

## Europäisches Großprojekt zur Erforschung von Ataxien startet

Gefördert mit 9,45 Millionen Euro

Am 22.11. 2003 startet in Tübingen ein einzigartiges Großprojekt zur genetischen und klinischen Erforschung der „**spinozerebellären Ataxien**“, einer Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, deren wesentliche Symptomatik fortschreitende Bewegungsstörungen sind. Diese lassen sich auf Fehlfunktion und Absterben von Gehirnzellen zurückführen. Die Erkrankungen manifestieren sich in der Regel im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt und führen häufig nach einer langen Leidenszeit (oft mehr als 20 Jahre) zum Tode. Die „spinozerebellären Ataxien“ werden dominant vererbt, d.h. jedes Kind eines Betroffenen trägt mit 50%iger Wahrscheinlichkeit die Anlage für diese Krankheit in sich. Eine Heilung existiert gegenwärtig nicht.

An EUROSCA, dem einzigen Großprojekt, welches von der EU in den nächsten 5 Jahren zu dieser Thematik gefördert werden wird – Budget 9,45 Mio Euro – nehmen **22 Gruppen aus 9 Ländern** (Deutschland, Frankreich, U.K., Italien, Niederlande, Belgien, Spanien, Ungarn, Polen) teil. Mit dem Projekt wird die europäische Forschung die Weltspitze der Ataxieforschung übernehmen.

- \* Universitätsklinikum Tübingen/Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- \* University College London
- \* University Clinic Bonn
- \* Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Paris
- \* Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta Milan
- \* The Chancellor, Masters and Scholars of the University of Cambridge
- \* University Medical Center Nijmegen
- \* Université Libre de Bruxelles
- \* Institute of Psychiatry and Neurology Warsaw
- \* University of Pécs
- \* Servicio Cántabro de Salud Santander
- \* Institute of Neurology, University College London
- \* Ruhr-University Bochum
- \* Klinikum der Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt am Main
- \* Università dell' Insubria
- \* Universitätsklinikum Lübeck
- \* Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Lille
- \* Centre National de la Recherche Scientifique Paris
- \* Max Delbrück Centrum for Molecular Medicine
- \* Centre European for Research in Biology and Medicine Illkirch
- \* Birkbeck College, University of London
- \* Medical Research Council London

Die Spinozerebellären Ataxien (SCA) umfassen eine hochheterogene Gruppe von fortschreitenden Bewegungsstörungen, die Folge der Dysfunktion und des Absterbens von Gehirnzellen sind. In der allgemeinen Bevölkerung werden Ataxie-Erkrankte aufgrund der auffälligen Bewegungsstörungen oft als Alkoholiker wahrgenommen und diskriminiert.

Gewöhnlichweise manifestiert sich die Erkrankung in der dritten und vierten Dekade des Le-

bens eines Betroffenen. Sie führen in der Regel nach einer langen Leidenszeit von mehr als 20 Jahren zum Tode. Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt, d.h. jedes Kind eines Betroffenen trägt mit 50%iger Wahrscheinlichkeit die Anlage für diese Krankheit in sich. Eine Heilung für diese Erkrankung existiert gegenwärtig nicht.

Die **Verbreitung der SCA** ist für Europa nicht sehr gut bekannt, aber es wird vermutet, dass Verbreitungsrate geringer ist als 1 : 10 000. SCAs zählen damit zu den „seltenen Erkrankungen“.

Die hohe klinische und genetische Heterogenität zeigt sich in der Beschreibung von **21 Genorten die mit SCA assoziiert** sind. Es gibt jedoch Evidenz dafür, dass noch weitere Genorte mit der Krankheit verbunden sind. Für neun der SCA-Subtypen sind die zu Grunde liegenden Mutationen schon gefunden worden. Es hat sich herausgestellt, dass sogenannte „Trinucleotide Repeat Expansions“ die Krankheit verursachen. (mit der Ausnahme von SCA10, welche von einer „Pentanucleotide Repeat Expansion“ verursacht wird)

Was sind „Trinucleotide Repeat Expansions“? Im genetischen Material des Menschen finden sich Segmente, in denen die identische Abfolge von drei bestimmten Basen immer wieder wiederholt wird. Ist die Anzahl der Wiederholungen in einem genau definierten Segment größer als ein Grenzwert, spricht man von einer „Trinucleotide Repeat Expansion“. Es besteht eine erhöhte genetische Disposition zu erkranken. Herausgefunden wurde, dass das Alter der Erkrankung invers mit der Wiederholungsanzahl korreliert.

