



Arbeitsblatt 1: Was ist Chorea Huntington?

Verwendet zur Erarbeitung der nachfolgenden Fragen nur die nachstehenden Internetseiten:

http://de.wikipedia.org/wiki/Chorea_Huntington

<http://www.huntington-hilfe.de>

Fragen:

- 1) Erkläre die Namensgebung der Erkrankung Chorea Huntington! Nenne den deutschen Namen, den es früher für diese Erkrankung gab und erläutere, warum er heute nicht mehr verwendet wird!
- 2) Nenne die Symptome, die innerhalb des Krankheitsverlaufes der Chorea Huntington auftreten! Fasst die Symptome kurz zusammen und ordnet sie nach neurologischen und psychischen Symptomen!

Arbeitsblatt 1: Was ist Chorea Huntington? (Lösungen)

Verwendet zur Erarbeitung der nachfolgenden Fragen nur die nachstehenden Internetseiten:

http://de.wikipedia.org/wiki/Chorea_Huntington

<http://www.huntington-hilfe.de>

Aufgaben

1) Erkläre die Namensgebung der Erkrankung Chorea Huntington! Nenne den deutschen Namen, den es früher für diese Erkrankung gab und erläutere, warum er heute nicht mehr verwendet wird!

Benannt ist die Huntington-Krankheit nach dem amerikanischen Arzt Georgem Sumner Huntington aus Long Island (New York, USA), der sie 1872 beschrieb. Er hatte erkannt, dass es sich um eine erbliche Krankheit handelt.

Der Name Chorea (griech. choreia = Tanz) röhrt von den für die Erkrankung typischen, zeitweise einsetzenden unwillkürlichen, raschen, unregelmäßigen und nicht vorhersehbaren Bewegungen her. Zusammen mit dem unsicheren, fast torkelnden Gang und dem Grimassieren können diese Symptome sehr entfernt an einen Tanz erinnern.

Der deutsche Name ist „erblicher Veitstanz“. Die Bezeichnung Veitstanz ist seit dem 16. Jh. bezeugt und hat ihren Ursprung darin, dass als Helfer der heilige Veit (Vitus), angerufen wurde. Wieso gerade dieser Heilige angerufen wurde, ist nicht bekannt. Wegen beim europäischen Gerichtshof vorliegender Beschwerden und gerichtlicher Urteile ist der Name „Veitstanz“ mittlerweile nicht mehr gebräuchlich, da er in Verbindung mit der negativen Eugenik der Nationalsozialisten gebracht wird. Mittlerweile ist in allen ärztlichen und sonstigen Fachkreisen der Begriff „Chorea Huntington“ als Bezeichnung üblich.

2) Nenne die Symptome, die innerhalb des Krankheitsverlaufes der Chorea Huntington auftreten! Fasst die Symptome kurz zusammen und ordnet sie nach neurologischen und psychischen Symptomen!

a) *Neurologische Symptome*

- *Unwillkürliche Bewegungen*
 - *anfangs nur bei bestimmten Muskelgruppen – Tics/ leichtes Grimassieren, im weiteren Verlauf betreffen sie den ganzen Körper*
 - *nehmen bei Nervosität und Erregung zu*
 - *anfänglich versuchen die Erkrankten die choreatischen Bewegungen in willkürliche Bewegungsabläufe einzubauen, z.B. Zurückstreichen des Haares*
- *Verlust der Kontrolle über Schluck- und Schlundmuskulatur:*
 - *Unwillkürliche Laute, später Verlust der Sprache*
 - *Schluckbeschwerden können zu Erstickungsanfällen und im Weiteren zu Lungenentzündungen führen (sehr problematisch, da Erkrankte durch die verstärkten Bewegungen einen bis zu fünffach erhöhten Energieverbrauch haben, so dass häufig zusätzlich künstlich ernährt werden muss)*
- *Muskelversteifung und Bewegungshemmung bei Westphal-Variante*
- *Verändertes Schmerzempfinden kann zu Verbrennungen etc. führen*

b) *psychische Symptome (wichtig ist hierbei darauf hinzuweisen, dass diese Symptome sowohl durch den Rückgang von Nervenzellen im Gehirn rückzuführen sind, aber genauso auch auf die Folge des Wissens um die Erkrankung)*

- *anfänglich freundliche und höfliche Menschen werden verschlossen, aggressiv und launisch*

- *Störungen der visuellen Informationsverarbeitung (Patienten können Mimik der Gesprächspartner nicht mehr richtig wahrnehmen/deuten)*
- *starke Depressionen*
- *Wahn- und Angstzustände*
- *Eventuell suizidales Verhalten*
- *Rückgang geistiger Fähigkeiten (Interessensverlust, Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen)*
- *Endstadium: Demenz*



Arbeitsblatt 2: Molekulare Ursachen der Chorea Huntington

Da Chorea Huntington eine Erbkrankheit ist, muss die Ursache der Erkrankung in den Genen liegen. Seit 1993 weiß man, dass das mutierte Gen für diese Erbkrankheit, das Huntingtin-Gen, auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr.4 liegt.

Ihr sollt nun mit Hilfe eines Vergleiches zweier Gensequenzen herausfinden, um welche Art Mutation es sich bei dem mutierten Huntingtin-Gen handelt. Die eine Gensequenz stammt von einem gesunden Menschen, der nicht an Chorea Huntington erkrankt ist und niemals erkranken wird. Auch gesunde Menschen besitzen das Huntingtin-Gen. Aber bei Personen, die an Chorea Huntington erkrankt sind oder noch erkranken werden, zeigt sich eine signifikante Veränderung in der Gensequenz des Huntingtins.

Aufgaben:

- 1) Schneide die beiden RNA-Sequenzen aus dem Arbeitsblatt 2a Zeile für Zeile aus und klebe sie so untereinander, dass die gleichen Basenpaarpositionen der Wildtypsequenz genau untereinander stehen!
- 2) Vergleiche beide Sequenzen nun Basenpaar für Basenpaar miteinander: Gib die Basenpaarposition an, ab welcher beide Sequenzen nicht mehr übereinstimmen! Markiere dies in deiner Sequenz!
- 3) Beschreibe, welche Auffälligkeit beide Sequenzen in den letzten 60 Basenpaaren vor der in 2) genannten Basenpaarposition zeigen!
- 4) Beschreibe, was ab der in 2) genannten Basenpaarposition innerhalb der mutierten Sequenz geschieht!
- 5) Fasse nach der Lösung der Aufgaben 1-4 zusammen, wie man die Mutation des Huntingtin-Gens charakterisieren könnte!

