

## **Stand der HSP-Forschung: Versprechen und Realität**

**von Allen Bernard / April 2012**

*Anmerkung des Verfassers: Dieser Artikel beabsichtigt in keiner Weise, über das Wesen der Zellbiologie zu unterrichten. Die Zellfunktionen, über die ich hier berichte, sind stark vereinfacht. Es gibt ganze Bücher, die sich der Darstellung einiger der Funktionen widmen, die ich in einem einzigen Satz zu beschreiben versuche. Man kann jedoch nicht über die HSP-Forschung sprechen, ohne die Zellbiologie zu erwähnen, ich bemühe mich daher, die Zellgebiete zu beschreiben, auf die die Forscher ihre Untersuchungen zu möglichen Behandlungsformen beschränkt haben.*

Als Schriftsteller kann ich es gar nicht leiden, Klischees zu verwenden, doch in diesem Fall ist es durchaus angebracht, Charles Dickens' berühmtesten Satz anzuführen: "It was the best of times, and it was the worst of times ..." (dt.: "Es war die beste, und es war die schlimmste Zeit ...")<sup>1</sup>. Oder etwas moderner gesagt, dies ist eine "good news/bad news"<sup>2</sup>-Geschichte. Es kommt nur auf die Perspektive an.

Zuerst die gute Nachricht. Die Forscher, die im Bereich der hereditären spastischen Paraplegie, besser bekannt unter der Abkürzung HSP, arbeiten, wissen heute mehr denn je zuvor. Sie entdecken neue Verbindungen zwischen den Proteinen, die die Hauptfaktoren für die Funktionsstörung darstellen. Das ist gut, denn je mehr gemeinsame "Themata" man bei einer so komplexen und mysteriösen Krankheit wie HSP entdecken kann, desto besser ist es. Diese "Themata", oder Knoten wie man sie ebenfalls nennt, helfen den Zellbiologen dabei, die Krankheit zu entschlüsseln und zu verstehen, warum so viele verschiedene Varianten -- SPG3A, SPG4, SPG31, etc. -- das gleiche Problem verursachen: Spastik der unteren Gliedmaßen und hohen Muskeltonus.

Dieser Phänotyp, also das, was wir normalerweise als Symptom bezeichnen, taucht in allen Formen von HSP auf, sowohl bei den reinen als auch den komplexen Formen. Und genau dieser Phänotyp ist es, der die Forscher veranlasst hat, nach einer gemeinsamen Ursache für die Krankheit zu suchen -- auch wenn, darunter wenigstens 48 verschiedene gestörte Gene fallen, die als Hauptfaktoren der Krankheit in Frage kommen. Das ist wichtig. Denn aus biologischer Sicht könnte man wohl meinen, dass die Vielzahl so verschiedener Gene, die ein Teil unserer DNA sind und die Informationen enthalten, die die Zelle benötigt, um Proteine herzustellen, verschiedene Krankheiten verursachen würde, doch so funktioniert der Körper eben nicht.

Seite 1 von 14 April 2012

---

<sup>1</sup> [Anm. d. Übers.: Zitat aus Ch. Dickens: "A Tale of Two Cities" (dt. "Eine Geschichte aus zwei Städten"); (vgl. <http://gutenberg.spiegel.de/buch/3431/1>)]

<sup>2</sup> dt.: gute Nachrichten/schlechte Nachrichten

Denn Proteine arbeiten zusammen auf komplexen Bahnen innerhalb der Zelle, um Energie zu erzeugen, Abfallstoffe zu entfernen, elektrische Signale hervorzubringen, Kopien ihrer selbst zu bilden -- also im Grunde genommen alles zu tun, was wir brauchen, um zu leben, uns zu bewegen, zu atmen, zu essen, zu schlafen, Auto zu fahren usw. Nun sind die meisten Zellen äußerst kleine komplexe Gebilde (aus mehr als vier Billionen [sic!] von ihnen besteht der menschliche Körper), die man erst jetzt allmählich genauer zu verstehen beginnt.

Bei HSP haben es die Forscher und Ärzte mit einem der komplexesten und am wenigsten bekannten Zelltypus des Körpers zu tun: den Motoneuronen. Diese Zellen finden sich im motorischen Zentrum des Gehirns. Hier nimmt die Bewegung ihren Anfang. Diese Motoneuronen besitzen lange Fortsätze, so genannte Axone, die im Prinzip von oben in unserem Kopf bis zum unteren Ende des Rückgrats reichen und einen Teil des Rückenmarks bilden. Sie ist eine der längsten Zellen in der Natur, dennoch werden die Strukturen im Inneren dieser Zellen in Nanometern gemessen. Damit Sie sich eine Vorstellung machen können: zwischen fünf und zehn *Atome* zusammengenommen ergeben einen Nanometer.

