

Morbus Huntington

Morbus (M.) Huntington, auch als Chorea Huntington oder Veitsanz¹ bezeichnet, ist eine zu 95 % ererbte neurodegenerative Erkrankung, während nur 5 % der Krankheitsfälle auf spontane Mutationen zurückzuführen sind. Die Krankheit tritt mit einer Häufigkeit von 5-10 Fällen pro 100.000 Menschen auf, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. George Huntington, ein US-amerikanischer Arzt, veröffentlichte 1872 in der Zeitschrift „Medical and Surgical Reporter“ seine Beobachtungen und beschrieb die später nach ihm benannte Krankheit mit drei klinischen Kennzeichen: 1. Erbllichkeit, 2. Entwicklung psychiatrischer Auffälligkeiten mit Suizidneigung und 3. Auftreten schwerer Symptome

nur im Erwachsenenalter. An M. Huntington erkrankte Kinder und Jugendliche hatte er nicht beobachten können. Heute weiß man, dass 3-5 % der Gesamtkrankheitsfälle Jugendliche betreffen.

Häufig bricht die Krankheit im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (mit einem Gipfel um das 45. Lebensjahr) aus. Die Erkrankung beginnt meistens mit zunehmender Unruhe und psychischen Auffälligkeiten wie depressiven Verstimmungen. Auch gibt es erste Anzeichen von Bewegungsstörungen, die vom Betroffenen anfangs noch „überspielt“ werden. Im weiteren Verlauf sind ruckartige Bewegungen von Händen, Füßen und Rumpf sowie unwillkürliche Veränderungen der Gesichtsmuskulatur („Grimassen