Arbeitsblatt 2: Molekulare Ursachen der Chorea Huntington (Lösungen)

Da Chorea Huntington eine Erbkrankheit ist, muss die Ursache der Erkrankung in den Genen liegen. Seit 1993 weiß man, dass das mutierte Gen für diese Erbkrankheit, das Huntingtin-Gen, auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr.4 liegt.

Ihr sollt nun mit Hilfe eines Vergleiches zweier Gensequenzen herausfinden, um welche Art Mutation es sich bei dem mutierten Huntingtin-Gen handelt. Die eine Gensequenz stammt von einem gesunden Menschen, der nicht an Chorea Huntington erkrankt ist und niemals erkranken wird. Auch gesunde Menschen besitzen das Huntingtin-Gen. Aber bei Personen, die an Chorea Huntington erkrankt sind oder noch erkranken werden, zeigt sich eine signifikante Veränderung in der Gensequenz des Huntingtins.

Aufgaben:

1) Schneide die beiden RNA-Sequenzen aus dem Arbeitsblatt 2a Zeile für Zeile aus und klebe sie so untereinander, dass die gleichen Basenpaarpositionen der Wildtypsequenz genau untereinander stehen!

```

1  gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgctttacc tgcggcccaag
1  gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgctttacc tgcggcccaag

61  agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg cctccgggga
61  agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg cctccgggga

121 ctgccgtgcc gggcgggaga cgcgcattgc gaccctggaa aagctgatga aggccattcg
121 ctgccgtgcc gggcgggaga cgcgcattgc gaccctggaa aagctgatga aggccattcg

181 gtccctcaag tccttcaggc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca
181 gtccctcaag tccttcaggc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca

241 gcagcagcag cagcagcagt aacagccgcc accgcccggc cgcgcgcgc cgcctcctca
241 gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca

301 gcttcctcag ccgcgcgcgc aggcacagcc gctgctgcct cagccgcagc cgccccggcc
301 gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagt aacagccgcc

361 gcccggggcc cgccaccccg gcccggctgt ggctgaggag ccgcgcacc gaccaagaa
361 accgcgcgcg ccgcgcgcgc cgcctcctca gcttcctcag ccgcgcgcgc aggcacagcc

```

2) Vergleiche beide Sequenzen nun Basenpaar für Basenpaar miteinander: Gib die Basenpaarposition an, ab welcher beide Sequenzen nicht mehr übereinstimmen! Markiere dies in deiner Sequenz!

Ab Basenpaarposition 260

3) Beschreibe, welche Auffälligkeit beide Sequenzen in den letzten 60 Basenpaaren vor der in 2) genannten Basenpaarposition zeigen!

Ständige Wiederholungen eines CAG-Triplets

4) Beschreibe, was ab der in 2) genannten Basenpaarposition innerhalb der mutierten Sequenz geschieht!

CAG-Triplet-repeats persistieren deutlich länger (ca. weitere 90 Basenpaare), ab Position 350 folgt die mutierte Sequenz wieder der Wildtyp-Sequenz

5) Fasse nach der Lösung der Aufgaben 1-4 zusammen, wie man die Mutation des Huntingtin-Gens charakterisieren könnte!

CAG-Triplet-repeats sind bei der mutierten Sequenz deutlich häufiger und die Sequenz dadurch länger, nach diesen repeats stimmen beide Sequenzen wieder überein



Arbeitsblatt 2a: Molekulare Ursachen der Chorea Huntington

Sequenz Nr.1: Wildtyp-Sequenz des Huntingtin-Gens (DNA in 5'-3'-Richtung)

Entnommen aus dem National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Homo sapiens huntingtin (HTT), mRNA (NCBI Reference Sequence: NM_002111.6)

(Die Zahlen am Beginn der jeweiligen Zeile markieren die Basenpaarpositionen)

```

1  gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgctttacc tgcggccag
61  agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg cctccgggga
121 ctgccgtgcc gggcgggaga cgcgcattggc gaccctggaa aagctgatga aggccattcg
181 gtccctcaag tccttccagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca
241 gcagcagcag cagcagcagc aacagccgcc accgcccggc cgcgcgcgc cgcctcctca
301 gcttcctcag cgcgcgcgc aggcacagcc gctgctgcct cagccgcagc cgcccccgc
361 gccgcgcgc cgcgcacccg gcccggctgt ggctgaggag cgcgcgcacc gaccaaagaa

```

Sequenz Nr.2: Mutierte Sequenz des Huntingtin-Gens (DNA in 5'-3'-Richtung)

```

1  gctgccggga cgggtccaag atggacggcc gctcaggttc tgctttacc tgcggccag
61  agccccattc attgccccgg tgctgagcgg cgccgcgagt cggcccgagg cctccgggga
121 ctgccgtgcc gggcgggaga cgcgcattggc gaccctggaa aagctgatga aggccattcg
181 gtccctcaag tccttccagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca
241 gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca
301 gcagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc aacagccgcc
361 accgcccgcg cgcgcgcgc cgcctcctca gcttcctcag cgcgcgcgc aggcacagcc