Wegen dieser äußerst verschiedenen Größenverhältnisse – kleiner Durchmesser bei großer Länge – ist es schwierig, Motoneuronen zu untersuchen. Man kann sie nicht mal eben öffnen und hineinschauen. Sie sind zu klein und zu verflochten mit anderen Teilen des Körpers, um sie unter ein Mikroskop zu legen und zu beobachten. Für Leute mit HSP (und, nebenbei bemerkt, meine vierjährige Tochter Brianna ist eine von ihnen) bedeutet das, dass es unglaublich schwierig ist, HSP zu verstehen und deshalb auch sie zu behandeln ... zumindest bisher.

Für alle diejenigen, die darauf gehofft haben, eine schnelle Lösung zu finden, ist dies wohl die schlechte Nachricht. Es gibt derzeit keine bekannten Medikamente, die man zur Behandlung der Ursachen von HSP einsetzen könnte, und leider auch keine in näherer Zukunft. Es gibt natürlich Medikamente zur Behandlung der Symptome, wie Botox und Baclofen, doch können sie nicht dabei helfen, das zugrundeliegende Problem rückgängig zu machen.

Trotzdem glaube ich, dass es bei dieser Geschichte mehr gute als schlechte Nachrichten gibt.

Wenn man die Uhr um nur fünf Jahre zurückdreht, so war noch fast nichts im Zusammenhang mit den an HSP beteiligten Proteinen bekannt, z.B. wie sie sich verhalten und zusammenwirken, oder warum sie das so tun.

Seitdem hat man vieles herausgefunden. Geht man zehn Jahre zurück, so wurden einige der betreffenden Proteine überhaupt gerade erst einmal entdeckt. Vor 15 Jahren war HSP nahezu ein völliges Mysterium. Das klingt vielleicht nach einer langen Zeit, aber das ist es nicht -- wenigstens nicht aus wissenschaftlicher Sicht. Vielleicht hilft es, sich daran zu erinnern, dass man während des größten Teils der menschlichen Geschichte als Krankheitsursachen nächtliche Dämpfe oder erzürnte Götter annahm, und nicht Bakterien, Viren und - wie jetzt eben auch - unsere Gene.

### **Die besten und klügsten Köpfe**

Das bringt uns zur aktuellen Wissensstand. Was wird wohl - lieber früher als später - zu einer Behandlungsmethode führen? Die Antwort lautet: vieles. Aber, offen gesagt, vieles muss noch entdeckt, viele Tests müssen durchgeführt und viele Fragen beantwortet werden, bevor Sie mit einer Rezeptverlängerung zur Apotheke gehen.

Für diesen Artikel sprach ich ausführlich mit fünf der weltführenden HSP-Forscher:

- Dr. Craig Blackstone von den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland;
- Dr. Evan Reid von der University of Cambridge in the UK;
- Dr. Gerardo Morfini von der University of Illinois, Chicago;
- Dr. Joanna Bakowska von der Loyola University, Chicago; und
- Dr. Michael Hanna von der Texas A&M University, Commerce.

Glücklicherweise gibt es weltweit viele, viele andere genauso qualifizierte Forscher auf dem Gebiet der HSP, mit denen diese fünf zusammenarbeiten, sich austauschen, um voneinander zu lernen.

Jeder dieser fünf Forscher arbeitet derzeit an verschiedenen Arten der HSP je nach beteiligtem Gen. Dr. Hanna konzentriert sich beispielsweise auf SPG 21, während Dr. Blackstone gerade an SPG3A arbeitet. Sie alle finden jedoch Beziehungen und Interaktionen zwischen den HSP-Proteinen, deren Code diese Gene enthalten. Und obwohl nicht bei allen dieser Forscher völlige Einigkeit in diesem Punkt herrscht, sind die meisten der Ansicht, dass die Punkte, an denen diese Proteine zusammenkommen, äußerst wichtig sind, um eine Einzelverbindung oder eine Gruppe von Verbindungen zu entdecken, mit denen man viele Arten von HSP behandeln könnte.

Also jetzt werden wir wohl doch ein paar wissenschaftliche Begriffe verwenden müssen, um ein genaueres Verständnis zu bekommen. Im Grunde genommen sind Gene eine Reihe von Anweisungen, die der Zelle mitteilen, wie sie ein Protein herstellen soll. Proteine erledigen die Arbeit innerhalb der Zelle: Energie erzeugen, Abfallstoffe entsorgen, etc. Es gibt so etwa 20.000 bis 30.000 Proteine, die diese und alle anderen Lebensfunktionen ausführen, wir interessieren uns hier jedoch nur für eine sehr kleinen Anzahl von ihnen.