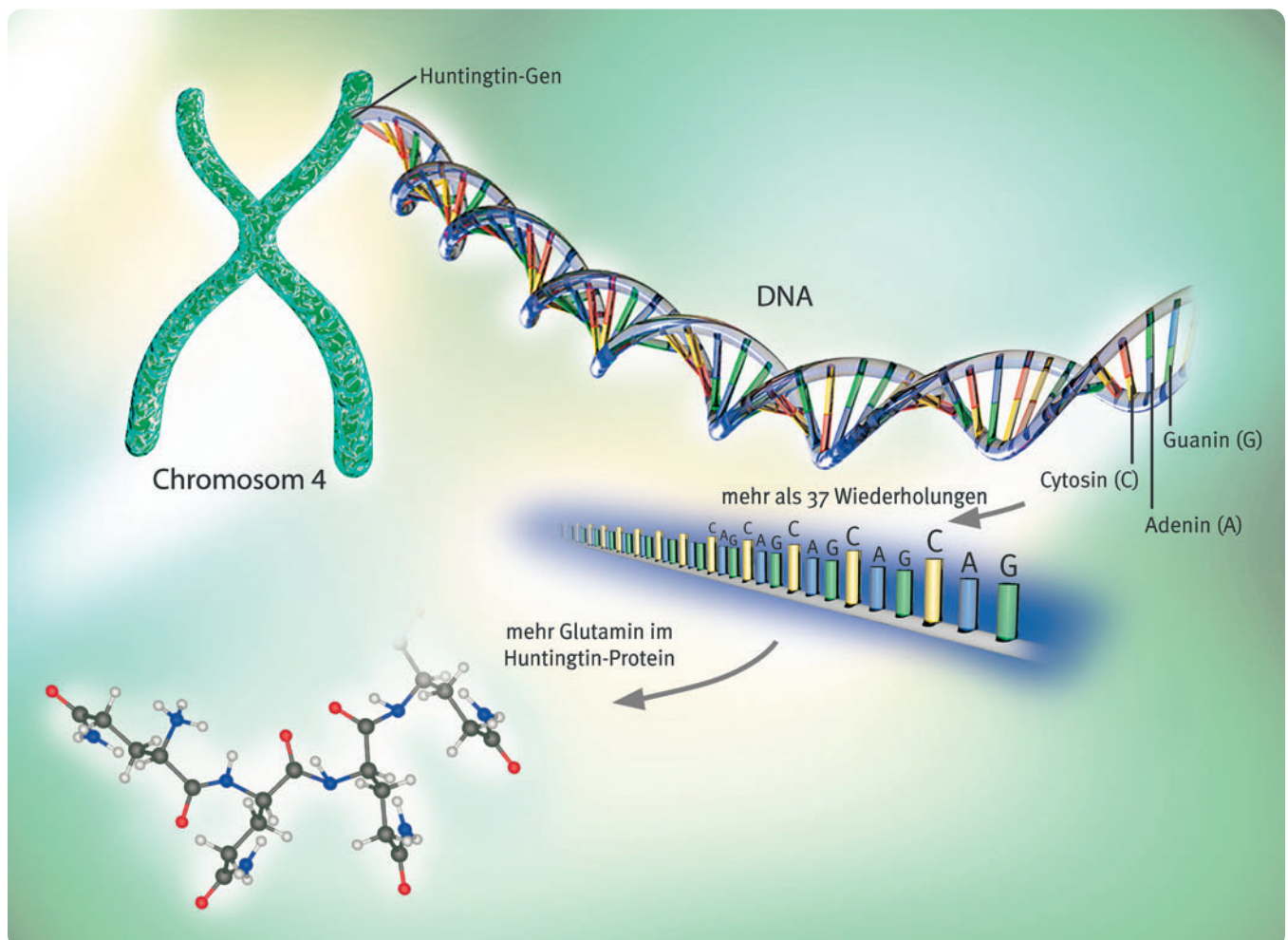


Abb. 13: Huntingtin-Gen auf Chromosom 4 mit Wiederholungen des DNA-Basen-Triplets CAG (Quelle: Gehirn&Geist/Meganim, aus GehirnGeist Dossier 1/2006, Seite 29)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