```



Arbeitsblatt Nr.3: Gendiagnostik der Chorea Huntington

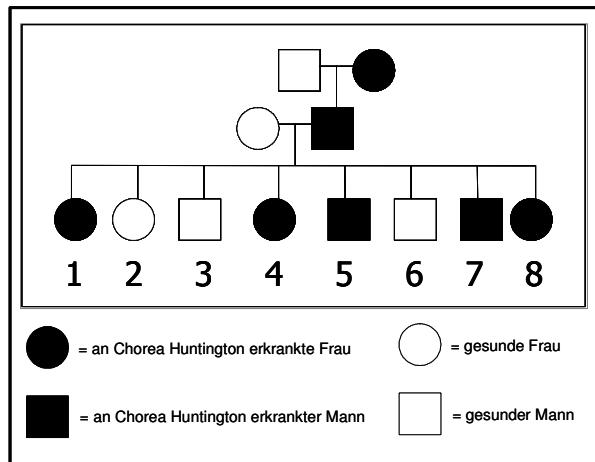
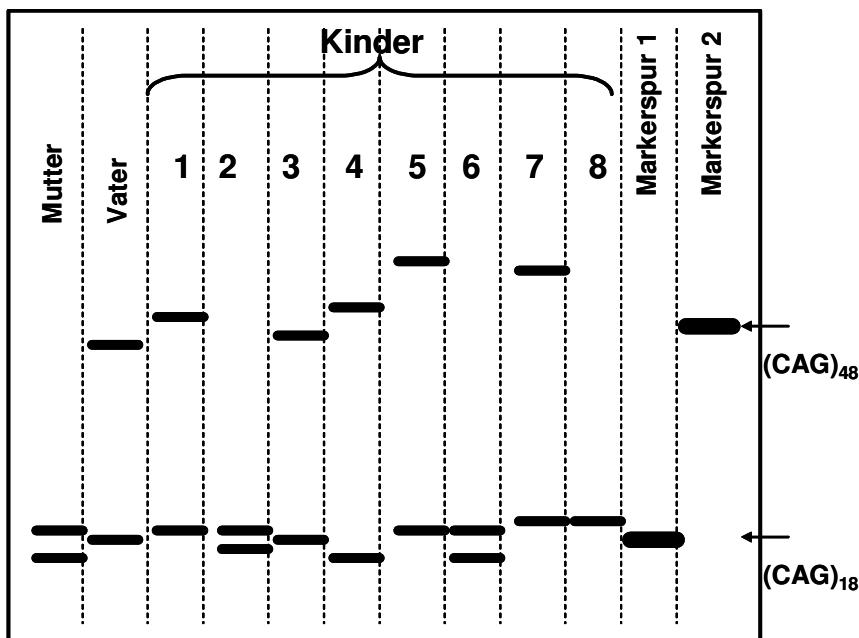


Abb.1: Stammbaum einer Chorea Huntington- Familie aus Venezuela

Alter der einzelner Personen (in Jahren)

Vater	Kind1	Kind4	Kind5	Kind7	Kind8
42	26	25	11	14	2

Abb.2: Ergebnisse der Gendiagnostik (PCR-Analyse, Gel-Elektrophorese) der Chorea Huntington-Familie



Ergebnis der elektrophoretischen Auftrennung der DNA-Fragmente

Anmerkung:

Bei Kind 8 ergab die PCR-Analyse kein eindeutiges Ergebnis. Durch eine weitere molekularbiologische Methode konnte neben dem Allel in der Gelelektrophorese ein weiteres Allel mit 100 CAG-Repeats nachgewiesen werden.

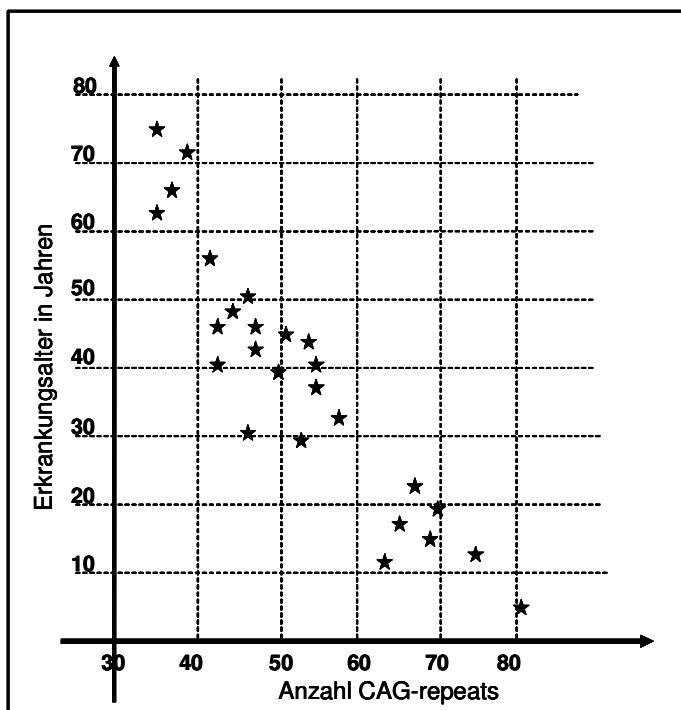
Aufgaben:

Interpretiere das Ergebnis der PCR-Analyse (Abb.2) auch mit Hilfe des Stammbaums (Abb.1):

- 1) Erläutere, warum sich in fast jeder PCR-Probe 2 deutliche PCR-Produkte zeigen!
- 2) Erkläre, wie man durch die Ergebnisse der PCR-Analyse auf eine mögliche Erkrankung der Personen schließen kann!

- 3) Vergleiche die Ergebnisse der PCR-Analyse (Abb.2) mit dem Stammbaum (Abb.1). Nenne und begründe, bei welchen Personen beide übereinstimmen und wo es Unterschiede gibt!
- 4) Untersuche mit Hilfe von Abb.1, 2 und 3 (nachfolgend) den Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-repeats und dem Ausbrechen der Chorea Huntington-Erkrankung!

Abb. 3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Erkrankungsalter verschiedener Chorea-Huntington-Patienten und der Anzahl ihrer jeweiligen CAG-repeats im Huntington-Gen



- 5) Überlege, warum die Krankheit trotz tödlichen Verlaufs bei dominanter Vererbung immer wieder auftritt.