Je nach der Erscheinungsform von HSP sind die entsprechenden Anweisungen, die diese Gene ausgeben, falsch. Das führt dazu, dass man zu viel oder nicht genug von einem bestimmten Protein zur Verfügung hat, oder aber man hat die richtige Menge des Proteins, aber diese wirkt nicht, wie sie soll. Letztendlich ist das Ergebnis dasselbe: Die Zelle funktioniert nicht richtig.

Eine weitere Ursache, die es erschwert, HSP zu behandeln und zu untersuchen, ist, dass selbst wenn HSP nur durch ein einziges gestörtes Protein verursacht wird, dieses Protein oft mehr als eine Funktion in der Zelle übernimmt; das ist in etwa die zelluläre Entsprechung des Multitaskings.

Dies ist natürlich eine stark vereinfachte Darstellung, wenn man berücksichtigt, dass es ganze Bücher und Abhandlungen zu diesem Thema gibt, man muss jedoch nicht erst Zellbiologe sein, um zu verstehen, was es bedeutet: nämlich, dass du HSP hast.

Also gut, zurück zu den Entdeckungen. Wie schon erwähnt, sind die Forscher auch weiterhin dabei Verbindungen zwischen all den verschiedenen an HSP beteiligten Proteinen zu finden. Die bereits angedeuteten Knoten. Viele von Ihnen werden wohl schon äußerst vertraut sein mit den Namen: Atlastin, Spastin, Maspardin, REEP1, NIPA1, etc., doch die große Mehrheit der Fälle wird von nur drei gestörten Genen verursacht: SPG4, SPG3A und SPG31, die den Code für Spastin, Atlastin, bzw. REEP1 enthalten. Wie alle HSP-Gene sind diese drei sehr alt, denn sie wurden bei sehr einfachen und sehr alten Lebensformen gefunden und sind für 60 Prozent aller HSP-Fälle verantwortlich. Aus zellbiologischer Sicht ist das wirklich eine gute Nachricht, und zwar deshalb:

## **Für uns alle wichtig**

Eine der Faktoren, die HSP so interessant für die Suche nach Behandlungsmethoden macht, ist, dass Proteine wie Atlastin für die Funktionsweise der Zelle wichtig sind. Deshalb machen sich mehr und mehr Zellbiologen daran, sie zu untersuchen, um ihre biologischen Grundkenntnisse zu erweitern. Dies vergrößert die Arbeitsgrundlage sehr kluger Leute, die die Aufgabe und Funktionsweise dieser Proteine erforschen.

Für eine so seltene Krankheit wie HSP ist das wie eine grüne Welle im Straßenverkehr<sup>3</sup>, denn es macht den Weg frei für Forscher, die nicht auf dem HSP-Gebiet arbeiten, unerwartete Entdeckungen zu machen, die zu bedeutenden Durchbrüchen führen können, um HSP schließlich zu begreifen und zu behandeln.

Entscheidend dabei ist, dass ein größeres Interesse mehr Wissen gleichkommt und mehr Wissen führt zu einer Behandlungsmethode. Leider gibt es gerade jetzt keine genügenden Kenntnisse darüber, was die HSP-Proteine tun, um damit zu beginnen, die Mittel zu testen, um der Krankheit entgegenzuwirken. Doch das ändert sich bald.

## **BMP-Signalwirkung**

Eine der vielversprechenderen Forschungsansätze wird derzeit von Dr. Reid von der University of Cambridge verfolgt. Zusammen mit seinem Team untersucht er die so genannte BMP-Signalwirkung. BMP steht für "bone morphogenic protein" (knochenmorphogenetisches Protein). Doch wirklich wichtig ist, dass sowohl Atlastin (SPG3A), Spastin (SPG4), Maspardin (SPG21), Spartin (SPG20), als auch NIPA1 (SPG6) anscheinend alle denselben Signalweg innerhalb des Motoneurons haben.

Die BMP-Signale scheinen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung zu spielen, wie Axone wachsen und wie sie aussehen, wenn sie sich zu Synapsen verzweigen. Genau dieses distale (ferne) Ende des Axons, also das am Ende des Rückgrats gelegene, verbindet die Neuronen in unserem motorischen Zentrum mit unseren Beinen. Wenn BMP-Signale HSP-Symptome bewirkten, dann hat man ein Zielgebiet, das man medikamentös behandeln kann. Dr. Reid ist der Ansicht, dass das der Fall sein könnte, doch bedarf es noch weiterer Forschung; besonders bei Tieren; genauer gesagt bei Säugetieren.