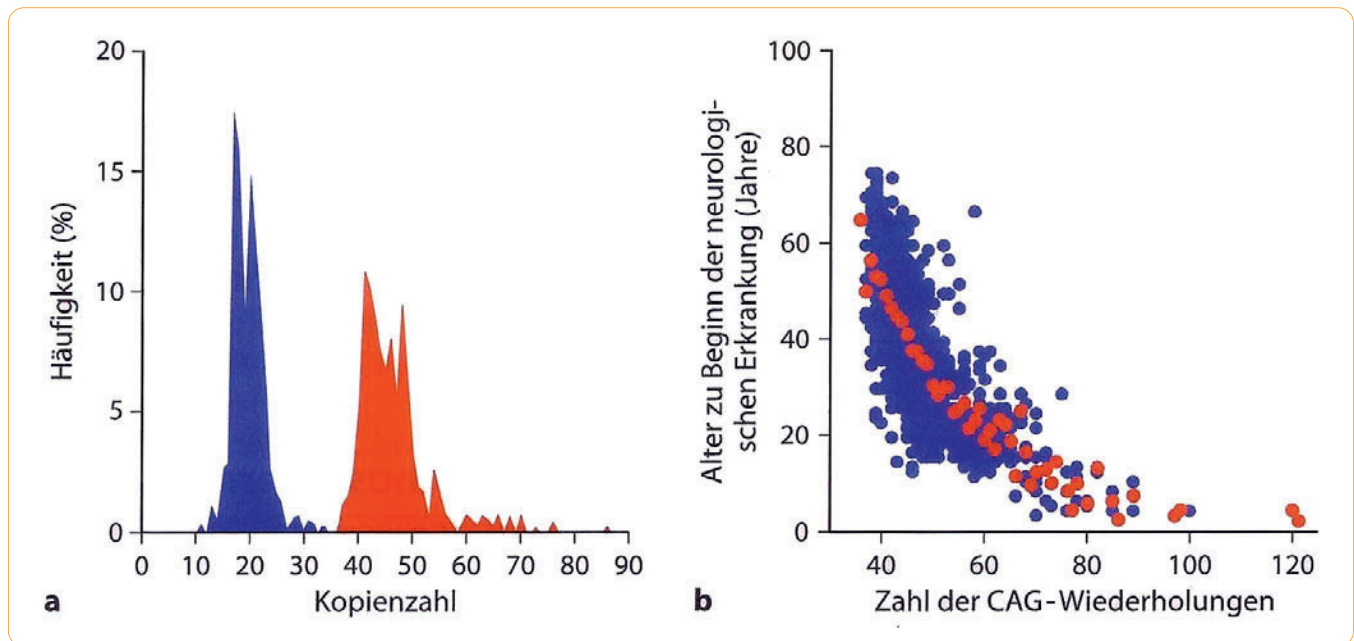


Abb. 14: a) Häufigkeit des Auftretens verschiedener Kopienzahlen des DNA-Basen-Triplets CAG im Huntingtin-Gen (Gesunde blau, Erkrankte rot dargestellt); b) Beziehung zwischen CAG-Kopienzahl und dem Eintrittsalter der Erkrankung; rote Punkte: durchschnittliches Eintrittsalter bei jeweiliger Kopienzahl; blaue Punkte: individuelle Fälle (Quelle: Graw, Genetik, 2006, S.377, aus Mac Donald ME 1998)

schneiden“) die auffälligen Symptome. Veränderungen der Gedächtnisleistungen sind bereits zu Beginn dieser Symptome vorhanden und nehmen im Verlauf der Erkrankung an Schwere zu. Wichtige Körperfunktionen wie das Schlucken und Atmen fallen immer schwerer und sind schließlich nicht mehr möglich (GXP NGFN-Sonderausgabe 2007, S.73). Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 12 bis 15 Jahre und endet mit dem Tod, der durchschnittlich im Alter von 57 Jahren eintritt (Schaaf, Ch. u. J. Zschocke: Basiswissen Humangenetik Heidelberg 2008, S.400).

Ursachen des M. Huntington

Erst 1993 gelang es Forschern² aus den USA, England und Deutschland jenes Gen auf Chromosom 4p16.3 zu lokalisieren (Abb. 13), das für das krankheitsentscheidende, Huntingtin genannte Protein kodiert. M. Huntington ist eine der ganz wenigen autosomal-dominanten erblichen Krankheiten mit vollständiger Penetranz. Das bedeutet, dass sich das Krankheitsbild von homo- und heterozygoten Anlagenträgern nicht wesentlich unterscheidet.

Zugrunde liegt der Erbkrankheit eine zunehmende (expandierende) Triplet-Mutation. Das DNA-Basen-Triplett CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin. Kommt es im Huntingtin-Gen zu häufig hintereinander vor, so führt dies zu einer überlangen Polyglutamin-Sequenz. Für die vermehrte CAG-Triplett-Wiederholung wurde der Begriff „dynamische Mutation“ eingeführt. Im gesunden Körper variiert die Anzahl der Triplet-Wiederholungen im Huntingtin-Gen zwischen 6 und 35, bei Kranken liegt sie typischerweise zwischen 40 und 50. Menschen mit 36 bis 39 CAG-Wiederholungen weisen eine variable Penetranz auf (Ausnahme zur vollständigen Penetranz), das heißt, manche entwickeln Symptome, andere nicht. Dagegen tritt die Krankheit bei Wiederholungen, die die Zahl 50 überschreiten und 200 oder mehr erreichen können, bereits im

Kindes- oder Jugendalter auf. Es besteht eine umgekehrte Korrelation zwischen der Anzahl der Wiederholungen und dem Erkrankungsalter: Je mehr CAGs aufeinanderfolgen, desto früher erkranken die Menschen (Abb. 14). Verursacht wird die übermäßige Wiederholung des Triplets CAG durch ein Verrutschen („slippage“) der DNA-Polymerase bei der Verdopplung der DNA (Replikation) im Zusammenhang mit der Zellteilung, so dass ein Protein mit verlängerter Glutamin-Region entsteht. Das veränderte Protein „verklumpt“ zu Amyloid-Plaques-ähnlichen Aggregaten (siehe M. Alzheimer).

