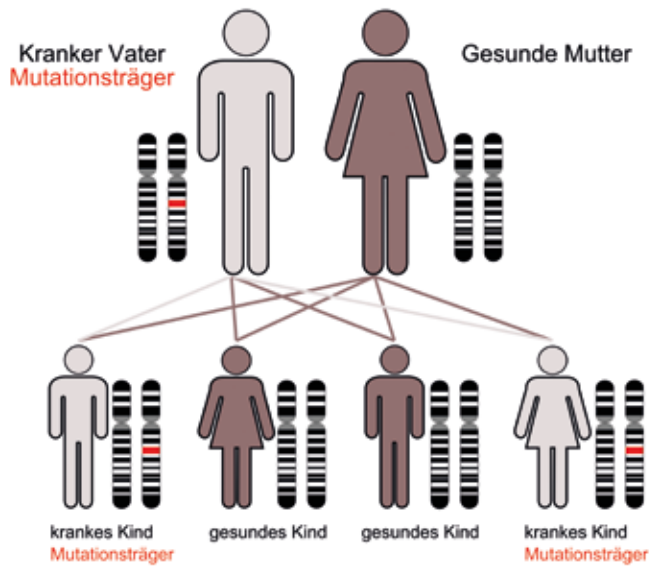


Foto: Armin Kübelbeck / Wikipedia

*Morbus Huntington ist eine genetisch bedingte autosomal-dominant vererbte Krankheit.*

sie dort durch. So kann an einer ganz bestimmten Stelle im Erbgut geschnitten werden. CRISPR-Cas 9 ist also eine sehr genaue und gleichzeitig eine einfache einsetzende Genschere. So lassen sich Gene gezielt ausschalten. Durch das Einsetzen neuer Sequenzen am Schnitt werden Gene aber auch verändert und repariert. Nutzpflanzen und Tiere können damit widerstandsfähiger gemacht werden, aber auch für den Menschen sind Vorteile denkbar. Krankheiten aller Art wie Morbus Huntington könnten sich so gezielt bekämpfen lassen.

„Doch die Forschung zu CRISPR-Cas 9 steht noch am Anfang. Sie ist zwar erheblich genauer als andere Methoden, aber erreicht keine hundertprozentige Genauigkeit“, gibt Dozentin Weis zu bedenken. „Eine große Herausforderung ist es, sicherzustellen, dass Cas 9 nicht sein Ziel verfehlt. Wenn an einer anderen Stelle eine sehr ähnliche DNA-Sequenz existiert, könnte Cas dort auch

In seltenen Fällen tritt die Krankheit in der frühen Kindheit auf. In diesem Fall spricht man von der juvenilen (jugendlichen) Form.

Auch im höheren Alter tritt sie eher seltener auf. Bei Kindern dauert sie wenige Jahre, weil die Krankheit bei frühem Ausbruch schnell fortschreitet. Bei Menschen im fortgeschrittenen Alter dauert sie zwei Jahrzehnte oder mehr, weil sie bei spätem Ausbruch abgeschwächt verläuft.

zuschneiden. Das bedeutet, dass bei dem Versuch, ein Gen zu korrigieren, ein anderes beschädigt würde und daraus könnte eine ganz neue Krankheit resultieren. Man weiß auch noch nicht, wie sich veränderte Gene auf zukünftige Generationen auswirken.“

Zum ersten Mal nutzten Wissenschaftler diesen Ansatz, um das mutierte Huntingtin-Gen in den Gehirnzellen von Mäusen zu verändern. Weitere Wissenschaftler sind dabei, CRISPR-Cas 9 zu modifizieren, um es effizienter, spezifischer und sicherer zu machen. „Es bleibt trotzdem ein langer und schwieriger Weg bis zur Nutzung bei Huntington-Patienten“, so Oberärztin Weis. „Denn die Forschung ist besonders, was den Menschen betrifft, noch in einem sehr frühen Stadium.“ Aber: Die Anstrengungen, aus der Genombearbeitung eine Hilfe für Huntington-Familien zu machen, werden fortgesetzt! ■

## Familien leisten Enormes

Nicht nur für den Patienten oder die Patientin ist die Krankheit ein Drama, sondern auch für Angehörige, die dem Verfall ihres geliebten Menschen hilflos zusehen müssen und die eine enorme pflegerische (und finanzielle) Leistung täglich, und das über Jahre erbringen müssen. Denn die meisten Menschen werden daheim von ihren Familien gepflegt. Eine große Hilfe ist dabei die Huntington Selbsthilfegruppe Oberösterreich. Auf der Homepage findet man wichtige Informationen rund um die Krankheit, neueste wissenschaftliche Erkenntnisse, es werden regelmäßige Treffen im LPBZ Schloss Haus in Wartberg veranstaltet und Infoabende initiiert.

Mit der Mobilen Huntington Unterstützung (MobiHU) greift man Angehörigen tatkräftig unter die Arme. Das Leistungsspektrum umfasst unter anderem Beratung, Tipps für Hilfsmittel, Vermittlung von Therapeuten und Pflegekräften sowie die Schulung von Pflegekräften. [www.huntington-ooe.at](http://www.huntington-ooe.at)



Foto: privat

Obmann der Huntington Selbsthilfegruppe Oberösterreich:  
Ing. Ernst Aigner