---

<sup>3</sup> eigtl. "ein Walk-off Homerun" (Baseball)

Hinsichtlich einer Behandlungsmethode bedeutet dieser Signalweg für die Forscher, dass alle diese Proteine an derselben Zellfunktion beteiligt sind und dass, wenn man eine dieser Proteine beeinflussen kann, man womöglich alle anderen auch beeinflussen kann. Anders gesagt, es würde ausreichen, Spastin oder Atlastin zu behandeln, um den Signalweg zu korrigieren und die Krankheit aufzuhalten.

Dr. Reid vergleicht diesen Behandlungsansatz mit einem Automotor: Wenn man eine Zündkerze herausnimmt, einen Gurt löst, einen Luftfilter verstopft, und Wasser zum Benzin schüttet, wird er immer noch funktionieren, allerdings nicht mehr richtig gut. Das gleiche gilt, wenn man, sagen wir mal, Autoteile von Ford in einen Chevrolet einbaut. Der Motor mag noch laufen, aber wiederum nicht besonders gut. Wenn man beginnt, diese Probleme rückgängig zu machen, wird man einen Motor erhalten, der besser läuft.

Bei Zellen ist es in etwa das gleiche, nur muss man wohl nichts wirklich 100% reparieren, wie man es bei einem Auto tun würde. Indem man beispielsweise einige der anderen Teile der Zelle, mit denen das HSP-Protein interagiert, behandelt oder optimiert, könnte man das defektive Protein gerade genug beeinflussen, dass die Zelle mit mehr oder weniger normaler Funktion wiederhergestellt werden kann. Das gilt für andere Krankheiten, also gilt es wahrscheinlich auch für HSP.

Es gibt zum Beispiel ein experimentelles Medikament, DMH-1, das BMP-Signalstörungen bei Kleintieren wie Zebrafischen und Fruchtfliegen rückgängig machen kann, doch ist diese Chemikalie so giftig, dass es nicht täglich eingenommen werden kann. Außerdem erfüllen diese Proteine, wie gesagt, mehrere Aufgaben in den menschlichen Zellen, deshalb ist es nicht einfach damit getan, die eine auszuschalten und die andere anzuschalten; denn das wäre ja vielleicht eine denkbare Gentherapie. Die späteren Auswirkungen könnten sich nämlich als schlimmer als die eigentliche Krankheit erweisen.

Man muss also noch viel mehr Kenntnisse haben, bevor ein Medikament auf dem Markt kommen kann. Ermutigend ist jedoch, dass die Forscher mittlerweile besondere molekulare Zielgebiete identifizieren und sie mit chemischen Mitteln beeinflussen können. Seit den letzten sieben Jahren ist somit bereits ein sehr weiter Weg beschritten worden.

## **Das ER (nein, hat nichts mit der gleichnamigen Fernsehserie<sup>4</sup> zu tun ... )**

Dr. Blackstone Arbeit hat zu der Erkenntnis beigetragen, dass sowohl Spastin, Atlastin, REEP1, Reticulon2 und möglicherweise auch NIPA1 alle an der Bildung einer sehr wichtigen Organelle innerhalb der Zelle beteiligt sind, die Endoplasmisches Reticulum (ER) genannt wird. Aus zellbiologischer Sicht ist dies äußerst wichtig, denn das ER steht im Zentrum der Zellfunktion und man nimmt an, dass es entlang der ganzen Axonslänge verläuft.

Tatsächlich hat vor der Entdeckung des Atlastins niemand verstanden, woher das ER sein eigenartiges Aussehen hat. Nun hat HSP einen Einblick in diesen sehr wesentlichen Teil der Zelle ermöglicht, einen Zugang, wenn man so will, zu diesem und zu vielen anderen Bereichen von Zellfunktionen, die man nun besser verstehen kann aufgrund der HSP-Forschung.

Es wird Ihnen vielleicht auffallen, dass sich einige dieser Proteine überschneiden, doch ist es nicht klar, ob die Bildung des ER und die BMP-Signalwirkung etwas miteinander zu tun haben. Dies ist also noch ein weiterer gemeinsamer Punkt, bei dem zwei Vorstellungen darüber aufeinandertreffen, was HSP verursacht. Anders gesagt, bietet es den Forschern ein weiteres Gebiet, um nach Hinweisen zu suchen, die einen Teil des Rätsels löst und ihnen Erkenntnisse darüber einbringt, wie, in diesem Falle, das ER gebildet wird, wie es funktioniert und möglicherweise wie es beeinflusst werden kann.