Gene sind bekanntermaßen aus Basen aufgebaut und eine Abfolge von jeweils drei Basen codieren eine Aminosäure. Die meisten der mit den SCA verbundenen „Trinucleotide Repeat Expansions“ kodieren eine pathologisch verlängerte Polyglutamin-Kette.

Bis heute ist der krank machende Mechanismus der SCA nicht bekannt. Neuerdings wurden jedoch Einschlüsse in den Zellkernen der betroffenen Regionen des Gehirns gefunden, die möglicherweise einen neuen Ansatz zur Erforschung darstellen. Die Entzifferung des krankmachenden Mechanismus wird zweifellos zur Entwicklung von Medikamenten führen, die das Sterben der Gehirnzellen verhindert. Das Fortschreiten der Krankheit wird dann gestoppt oder verzögert werden können.

Aufgrund der geringen Verbreitung der SCA und aufgrund der hohen genetischen Heterogenität ist es sehr schwierig große Zahlen von Patienten zu sammeln. Daher sind die Charakterisierung der zu Grunde liegenden genetischen Faktoren und die Möglichkeit, große therapeutische Studien zu initiieren, limitiert. Das Project EUROSCA wird deshalb eine **Netzwerk-Struktur** generieren, die 9 europäische Länder umfasst und die zum weltgrößten Register von genetisch definierten Patienten führen wird. Aufbauend auf einem neu entwickelten, speziellen und vereinheitlichten Set klinischer Daten wird EUROSCA diese Patienten charakterisieren. Die Verwendung von klinischen Bewertungsskalen, zerebraler Bildgebung (Magnetresonanztomographie) und Elektrophysiologie wird die größte und am besten charakterisierte SCA-Patientensammlung generieren. Gegenwärtig gibt es keine international akzeptierte Bewertungsskala respektive kein entsprechendes Bewertungsprogramm. Auf diesem Gebiet wird EUROSCA Standards set-

zen, die nachfolgende klinische Studien akzeptieren müssen.

Die **SCA-Patientensammlung** wird für die Erforschung von neuen Genorten, die mit SCA verbunden sind, genutzt werden. Zur Disposition stehen dabei auch Genorte, die das Erkrankungsalter modifizieren.

Die **wissenschaftlichen Forschungsziele des Projektes** richten sich wesentlich auf die Entzifferung der Pathogenese dieser Krankheiten. Dabei wird sich EUROSCA zunächst auf die häufigsten und wichtigsten Subtypen der SCA (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17) konzentrieren, um anhand der Generierung und Analyse von Tier- bzw. Zellmodellen therapeutische Strategien zu entwickeln, die eine Heilung in Aussicht stellen. Die im Projekt interagierenden europäischen Forschungsgruppen werden signifikant unterstützt von hoch spezialisierten Service-Einrichtungen, welche die Produktion von poly- und monoklonalen Antikörpern, die Generierung von Drosophila-Modellen, komplexe Proteome- und Transkriptionsanalysen sowie die Decodierung der interagierenden Proteine leisten.

Das **Projektnetz** ist geknüpft aus den Service-Einrichtungen und aus drei Unter-Projekten: einem Forschungsprojekt, einem klinischen Projekt und einem Klonierungsprojekt. Die Struktur des Projektes verbindet Grundlagenforschung (Pathogenese, Gen-Identifikation, modifizierende Gene, neue Genorte), angewandte Forschung (Tiermodell-Studien) und klinische Arbeit (klinische Bewertungsskala, Progressionsmarker, Neuroimaging) miteinander. Derart wird die Wettbewerbsfähigkeit der Europäischen Forschung im Bereich der Ataxieforschung auf eine neue Ebene gehoben.

### Ansprechpartner für nähere Informationen

Prof. Olaf Riess, Projektkoordinator  
Universitätsklinikum Tübingen  
Tel. 0 70 71 / 29-76458  
Fax 0 70 71 / 29-5228

Holm Graessner  
Projektmanager EUROSCA  
Tel. 0 70 71 / 29-72285  
Fax 0 70 71 / 29-5171  
holm.graessner@med.uni-tuebingen.de