Arbeitsblatt Nr.3: Gendiagnostik der Chorea Huntington (Lösungen)

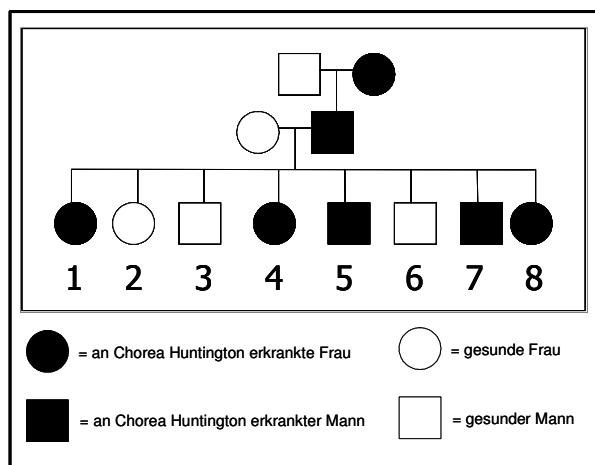
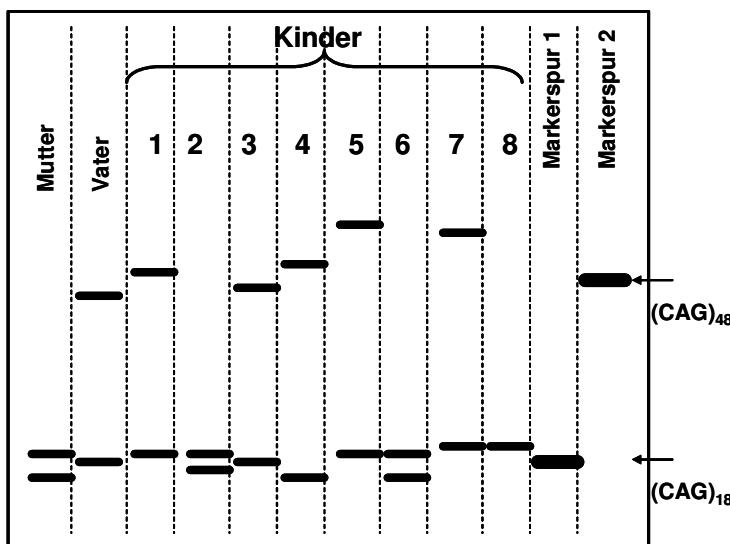


Abb.1: Stammbaum einer Chorea Huntington-Familie aus Venezuela

Alter der einzelner Personen (in Jahren)

Vater	Kind1	Kind4	Kind5	Kind7	Kind8
42	26	25	11	14	2

Abb.2: Ergebnisse der Gendiagnostik (PCR-Analyse, Gel-Elektrophorese) der Chorea Huntington-Familie



Ergebnis der elektrophoretischen Auftrennung der DNA-Fragmente

Anmerkung:

Bei Kind 8 ergab die PCR-Analyse kein eindeutiges Ergebnis. Durch eine weitere molekularbiologische Methode konnte neben dem Allel in der Gelelektrophorese ein weiteres Allel mit 100 CAG-Repeats nachgewiesen werden.

Aufgaben:

Interpretiere das Ergebnis der PCR-Analyse (Abb.2) auch mit Hilfe des Stammbaums (Abb.1):

1) Erläutere, warum sich in fast jeder PCR-Probe 2 deutliche PCR-Produkte zeigen!

Das *Huntingtin*-Allel kommt wie die meisten anderen Allele in jedem Genom zweimal vor, da die Chromosomen als homologe Chromosomenpaare im Genom vorliegen, wovon eines von der Mutter und eines vom Vater vererbt worden ist. Daher kann es wie in den meisten Proben zu zwei PCR-Produkten kommen, die unterschiedliche PCR-Produktlängen (also unterschiedliche Anzahl an CAG-repeats) aufweisen. Nur wenn beide Allele zufällig die gleiche Anzahl an CAG-repeats zeigen, würde man im Gel nur eine etwas dickere Bande erkennen können.

2) Erkläre, wie man durch die Ergebnisse der PCR-Analyse auf eine mögliche Erkrankung der Personen schließen kann!

Da die Krankheit autosomal dominant vererbt wird, kann man bei einer Person auf das Vorhandensein von Chorea Huntington schließen, wenn eines der Allele mehr als ca. 35 CAG-repeats zeigt.

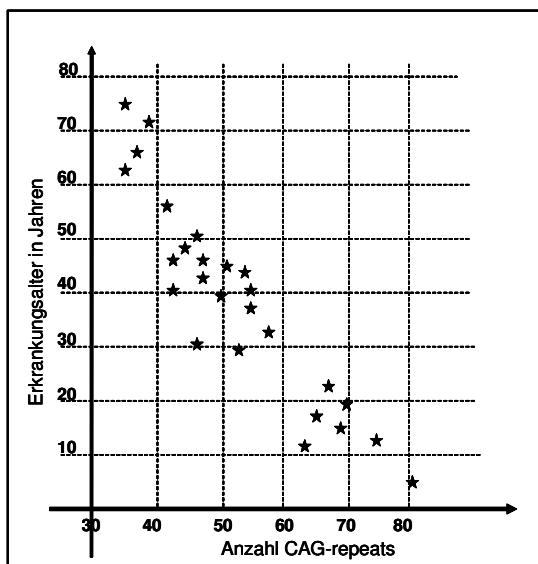
3) Vergleiche die Ergebnisse der PCR-Analyse (Abb.2) mit dem Stammbaum (Abb.1). Nenne und begründe, bei welchen Personen beide übereinstimmen und wo es Unterschiede gibt!

Eine Übereinstimmung zwischen beiden Methoden zeigt sich bei Mutter, Vater, Kind 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8. Die PCR bzw. bei Kind 8 die weitere molekularbiologische Methode zeigen jeweils ein Allel, das mehr als 35 CAG-repeats aufweist. Im Stammbaum erscheinen diese Personen ebenfalls als erkrankt. Oder es zeigen sich 2 Allele unter 35 CAG-repeats wie bei den Kindern 2 und 6, die dann auch im Stammbaum als gesund erscheinen.

Nur bei Kind 3 zeigt sich in der PCR-Analyse ein Allel mit mehr als 35 CAG-repeats, während es im Stammbaum als gesund geführt wird. Im Hinblick darauf, dass das Kind zum Zeitpunkt der Erstellung des Stammbaums 25 Jahre alt ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Krankheit noch nicht ausgebrochen ist, aber aller Wahrscheinlichkeit nach noch ausbrechen wird.

4) Untersuche mit Hilfe von Abb.1, 2 und 3 (nachfolgend) den Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-repeats und dem Ausbrechen der Chorea Huntington-Erkrankung!