Lange Zeit war die Funktion von normalem Huntingtin im Körper unbekannt. Neuste Forschungsergebnisse brachten die Erkenntnis, dass dieses Protein für die Embryonalentwicklung unverzichtbar ist. So sterben genetisch manipulierte Mäuse, denen das Huntingtin-Gen fehlt, bereits als Embryo. Auch an der Kommunikation der Nervenzellen ist Huntingtin beteiligt. So konnte ebenfalls im Tierversuch bestätigt werden, dass durch das krankhaft veränderte Huntingtin die synaptische Übertragung durch Dopamin gestört ist, die Neuronen absterben und die Mäuse die typischen Symptome der Krankheit zeigen. Jüngste Veröffentlichungen eines Forscherteams³ aus den USA, England, Belgien und Frankreich weisen darauf hin: Huntingtin ist am Ablauf der Mitose bei der Neurogenese maßgeblich beteiligt und während der Zellteilung an den Spindelpolen nachweisbar, wo es die Orientierung der Spindel mitbestimmt. Wesentlich ist auch die Erkenntnis, dass das „Krankheitsprotein“ Huntingtin mit vielen anderen Proteinen der Zelle in Verbindung steht (Protein-Interaktionsnetzwerk). So konnte ein Protein identifiziert werden, das die „Verklumpung“ des Huntingtins stimuliert und damit ein potentielles Zielprotein für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von M. Huntington ist (GXP 2.06, S.13).

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

Vermutlich gibt es mehrere krankheitsrelevante Faktoren, darunter auch die sich ansammelnden Huntingtin-Aggregate. Das Fachblatt „Nature Neuroscience“ veröffentlichte 2009 die Entdeckung, dass das mutierte Huntingtin ein ausschließlich in Neuronen vorkommendes Enzym (JNK3) aktiviert und phosphoryliert⁴. Schon in geringsten Mengen behindert dieses Enzym in den Nervenzellen den Stofftransport vom Zellkörper über die Axone zu den Synapsen. Es kommt durch die verringerte Weiterleitung zu einer allmählichen Rückbildung und schließlich zum Absterben der Nervenzelle. Dieser Prozess macht sich im Kindes- und Jugendalter noch nicht bemerkbar und es dauert Jahre, bis der behinderte Stofftransport einen Schwellenwert erreicht, der für die Nervenzelle den Tod bedeutet.

Diagnostik und Therapie des M. Huntington

Die Diagnose wird meist klinisch anhand der Symptome gestellt. Durch die Gewinnung genomischer DNA aus Blutproben kann der krankheitsrelevante Abschnitt des Huntingtin-Gens analysiert und die Länge der CAG-Basenabfolge ermittelt werden. Pathologisch-anatomische Veränderungen des Gehirns, die der Bewegungsstörung zugrunde liegen, lassen sich auch durch Computer- oder Kernspintomographie erkennen. Stoffwechselstörungen können bereits mehrere Jahre vor Ausbruch der Krankheit durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) festgestellt werden.

Eine Therapie, mit der sich die Ursachen der Krankheit ausschalten lassen und die somit zur Heilung führt, gibt es noch nicht. Medikamente lindern die Symptome wie die unwillkürlichen Muskelbewegungen oder die Depressionen. Krankengymnastik spielt eine außerordentlich große Rolle und durch logopädisches Training kann man Sprechstörungen entgegenwirken. Untersuchungen von Wissenschaftlern aus dem NGFN zeigten, dass Epigallocatechin-3-Gallat (ein Inhaltsstoff von grünem Tee) die Verklumpung des Huntingtin-Proteins zu bremsen vermag (GXP NGFN-Sonderausgabe 2007, S.73). Es besteht die Hoffnung, aus dieser Kenntnis ein wirksames Medikament zu entwickeln.

