

## Protokoll des Arbeitskreises über die HSP-Forschung und Genforschung.

Vortragender Referent: Herr Dr. Klebe aus Kiel

Moderation: Herr Rudolf Kleinsorge

Ort: Jahrestreffen der HSP-Selbsthilfegruppe vom 4. bis 6. Mai 2007 in Braunlage

Es waren zirka 20 Personen anwesend.

Es wurden folgende Punkte angesprochen:

- 1) Finden neuer HSP-Gene - warum?
- 2) Tierversuche - welche?
- 3) Gentherapie – ob sie überhaupt möglich ist?
- 4) Stammzellen – welche Möglichkeiten bietet ihr Einsatz?
- 5) Aktueller Forschungsstand
- 6) Medikamente
- 7) Entwicklung neuer Medikamente

### Zum Thema des Auffindens der mutierten und auch neuer verantwortlicher Gene, die eine HSP nach sich ziehen.

Das ist die Grundlage des besseren Verstehens der Erkrankung. Es ist das Herankommen an die Ursachen, die es erlauben, vielleicht bessere therapeutische Ansätze zu finden, wenn man weiß, welche Fehlsteuerungen, ein falsch, oder gar nicht erzeugtes Protein in der Zellbiologie veranlasst.

Man kennt bis jetzt 15 HSP-Gene genauer, das heißt: auch ihre Proteine; von bis jetzt 36 gefundenen, mutierten, die HSP verursachen.

Diese speziellen Proteine sind für innere Zellfunktionen verantwortlich, wie Energieversorgung und Stoffwechsel der Zelle, und der Weiterleitung des Nervenimpulses über die Nervenfasern, den Axonen, zu den Zwischennerven und den Muskelnerven.

Es sind bis jetzt 36 Mutationen (Veränderungen) im \***Genom** gefunden worden, die jede für sich dazu beitragen, dass die Impulsweiterleitung vom Ursprungsort des Impulses im Gehirn, zu den Muskeln gestört ist. Man weiß aber nicht, ob alle HSP-Mutationen schon gefunden sind.

\*Genom = Gesamtheit aller Gene.

Das Auffinden einer noch nicht bekannten Mutation, durch die Entdeckung ihres **Genortes**, dem „**Locus**“, und der **vom Normalen abweichenden** Struktur, einer Genveränderung, erfordert immer die Untersuchung aller Mitglieder einer betroffenen Familie, Gesunden wie Erkrankten. Erst aus dem Vergleich zwischen „Gesunden und Betroffenen“ innerhalb der Familie, kann man die spezielle Mutation herausfinden.

Die Genveränderung – Mutation innerhalb einer Familie ist **immer** am gleichen Genort zu finden. (auf einem der Chromosomen)

Der Nachweis der Mutation erfolgt in der Aufschlüsselung der Abfolge der \*Genbuchstaben, die man mit moderner Forschung ermitteln kann, wenn man die Stelle gefunden hat, wo sich die Störung befindet. (ein Genort auf einem Chromosom) \*Genbuchstaben : es gibt 4 verschiedene, A,C,G,T. Es sind Aminosäuren aus denen sich, in bunter Folge, das Genom zusammensetzt.

Eine weitere Fragestellung der Forschung ist dann die so genannte Penetranz der Mutation. Das besagt, wie häufig eine Mutation in einem Gen die Krankheit auslösen kann. Bei der HSP wird davon ausgegangen, dass eine Penetranz von etwa 80 vorliegt. Das besagt, dass 80% der Mutationen zum Ausbrechen der Erkrankung führen. Bei 20% bricht die Krankheit nicht aus; der genetische Fehler ist aber auch bei diesen 20% vorhanden und kann weiter vererbt werden.

Dr. Klebe stellt fest, dass einige Gene, die die HSP verursachen, miteinander und gemeinsam agieren. Als Beispiel benannte er das SPG3A (Atlastin) und das SPG4 (Spastin). Diese Erkenntnis verändert die Forschung nach Medikamenten.

### Tierversuche

Man versucht Tiere mit einer HSP auszustatten, um mit ihnen experimentieren zu können, weil man hier am lebenden wie am toten Zellmaterial Untersuchungen durchführen kann.

Man beginnt mit einfachen Tiermodellen, wie der Fruchtfliege. Mit der Fliege hat man den Vorteil der schnellen Generationenfolge, wo man gut Vererbungselemente studieren kann.

Weiterhin benutzt man Zebrafische, die den Vorteil haben, fast durchsichtig zu sein.

Um sich dem menschlichen Organismus anzunähern, braucht man als Modell ein Säugetier. Hier bietet sich die Maus an, weil sie eine noch relativ schnelle Generationenfolge hat. Das Problem ist aber, eine spezielle Mutation, z.B. HSP-SPG4 in so ein Tier hinein zu bringen.

Es dauert einfach eine lange Zeit, weil die Ergebnisse sich durch die langsamere Generationenfolge erst spät zeigen. Bei der französischen SPG4-Maus treten die HSP-Symptome erst im gereiften Mäusealter von 20-22 Monaten auf. Ein Mausleben hat so zirka 24 Monate. Es sind schwierige Tests durchzuführen, um die langsam einsetzende Symptomatik bei den Mäusen in ihren Anfangsstadien überhaupt festzustellen.