### **Caseinkinase 2 (CK2)**

In ihrer Zusammenarbeit fanden die Forscherteams von Dr. Morfini und Dr. Peter Baas von der Drexel University in Philadelphia ein mögliches Ziel in der Behandlung des Gens SPG4, das Spastin. Wie bei Dr. Reid sind ihre Forschungsergebnisse vorläufig, doch im weiteren Verlauf könnten sie ein neues Netzwerk in der Entwicklung von Behandlungsmethoden liefern, das dazu beitragen kann, der Degeneration von Motoneuronen durch HSP vorzubeugen.

Ihre Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Proteinkinase CK2, die die Aktivität anderer Proteine reguliert, durch mutierende Formen des Spastins außergewöhnlich aktiviert wird. Diese außergewöhnlich aktivierte CK2 hat wiederum einen negativen Einfluss auf noch andere Proteine, die an der Bewegung von Materialien entlang des Axons beteiligt sind, und zwar in einem wichtigen zellulären Prozess, den man als "axonalen Transport" bezeichnet (mehr darüber in einer Minute).

Seite 7 von 14 April 2012

---

<sup>4</sup> amerik. Fernsehserie: *ER - Emergency Room*

Wie viele andere Proteinkinasen gilt CK2 als medikamentös behandelbar. Das Spannende an der Arbeit von Drs. Morfini und Baas ist, dass CK2 bereits seit mehreren Jahrzehnten erforscht wird. Es ist also wohl bekannt und es gibt derzeit Krebsmedikamente, die sich in Phase I des Anerkennungsverfahrens der FDA<sup>5</sup> befinden, die für die Regulierungen von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln in den USA zuständig ist.

Das gleiche gilt für die Arbeit von Dr. Reid. Soweit aus der bisherigen Forschung bekannt ist, werden die Signalwege mit bestimmten Krebsarten in Verbindung gebracht. Wenn sich die BMP-Signale als medikamentös behandelbar erweisen, dann gibt es eine Menge grundlegender Forschungsarbeit, mit der man arbeiten kann; was möglicherweise die Zeitdauer stark verkürzen könnte, die es braucht, bis ein Medikament auf dem Markt ist.

Dr. Morfini weist jedoch darauf hin, dass sich die Forschungsergebnisse zwar vielversprechend anhören, aber nur als vorläufig gelten. Zunächst muss noch die Wirkungsweise von CK2 in lebenden Organismen (in vivo, wie es in wissenschaftlichen Kreisen heißt) untersucht werden und dieser Schritt ist absolut wichtig, um seine Beobachtungen zu bestätigen und die Forschung weiter voranzutreiben -- was uns zu einem der größten Stolpersteine bei der Suche nach Behandlungsmethoden führt: ungeeignete Tiermodelle. Mehr darüber in einer Minute.

## **Tatsachen**

Dies sind nur ein paar gute Beispiele für das, was die Forscher herausfinden. Es gibt weit mehr, doch all das darzustellen würde weit über den Rahmen dieses Artikels hinausgehen. Wichtig zu wissen ist hier, dass die Forscher mehr und mehr Zielbereiche entdecken -- Funktionen wie den axonalen Transport und Mikrotubuli genannte Strukturen, zum Beispiel --, die zu möglichen Behandlungszwecken eingegrenzt werden können. Wenn sich nur ein einziger dieser Zielbereiche als Schlüssel zu einer verlässlichen Behandlungsmethode herausstellt, dann ist das doch völlig ausreichend.

Eines muss jedoch noch einmal ganz klar gesagt sein: HSP ist eine höchstkomplizierte Krankheit mit vielen Erscheinungsformen, denn es gibt keine zwei Individuen, die genau dasselbe Krankheitsbild aufweisen, deshalb ist die Idee alles andere als naheliegend, einfach eine einzige Tablette zu finden, mit der alle geheilt werden können. Wenn sich aber herausstellt, dass 4, 3A und 31 als Gruppe behandelbar sind, da sie ja in einem engen Zusammenhang stehen, so würde die Mehrheit der Patienten davon profitieren.

Seite 8 von 14 April 2012

---

<sup>5</sup> FDA = Die "Food and Drug Administration" ist die behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA und ist dem Gesundheitsministerium unterstellt.

## **Die sumpfige Seite der Wissenschaft**

Man könnte meinen, dass um dieses Wundermittel zu finden, Geld die letzte Antwort aller Fragen sei, doch so ist es nicht. Doch verstehen Sie mich nicht falsch, mehr Geld ist selbstverständlich besser und auch nötig, doch das vielleicht größte Hindernis bei der Suche nach einem geeigneten Mittel ist der Mangel an guten Tiermodellen.