Abb. 3: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Erkrankungsalter verschiedener Chorea-Huntington-Patienten und der Anzahl ihrer jeweiligen CAG-repeats im Huntingtin-Gen



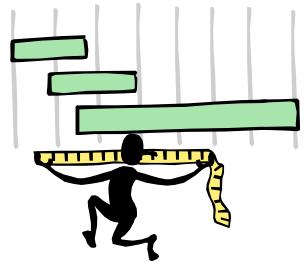
Die Ergebnisse der PCR zeigen, dass Kind 1 (26 Jahre) und Kind 4 (25 Jahre) jeweils ein mutiertes Allel mit ca. 50 CAG-repeats aufweisen, während Kind 5 (11 Jahre) und Kind 7 (14 Jahre) ein mutiertes Allel mit deutlich über 50 CAG-repeats aufweisen. Kind 8 ist mit 2 Jahren auch bereits erkrankt und weist ein mutiertes Allel mit sogar 100 CAG-repeats auf.

Die Abb.3 zeigt deutlich, dass bei 30-40 CAG-repeats das Erkrankungsalter bei über 60 Jahren liegt, zwischen 40-50 CAG-repeats tritt die Krankheit bis auf eine Ausnahme zwischen 40 und 50 Jahren auf, bei 50-60 CAG-repeats meist zwischen 30-40 Jahren. Ab 60 CAG-repeats tritt die Erkrankung bereits schon ab 20 Jahren ein.

Zusammenfassend zeigt sich, dass je mehr CAG-repeats im mutierten Allel nachzuweisen sind, desto früher tritt die Erkrankung auf. Dies beweisen auch zahlreiche Studien.

5) Überlege, warum die Krankheit trotz tödlichen Verlaufs bei dominanter Vererbung immer wieder auftritt.

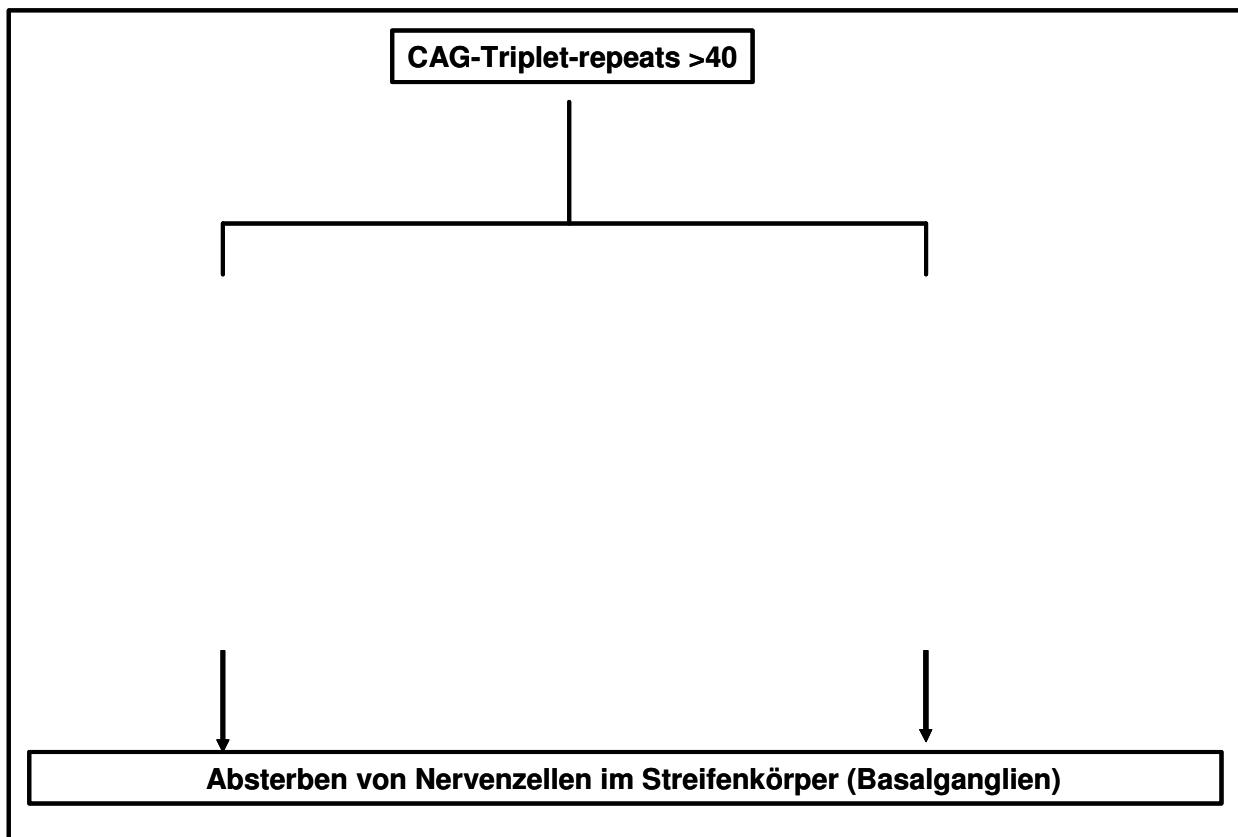
Dies ist wohl dadurch erklärbar, dass die meisten Patienten Kinder bekommen, bevor die Krankheit bei ihnen ausbricht.



Arbeitsblatt 4: Molekulare Ursachen und ihre Auswirkungen

Aufgaben:

- 1) Lies Dir Infotext 1 durch und fasse die Auswirkungen der erhöhten Anzahl der CAG-repeats im mutierten Huntingtin-Gen zusammen!
- 2) Vervollständige anhand Infotextes 1 das unten angefügte Fließschema, das die verschiedenen Hypothesen darstellt, inwiefern CAG-Triplet repeats >40 zum Absterben von Nervenzellen in den Basalganglien führen.



- 3) Stelle Dir vor, Du bist Wissenschaftler in einem großen Pharmaunternehmen und für den Bereich Medikamentenentwicklung zuständig. Entwickle eine Hypothese, wie ein Wirkstoff für ein Medikament beschaffen sein müsste, um entweder die Symptome der Chorea Huntington zu lindern oder aber im besseren Fall das Absterben der Nervenzellen in den Basalganglien zu stoppen oder gar zu verhindern!

4) Im Infotext 3 werden mögliche Therapieansätze diskutiert. Vervollständige bei Bedarf deine Liste an möglichen Wirkstoffen/Medikamenten aus Aufgabe 3), erläutere kurz die therapeutische Wirkung und bewerte den Einsatz als eventuelles Therapeutikum.