Ethische Probleme der M. Huntington-Diagnostik

Für Kinder eines betroffenen Elternteils liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von M. Huntington bei 50%. Eine gendiagnostische Analyse liefert klare Aussagen, ob mit dem Auftreten der Erkrankung zu rechnen ist oder nicht. Ein erwachsener Mensch kann selbst entscheiden, ob er aufgrund einer familiären Vorbelastung Klarheit über sein eigenes Schicksal möchte. Wesentlich schwieriger ist die ethische Fragestellung, ob es Paaren mit Kinderwunsch erlaubt sein soll, ein ungeborenes Kind auf die kritische Mutation hin testen zu lassen (z. B. über eine Fruchtwasseruntersuchung). Das im April 2009 vom Deutschen Bundestag verabschiedete Gendiagnostikgesetz besagt: „Eine vorgeburtliche genetische Untersuchung, die darauf abzielt, genetische Eigenschaften des Embryos oder des Fötus für eine Erkrankung festzustellen, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht, darf nicht vorgenommen werden“ (Abschnitt 2, § 15, Absatz 2).

Im Falle mittels *in vitro*-Fertilisation erzeugter Embryonen kann über eine Präimplantationsdiagnostik (PID) geklärt werden, ob der betreffende Embryo die Krankheitsanlage trägt oder nicht. Hierbei wäre das Ziel, auf den Wunsch erblich vorbelasteter Paare hin, gezielt nur Embryonen in die Gebärmutter zu übertragen, die keine „Huntington-Mutation“ tragen. Seit 1990 wird die PID in England und den USA angewendet. Inzwischen praktizieren Ärzte die PID in rund 60 Ländern der Erde, darunter auch Belgien, Dänemark und Frankreich. In Deutschland hat der Bundesgerichtshof (BGH) am 6. Juli 2010 erklärt, dass die PID nicht gegen das Embryonenschutzgesetz verstößt. Der Senat des BGH stellte dabei klar, dass seine Entscheidung nur auf die Untersuchung schwerwiegender genetischer Schäden gerichtet sei. Eine geschlechtsspezifische Auswahl wie auch eine Auswahl von Embryonen zur Erzeugung sogenannter Designer-Babys hat der BGH eindeutig untersagt. Damit ist klar, dass eine gesetzliche Freigabe der PID sehr strenge Richtlinien erfordern würde, deren Messlatte nur das Vermeiden schlimmsten Leids von Kind und Eltern sein kann (GXP 4.10, S.3). Das am 07. Juli 2011 vom Deutschen Bundestag beschlossene "Gesetz für eine begrenzte Zulassung der Präimplantationsdiagnostik" wurde am 23.9.2011 durch den Bundesrat gebilligt und ist dem Bundespräsidenten zur Prüfung und Unterschrift vorgelegt. Seine Entscheidung stand bei Redaktionsschluss noch aus.

Arbeitsaufträge

1. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang folgende Grundbegriffe: Aufbau der DNA und Mutationen.
2. Erarbeiten Sie ein Arbeitsblatt, das wesentliche Inhalte von M. Huntington zusammenfasst, und stellen Sie dieses ihren Mitschülern vor (eine Seite). Erläutern Sie die Bedeutung der unterschiedlichen Anzahl der Triplet-Wiederholungen.

- 1 Chorea Huntington (gr. chorea = Tanz) hieß im Mittelalter Veitstanz, benannt nach der Veitskapelle bei Ulm, zu der viele Huntington-Patienten im Mittelalter wallfahrten, um den heiligen Veit (St. Vitus) um Hilfe zu bitten.
- 2 Huntington's Disease Collaborative Group 1993: „A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes“ in „Cell“ 1993 72(6) Seite 817-818
- 3 Godin, J.D. et al.: „Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis“ in „Neuron“ 2010, 67, S.392-406
- 4 Morfini, G.A et al.: „Pathogenetic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating and phosphorylating JNK3 kinesin“ in „Nature Neuroscience“ 12, 864 – 871 (2009)

Texte des Moduls 1 „Medizinische Genomforschung“ von Günter Lange und Anke Bentmann