Zwar kann man beispielsweise HSP-ähnliche Symptome bei Mäusen erzeugen, doch ist der Phänotyp, den Mäuse aufweisen, deutlich schwächer ausgeprägt als bei Menschen und deshalb auch schwieriger zu messen. Außerdem sind Mäuse nur wenige Zentimeter groß, von Kopf bis Schwanz gemessen, wohingegen die betroffenen Zellen bei menschlicher HSP bis zu einem Meter lang sind. Auch ist die Dauer des Krankheitsverlaufs bei Mäusen sehr lang. Wenn man mit Mäusen arbeitet kann es bis zu einem Jahr oder länger dauern, bis sich die Symptome zeigen.

Deshalb nutzen viele Forscher oft Fruchtfliegen, die die Mehrheit ihrer Gene mit den Menschen gemein haben (sie haben nur weniger Variationen) und sie vermehren sich schnell, so dass man schneller die Ergebnisse sehen kann. Doch Fruchtfliegen sind nun einmal keine Menschen. Sie können die richtige Richtung weisen; eine Vorstellung liefern, wonach zu suchen ist oder welche Fragestellung weiterführend ist, aber sie sind kein Ersatz für uns Menschen.

Forscher wie Dr. Morfini arbeiten auch mit Tintenfischen, da man ihre Axone entnehmen und unter dem Mikroskop untersuchen kann und sie ähnlich auf HSP reagieren wie unsere eigenen. Schon seit langem dienen Tintenfische als Studienobjekte anderer Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) wie ALS und Parkinson, man weiß also schon eine Menge über ihre Grundstruktur.

Dadurch sind Tintenfische eine wichtige Informationsquelle, denn tatsächlich macht das Axon 99 Prozent einer Motoneuronenzelle aus. Daher wird der axonale Transport, also die Bewegung der Moleküle und Proteine entlang des dünnen Röhrchens, das dieses Axon ist, von vielen Forschern als wichtigstes Zielgebiet angesehen, um nach der Ursache von HSP zu suchen. Jegliche Störung dieses äußerst fein abgestimmten Gebildes könnte zu einer Krankheit führen.

Dr. Reid arbeitet derzeit daran, die durch die Mäuse gegebenen Grenzen mit Hilfe eines neuen Werkzeugs zu überwinden, dem so genannten [DigiGait](#), um bessere Messergebnisse zu erzielen. Wenn er und sein Team erfolgreich sind, dann könnten die heute verfügbaren Mäusemodelle ausreichen, um die Mittel zu testen. Das wäre eine spannende Entwicklung, deren Ergebnisse wir vielleicht noch vor Ablauf des Jahres erfahren könnten.

Tiermodelle sind auch teuer in der Züchtung und Haltung. Sie stellen oft die höchsten Ausgaben bei der Arzneimittelforschung dar, denen sich die Forscher stellen müssen. Diese Herausforderung steht den Forschern oft im Wege, um neue Ideen auszuprobieren.

Ich weise an dieser Stelle auf die eher ernüchternde Tatsache hin, dass, sobald ein Stoff identifiziert und ein Pharmaunternehmen beteiligt ist, es etwa sieben weitere Jahre dauern kann (und oft auch dauert), bevor dieser Stoff als Medikament erhältlich ist. Da aber Tiere keine Menschen sind, bestehen selbst dann viele dieser vielversprechenden Stoffe keine der klinischen Tests.

Was jedoch dieses spezielle Problem abkürzen oder umgehen könnte, ist, bereits bestehende und von der FDA geprüfte Medikamente zu testen, um herauszufinden, inwieweit sie wirken. Sobald ein gutes Tiermodell gefunden oder die Messergebnisse bei bestehenden Tiermodellen den Aufgaben gewachsen sind, könnte diese Arbeit umgehend beginnen. Es gibt beispielsweise etwa 15.000 Generika<sup>6</sup>; sollte sich eines als wirksam erweisen, könnte es vergleichsweise günstig und schnell auf den Markt gebracht werden.

### **Die Richtung ändern**

Die Frage, die sich die meisten stellen ist, wie ich vermute: "Was muss getan werden, um von unserer heutigen Situation zu einer Behandlungsmethode zu gelangen?"

Nun, Geld ist kein Allheilmittel, doch wird stets mehr und mehr benötigt. Mit mehr Geld könne mehr Tiere gekauft und mehr wissenschaftliche Assistenten bezahlt werden. Es kann als Startkapital für junge Forscher eingesetzt werden, um einfach anzufangen und phantasiereiche Ideen zu finanzieren, die konkretisiert werden sollten. Doch das ist alles, was das Geld leisten kann. Die Huntington-Chorea, eine Krankheit des Zentralen Nervensystems, die zum Tode führt, verfügt über eine gut gesicherte finanzielle Unterstützung. Dennoch ist bisher kein Heilmittel gefunden worden. Krebs ist vielleicht ein noch besseres Beispiel. Milliarden werden in seine Erforschung gesteckt, doch ist es immer noch eine tödliche Krankheit.