Therapie/ Medikament/ Wirkstoff	Therapeutische Wirkung	Bewertung als Therapeutikum

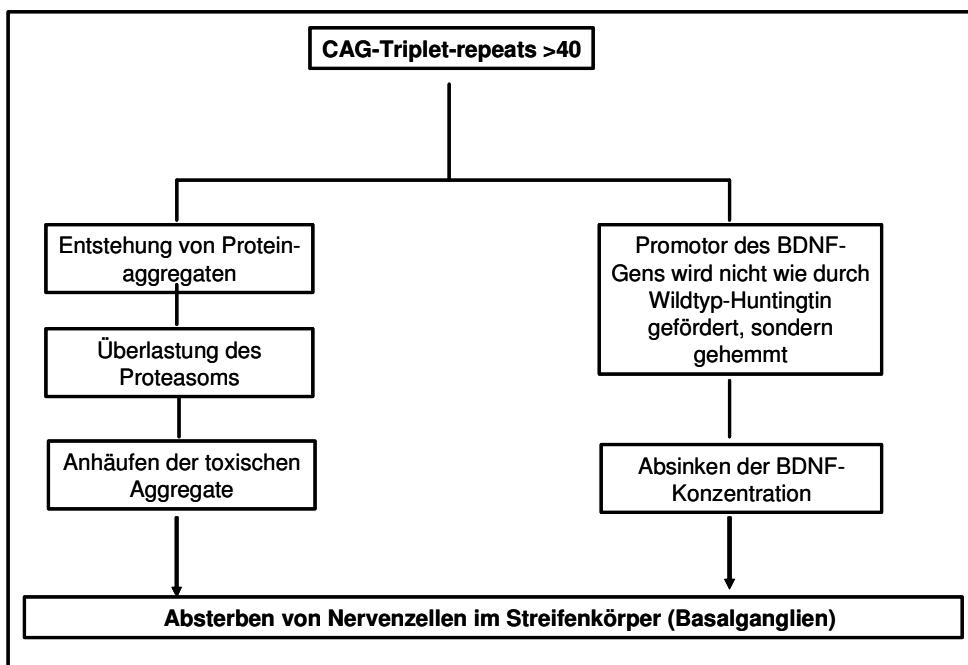
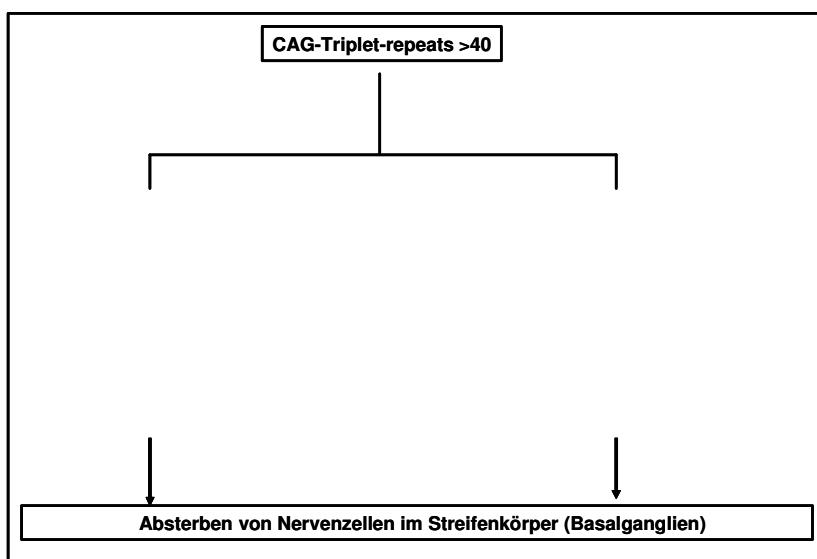
Arbeitsblatt 4: Molekulare Ursachen und ihre Auswirkungen (Lösungen)

Aufgaben:

- 1) Lies Dir Infotext 1 durch und fasse die Auswirkungen der erhöhten Anzahl der CAG-repeats im mutierten Huntingtin-Gen zusammen!

Durch die repetitiven CAG-Triplets kommt es zum erhöhten Einbau von Polyglutaminen in das resultierende Huntingtin-Protein. Dadurch kommt es zu einer Änderung in der Proteinfaltung und letztlich zur Aggregation der Huntingtin-Proteine. Je länger die repetitiven Elemente desto schneller kommt es zur Verklumpung der Proteine, wodurch die Nervenzellen letztlich absterben.

- 2) Vervollständige anhand Infotextes 1 das unten angefügte Fließschema, das die verschiedenen Hypothesen darstellt, inwiefern CAG-Triplet repeats >40 zum Absterben von Nervenzellen in den Basalganglien führen.



3) Stelle Dir vor, Du bist Wissenschaftler in einem großen Pharmaunternehmen und für den Bereich Medikamentenentwicklung zuständig. Entwickle eine Hypothese, wie ein Wirkstoff für ein Medikament beschaffen sein müsste, um entweder die Symptome der Chorea Huntington zu lindern oder aber im besseren Fall das Absterben der Nervenzellen in den Basalganglien zu stoppen oder gar zu verhindern!

- *Mögliche Antworten:*
 - *Linderung der neurologischen Symptome durch Medikamente, die die unwillkürlichen Bewegungen hemmen*
 - *Linderung der psychischen Symptome durch Medikamente, die die Stimmung des Patienten anheben*
 - *Hemmung der Aggregatbildung der mutierten Huntingtin-Proteine*
 - *Gabe von Medikamenten, die die Produktion von BDNF wieder ankurbeln*
 - *Gabe von neuen, gesunden Nervenzellen*

4) Im Infotext 3 werden mögliche Therapieansätze diskutiert. Vervollständige bei Bedarf deine Liste an möglichen Wirkstoffen/Medikamenten aus Aufgabe 3), erläutere kurz die therapeutische Wirkung und bewerte den Einsatz als eventuelles Therapeutikum.