Die genetische Veränderung in Tieren wird durch eine Veränderung des Gens in der Eizelle erreicht. Die daraus entstehenden jungen Mäuse haben mit 50%iger Wahrscheinlichkeit den geplanten genetischen Fehler. Die Veränderung des Gens in der Zelle wird mit Hilfe von unschädlich gemachten Bakterien erreicht, die in diese Zelle eindringen. Sie haben ein

zusätzlich eingebautes Teil, das in der Eizelle die Veränderung vornimmt. Dieses Verfahren wird Knock-in Verfahren genannt. Zusätzlich gibt es das so genannte Knock-out Verfahren. Beim Knock-out Verfahren wird ein Gen ausgeschaltet, so dass es nicht mehr aktiv ist. Es ist gelungen eine SPG4-Maus und eine SPG7-Maus zu kreieren.

### Zum Thema Gentherapie

Das ist der Versuch, das mutierte Gen direkt anzugehen, um die Störung durch Herauslösen des veränderten krankhaften Genabschnitts und dem Einfügen des richtigen Gencodes die Zellfunktion in den Normalstatus hinein zu bringen.

Das heißt, dass man am lebenden Organismus arbeiten müsste. Dieses Verfahren ist bei der HSP noch nicht im Einsatz. Die Risiken, die sich bei der Anwendung in anderen Krankheitsbildern gezeigt haben, sind sehr hoch.

### Zum Thema Stammzellen

Die Stammzelle ist die omnipotente Zelle, die jede Art von Körpergewebe herstellen kann.

Grundsätzlich hieße das, dass die gesunde Stammzelle, die erkrankten, nicht mehr richtig funktionierenden einfach austauschen soll. Krank raus - gesund rein!

Es kommt aber auch das große Aber.

Versuche bei Parkinsonpatienten zeigten anfängliche Erfolge, bis es schließlich aber total scheiterte. In diesem Forschungsfeld ist noch viel Forschungsarbeit zu leisten.

(Ein chinesischer Arzt praktiziert den Einsatz von fötalen Stammzellen bei Querschnittslähmungen und bei Amyotropher Lateral Sklerose. Durch diese Behandlung zeigen sich spontane Verbesserungen, die er aber selber auch nicht erklären kann, weil die wissenschaftliche Grundlagenforschung noch fehlt. Auch dieses Verfahren ist für die HSP eher ungeeignet).

### Aktueller Forschungsstand

Die Aktivitäten von Gene-Move werden als sehr gut bewertet.

Gene-Move versucht die Wissenschaft in Deutschland, im Bereich der Erforschung von Bewegungsstörungen bundesweit zu zentralisieren. Einfach, dass mehr Zusammenarbeit der Forschungsaktivitäten in Deutschland erreicht wird.

Der Vergleich mit Frankreich wurde dargestellt, wo alles zentralistischer organisiert ist, und man dort zu besseren Erfolgen kommt.

Das große Problem der Forschung ist das Geld.

Hier wurde erwähnt, dass man in Frankreich und in Italien mit großem Erfolg, eine große nationalweite, über 24 Stunden gehende Sammelaktion im Fernsehen veranstaltet. In Frankreich sammelte man im letzten Jahr über €100Mio, sprich: einhundert Millionen Euro, die zu Gunsten der Erforschung von Muskelkrankheiten verwendet werden.

Neben der Genforschung soll auch die Physiotherapie in der Forschung nicht vernachlässigt werden.

### Thema: Medikamentenstudien

Es wurde der Einsatz von Ritalin besprochen. Das ist ein Medikament welches gegen die Hyperaktivität bei Kindern eingesetzt wird.

Bei der Anwendung bei HSP zeigte sich in der Anfangsphase der Einnahme eine gute Verbesserung der Symptomatik, die aber nach einem Zeitraum von einem halben Jahr plötzlich nicht mehr wirksam war.

Das Gleiche wurde zu Dronabinol, einem Mittel auf dem Wirkstoff der Cannabis-Pflanze (Haschisch), gesagt.

Das Grundproblem bei der Entwicklung von Medikamenten für die so genannten „Seltenen Krankheiten“, ist die relativ kleine Zahl der Betroffenen. Für so Wenige lohnt es einfach nicht, groß angelegte Pharmaforschungen in Gang zu bringen.

Der Einsatz von Botox wurde auch besprochen. Man kann hier zu guten Erfolgen gelangen, wenn das Mittel von fachkundigen Ärzten angewendet wird.

### Schlussbemerkung

Dieser Arbeitskreis war sehr interessant, und die zur Verfügung stehende Zeit natürlich zu kurz, um die einzelnen Themenfelder noch intensiver mit dem Referenten durchzuarbeiten.

Alle Teilnehmer danken Doktor Klebe, der uns die Sachverhalte kompetent, in gut verständlicher Sprache, näher gebracht hat.

Es wurde uns der Eindruck vermittelt, dass die Forschung aktiv arbeitet, und wir schließlich von diesen Erkenntnissen alle einmal profitieren können.

Verfasser des Protokolls  
Erich Pferdekamp