Seite 10 von 14 April 2012

---

<sup>6</sup> Generikum = wirkstoffgleiche Kopie eines Arzneimittels

Bis dahin fordert Dr. Bakowska gemeinschaftliche Anstrengungen, bessere Modelle unter den Tieren zu finden, die in der Nahrungskette weiter unten stehen, wie z.B. *C. elegans*, ein kleiner Fadenwurm, der uns wie die Fruchtfliegen eine Menge an Erkenntnissen über uns vermittelt, mit dem man jedoch leichter arbeiten kann. Anders als Mäuse, werden diese Modelle nicht so oft von den Forschern verwendet, wären aber für Schnelldiagnosen geeignet, um herauszufinden, bei welchen der Millionen bekannter Moleküle es sich eine weitere Forschung lohnen würde.

Doch wie gesagt, mit Geld könnten die Tests der von der FDA geprüften Medikamente bezahlt werden -- unter der Voraussetzung, dass es geeignete Tiermodelle gibt. In der Tat würde das Geld bei diesem Ansatz eine wesentliche Rolle spielen; es würde also auf diesem Gebiet einen großen Unterschied in der kürzest möglichen Zeit machen.

Dr. Reid möchte gerne, dass jedes HSP-Protein einzeln betrachtet und untersucht wird, um mehr Erkenntnisse über ihre Wirkungsweise zu erhalten. Dr. Blackstone hat dies bereits für Spastin, Atlantin und REEP1 erforscht, was zu der Entdeckung geführt hat, dass sie alle an der Bildung des ER beteiligt sind.

Natürlich spielt die Arbeit von Stiftungen in aller Welt eine wesentliche Rolle in der Bekanntmachung nicht nur von HSP, sondern aller seltenen Krankheiten, da es beispielsweise in den USA mehr Menschen gibt, die an einer seltenen Krankheit leiden, als an irgendwelchen anderen Beschwerden. Mehr Bewusstsein könnte zu größerem Interesse führen. Parkinson erhielt zum Beispiel eine große Aufmerksamkeit, als Michael J. Fox bekannt gab, dass er an dieser Krankheit litt.

Diese Arbeit ist alles andere als attraktiv, sie liefert auch keine schnellen Lösungen, es ist aber wohl die wichtigste Arbeit, die man zur Förderung der HSP-Forschung tun kann. Bewusstsein kommt dem Interesse gleich und, da so viele für unsere Lebensfunktionen wichtigen Proteine an der HSP beteiligt sind, ist Dr. Reid der Meinung, dass dies auf Dauer das Interesse der führenden Förderorganisationen, wie der "National Institutes of Health" (NIH)<sup>7</sup> in den USA und des "Wellcome Trusts" in Großbritannien. In den USA liefern die NIH bereits den Löwenanteil der Forschungsgelder für HSP.

Und selbstverständlich kann auf diesem Gebiet immer noch mehr getan werden.

Seite 11 von 14 April 2012

---

<sup>7</sup> NIH = wichtigste US-Behörde für biomedizinische Forschung

## **Jeder Grund zur Hoffnung**

Ich habe einmal Dr. Blackstone von einer Titelseite des *Time Magazine*s erzählt, die ich gern eines Tages einmal sehen möchte: "HSP: Die Krankheit, die MS heilte." I fragte ihn, ob HSP solch eine Krankheit sein könnte, die so viele Türen öffnet, um andere Störungen des ZNS zu verstehen, so dass sie eines Tages als "Wegbereiter" angesehen wird, wie ich es gerne nenne, also als eine Krankheit, die zu Behandlungsmethoden und Heilmitteln für die heutzutage hartnäckigsten Krankheiten führt. Er sagte einfach: "Ja."

Ich habe schon ein paar Mal in diesem Artikel auf den Grund dafür angespielt. Die an HSP beteiligten Proteine sind nämlich alt und spielen eine wesentliche Rolle bei der Funktionsfähigkeit nicht nur der Motoneuronen, sondern auch vieler anderer Zellen im Körper. Atlastin findet sich beispielsweise sowohl in den Zellen der Niere, der Leber und der Haut, als auch in anderen Zellen. Noch interessanter ist es, dass, wenn man SPG3A-HSP hat, das Atlastin in diesen anderen Zellen verändert ist, trotzdem scheinen sie gut zu funktionieren. Warum? Das weiß bisher niemand.