Therapie/ Medikament/ Wirkstoff	Therapeutische Wirkung	Bewertung als Therapeutikum
Beruhigungsmittel	Hemmung unwillkürlicher Bewegungen	Senken Dopamin-Konzentration und vergrößern damit Depressionen
Antidepressiva	Anheben der Stimmung der Patienten	Heben zwar die Stimmung, aber fördern auch die unwillkürlichen, choreatischen Bewegungen
Kongorot	Hemmung der Proteinaggregation oder Aufbrechen bestehender Aggregate	Toxisch, nicht gehirngängig, daher nicht geeignet
Trehalose (Zucker aus Wüstenpflanzen)	Hemmung der Proteinaggregation oder Aufbrechen bestehender Aggregate	Zumindest bei Mäusen wird die Proteinaggregation verhindert und somit der Beginn der Erkrankung hinausgezögern
Fetale Nervenzellen	Transplantation fetaler Nervenzellen, die Wildtyp-Huntingtin produzieren sollen	Anfangs leichte Verbesserung, aber die transplantierten Nervenzellen sterben noch schneller ab als die körpereigenen, daher kein lohnenswerter Therapieansatz
BDNF (Nervenwachstumsfaktor)	Soll die durch mutiertes Huntingtin gesenkte Konzentration des körpereigenen BDNF wieder erhöhen, um Absterben der Nervenzellen zu verhindern	Oral verabreicht wird das Medikament verdaut, in den Blutkreislauf injiziert kann das Medikament nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren, daher nicht geeignet
Wirkstoff, der auf Promotor des BDNF wirkt	Soll Produktion des körpereigenen BDNF ankurbeln, um Absterben der Nervenzellen zu verhindern	Eventuell gleiche Probleme wie bei BDNF??



Arbeitsblatt 4a: Molekulare Ursachen und ihre Auswirkungen (Infotexte)

Infotext 1:

Entnommen aus: Spektrum der Wissenschaft Januar 2004, Das Rätsel der Chorea Huntington, S. S.64-65

Huntington-Forschung in Deutschland

Großfahndung nach Hemmstoffen

In Deutschland arbeiten verschiedene wissenschaftliche Institutionen intensiv daran, die Krankheitsmechanismen aufzuklären und ein Medikament zu entwickeln. Wie nahe sind sie dem Ziel?

Von Erich Wanker und Sigrid Schnögl

Die genetische Ursache für Chorea Huntington liegt in einem stotternden Gen: Das DNA-Motiv CAG, das genetische »Wort« für die Aminosäure Glutamin, wiederholt sich dort selbst bei gesunden Menschen mehrfach. Sind es jedoch mehr als 40-mal, wird der Betroffene unausweichlich erkranken. Demnach steht das Erbleiden im Zusammenhang mit einer überlangen Glutaminserie im zugehörigen Protein – die Frage ist nur wie.

Den ersten Hinweis auf einen möglichen Mechanismus lieferte der Nobelpreisträger Max Perutz. Er postulierte, das Huntingtin getaufte Protein sei durch den überlangen Polyglutamin-Abschnitt in seiner Faltstruktur verändert – und zwar derart, dass die mutierten Eiweißmoleküle untereinander verklumpen können.

Dieser Idee wollten meine Mitarbeiter und ich auf den Grund gehen. Wir stellten Huntingtin-Proteine mit variablen Polyglutamin-Strecken her und untersuchten ihr Verhalten. Tatsächlich: Ab einer Länge von etwa vierzig Glutaminen ballten sich die

Eiweißmoleküle zusammen. Was zunächst im Reagenzglas gelang, konnten wir kurz danach – gemeinsam mit unserer Kollegin Gill Bates in London – an Tieren bestätigen: Mäuse mit einem mutierten menschlichen Huntington-Gen entwickelten im Gehirn unlösliche Aggregate aus faserartigen Proteinstrukturen. Einen weiteren Beleg lieferte Marian DiFiglia in Boston. Sie wies die verdächtigen Aggregate auch bei menschlichen Patienten nach. Ähnliche Verklumpungen, aber aus anderen Proteinen, finden sich übrigens bei einer Reihe von Erkrankungen, darunter Alzheimer und BSE.

Proteinbrocken auf der Spur

Wir waren überzeugt, in den Klumpen eine wesentliche Ursache des Krankheitsgeschehens bei Chorea Huntington identifiziert zu haben. Wie aber entstanden sie? Mit einer eigens entwickelten Methode konnten wir beobachten, dass die Aggregation des mutierten Huntingtins mit winzigen Proteinkeimen beginnt, die sich umso schneller bilden, je länger die Glutaminstrecke ist. Aus den Keimen entstehen dann durch Polymerisation Fasern, die sich wiederum zusammenlagern und andere Proteine dabei einschließen. Letztlich versagen die betroffenen Zellen beim Beseitigen der Brocken und sterben – so unsere These seit 1997.

(...)

Infotext 2:

Entnommen aus: Spektrum der Wissenschaft, Das Rätsel der Chorea Huntington, Januar 2004, S. 60-67

MOLEKULARE MEDIZIN

Das Rätsel der Chorea Huntington

Bereits vor zehn Jahren wurde das Gen für den erblichen Veitstanz dingfest gemacht. Doch erst jetzt beginnt man zu verstehen, wie es zu den verheerenden Schäden im Gehirn kommt.

(...)

Auf welche Weise die [Protein-] Aggregate Nervenzellen schädigen, ist jedoch sehr umstritten. Möglicherweise sind die Proteasomen – eine Art zellulärer Reißwolf für verbrauchte oder potenziell schädliche Proteine – nicht in der Lage, die mutierten, falsch gefalteten Huntingtin-Proteine zu beseitigen, sodass sich diese in den Zellen anhäufen und sie schließlich zum Absterben bringen. (...)

Ferner fanden wir heraus, dass das funktionstüchtige Protein [=Wildtyp-Huntingtin] offenbar den Ablauf molekularer Ereignisse unterbricht, die in das Selbstmordprogramm der Zelle, die Apoptose, münden. Demnach fungiert es – so folgerten wir – als eine Art Lebensretterprotein in Nervenzellen. (...)

(...)

[In diesem Zusammenhang] wandten wir und andere Forscher uns einem Protein mit dem Kürzel BDNF zu (*brain-derived neurotrophic factor*; vom Gehirn stammender neurotropher Faktor). Es handelt sich um einen Wachstumsfaktor, der bekanntermaßen die Entwicklung und das Überleben von Nervenzellen im Streifenkörper fördert.

(...)