Es gibt andere Erkrankungen wie den Morbus Charcot-Marie-Tooth (Typus 2b) und einige Neuropathien<sup>8</sup> (ein Verlust der Wahrnehmung in den Füßen und Händen, was zu Amputationen führen kann), bei denen dieselben Proteine beteiligt sind wie bei HSP, obwohl sie von außen betrachtet völlig anders aussehen. Genau das zieht aber das Interesse von Forschern anderer Bereiche auf sich, denn es scheint da sehr wesentliche Zusammenhänge zu geben.

Hinsichtlich der Proteine haben die ALS und ihre nahe Verwandte die Primäre Lateralsklerose (PLS) auch etwas gemein mit HSP. Es könnte also irgendwann in der Zukunft ein Forscher auf einem dieser Gebiete oder ein HSP-Forscher eine starke Verbindung enthüllen, die zu einer Behandlungsart für beide führen könnte. Multiple Sklerose (MS) ist eine weitere Krankheit, bei der es anscheinend einige Übereinstimmungen geben könnte, doch all diese Zusammenhänge müssen noch genauer erforscht werden.

Entscheidend ist, dass es einen guten Grund zur Hoffnung gibt.

HSP ist nicht mehr eine isolierte seltene Krankheit, an der nur ein paar wenige Patienten leiden, über die die Leute in der medizinischen Gesellschaft nur verwundert den Kopf schütteln. Wenn Sie nichts aus diesem Artikel mitnehmen können, nehmen Sie wenigstens soviel mit: Es gibt heute eine Menge positiver Entwicklungen, die es vor wenigen Jahren noch nicht gab, die aber eines Tages dazu beitragen können, diese Krankheit zu besiegen.

Seite 12 von 14 April 2012

---

<sup>8</sup> Neuropathie - Erkrankung des peripheren Nervensystems

Von den besseren Messergebnissen bei gegenwärtigen Tiermodellen hin zu dem Umstand, dass es keiner Erfindung einer neuen Forschungsrichtung bedarf, um das Rätsel HSP zu knacken, gibt es mehr Grund denn je, positiv in die Zukunft zu blicken, bis ein Wirkstoff gefunden ist, um die HSP-Symptome zu beseitigen oder wenigstens zu mildern.

Als Vater einer kleinen Tochter, die nicht versteht, warum sie nicht wie alle anderen laufen kann, macht mir das Hoffnung. Ich bin der Meinung, dass ich auch Ihnen Hoffnung machen sollte. Doch bis wir von dieser Krankheit befreit sind, geht das Leben weiter. Wir lachen und weinen und halten durch. Und letztendlich geht es genau darum ... mit oder ohne HSP.



*Allen Bernard, hier auf dem Bild mit seiner Frau Karen und ihrer Tochter Brianna, ist der geschäftsführende Herausgeber von vier IT-Webseiten: CIOUpdate.com, EnterpriseNetworkingPlanet.com, Wi-FiPlanet.com und PracticallyNetworked.com. Herr Bernard schreibt schon seit 14 Jahren über Betriebswirtschaft und Technologie; Zuvor arbeitete er als selbständiger Berichterstatter in den ersten Tagen des Web im ASP-Bereich (heute besser bekannt unter den Bezeichnungen "Software as a service" (SaaS) und "Cloud") sowie auf dem Gebiet der Nanotechnologie.*

*Er hat mehr als 1.600 Artikel geschrieben, von denen 700 allein das Thema Technologie behandelten, und führte mehr als 5.000 Interviews und Informationsgespräche mit IT-Führungskräften, Akademikern, Prominenten und Branchenanalysten. Seit seiner Tätigkeit als Herausgeber hat Herr Bernard etwa 2.100 Artikel und mehr von einem virtuellen Team von Selbständigen und Mitarbeiter aus der IT-Branche konzipiert und veröffentlicht.*

*Herr Bernard erwarb einen Bachelor of Arts in Journalismus an der University of Massachusetts, Amherst, und ist ein Mitglied der Internet Press Guild.*

*Anweisung des Autors für Webmaster und Editoren - Es steht Ihnen frei, diesen Artikel durch Druck oder online zu vervielfältigen und ihn für alle Zwecke einsetzen unter der folgenden Bedingung: Sie dürfen den Artikel nicht verändern, außer Sie verwenden Ausschnitte daraus oder kürzen ihn bei Bedarf. Unter keinen Umständen dürfen Sie den Artikel inhaltlich ändern. Der Artikel ist gründlich von den beteiligten Forschern geprüft worden; jedwede Änderung würde die Bedeutungskraft und Genauigkeit des Artikels empfindlich verfälschen.*

Seite 14 von 14 April 2012

(Übersetzung aus dem Englischen ins Deutsche von Roland Hendriks, Bruder von Anne Friese-Hendriks, der Mitgründerin des Forums "Ge(h)n mit HSP")