Bei der Suche nach einer möglichen Beziehung zwischen Huntingtin und BDNF erhielten wir ein überraschendes Ergebnis: Normales Huntingtin steigerte die Produktion des Wachstumsfaktors in Nervenzellkulturen. Es aktiviert offenbar den so genannten Promotor – den Einschaltregler – des BDNF-Gens, sodass die Zellmaschinerie dieses häufiger abliest und mehr von dem Wachstumsfaktor erzeugt. Anders mutiertes Huntingtin: Es stimuliert den Promotor nicht und die BDNF-Produktion sank.

(...)

Aufgrund dieser Erkenntnisse gehen wir mittlerweile davon aus, dass die Huntington-Krankheit eine sehr komplexe Störung ist, die sich nicht ohne weiteres in unsere früheren Hypothesen einfügt. Die Mutation im Huntingtin-Gen lässt nicht nur toxische Protein-Aggregate entstehen, die direkt Hirnzellen töten können. Sie führt auch zu einer Verarmung des Gehirns an normalem Huntingtin – und damit indirekt zu einer geringeren Produktion des wichtigen Wachstumsfaktors BDNF.

(...)

Arbeitsblatt 4a: Molekulare Ursachen und ihre Auswirkungen (Infotext 3)

Entnommen aus: Spektrum der Wissenschaft, Das Rätsel der Chorea Huntington, Januar 2004, S. 60-67

(...)

Die tieferen Einsichten in die Komplexität der Chorea Huntington liefern uns das Rüstzeug, um letztlich bessere Therapien zu entwickeln. Die derzeit erhältlichen Medikamente mildern lediglich manche der Symptome und haben mitunter starke Nebenwirkungen oder verschlimmern andere Krankheitserscheinungen. So gibt es bestimmte Beruhigungsmittel, die unfreiwillige Bewegungen unterdrücken helfen. Sie senken jedoch die Konzentration des Nervenbotenstoffes Dopamin im Gehirn und verstärken dadurch die depressiven Symptome. Umgekehrt hebt der Einsatz von Antidepressiva zwar die Stimmung der Betroffenen, doch können manche Präparatetypen die Chorea fördern.

(...)

Sollte sich bewahrheiten, dass die Eiweißbrocken die Ursache allen Übels sind, könnte ein Ansatz für die Therapie darin bestehen, das Verklumpen zu unterbinden oder bestehende Aggregate aufzubrechen.

(...)

Zunächst fanden wir in einer chemischen Verbindung namens Kongorot ein Mittel, um das Verklumpen der Polyglutamin-Abschnitte zu hemmen – sowohl bei isoliertem Protein im Reagenzglas als auch in Zellkulturen. (...) Damit war ein wichtiges Angriffsziel für die Behandlung der menschlichen Huntington-Krankheit ermittelt: Zwar ist Kongorot selbst zu toxisch und daher als Medikament ungeeignet, doch zeigte es prinzipiell, dass sich durch gezieltes Hemmen der Aggregation der Schaden im Gehirn begrenzen lässt. (...) Leider ist es kaum praktikabel, die hilfreichen Proteine von außen in die Neuronen im menschlichen Gehirn zu manövrieren, [da sie nicht gehirngängig sind.]

(...)

Neuere Behandlungsstrategien zielen darauf ab, die zerstörten Neuronen durch transplantiertes fetales Nervengewebe zu ersetzen oder neurotrophe Wachstumsfaktoren wie BDNF in das Gehirn einzubringen.

(...)

Behandlungsversuche mit BDNF sind geplant, (...). Allerdings ist es schwierig, die Wachstumsfaktoren in ausreichender Menge und aktiver Form in betroffene Hirnregionen zu schleusen. Oral [=Einnahme durch den Mund] verabreicht werden die Proteine im Magen-Darm-Trakt schlichtweg verdaut und verlieren ihre Wirkung. Injektion oder Infusion in den Blutkreislauf ist ebenfalls keine optimale Lösung, da die Moleküle kaum die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Diese zelluläre Barriere schirmt das Gehirn vor vielen im Blut zirkulierenden Stoffen ab.

(...)

Ein weiteres Angriffsziel für künftige Medikamente gegen Chorea Huntington könnte der Promotor des BDNF-Gens bieten. Die Idee ist, einen Wirkstoff zu finden, der die normale Funktion von Huntingtin – das BDNF-Gen zu aktivieren – übernimmt.

Entnommen aus: Gehirn und Geist, Fremde Nervenzellen leben kürzer, Juli 2009

(...)

Vor zehn Jahren hatten einige Patienten ein Experiment gewagt: Sie ließen sich junge Neuronen verpflanzen, die aus dem Striatum von Embryonen entnommen wurden - jener Hirnregion, die am stärksten bei der Huntington-Krankheit leidet. Zunächst verlief die Therapie, die zuvor nur an Tieren getestet worden war, bei der Mehrzahl der Patienten erfolgreich: Die neuen Zellen fügten sich gut ins Nervensystem ein, auch die körperlichen Symptome verbesserten sich leicht. Langfristig sterben die transplantierten Neuronen jedoch noch schneller ab als die körpereigenen. Zu diesem Ergebnis kamen die kanadischen Wissenschaftler, als sie nun die Gehirne von drei der damaligen Patienten nach deren Tod untersuchten. Die verpflanzten Zellen waren offenbar an den für Huntington typischen Prozessen zu Grunde gegangen. Auch Entzündungsreaktionen im Zuge der Operation hatten ihre Überlebensdauer eingeschränkt. Eine Nerventransplantation ist daher nach Ansicht der Forscher wenig aussichtsreich.

Entnommen aus: Gehirn und Geist, Tödlicher Tanz, November 2005, S.34-38

(...)

Andere Substanzen wiederum sollen das Verklumpen der Huntingtin-Proteine verhindern. »Süße Linderung« verspricht beispielsweise Trehalose: Forscher um Motomasa Tanaka vom japanischen Riken-Institut in Wako konnten im vergangenen Jahr mit dem in Wüstenpflanzen vorkommenden Zucker die Proteinverklumpung hemmen und den Beginn der Krankheit – wiederum bei Mäusen – hinauszögern.



Arbeitsblatt Nr.5: Internetrecherche zur gesetzlichen Lage der Gendiagnostik

Das Beispiel von Martin und seiner Familie (siehe GuG November 2005, S.34+35) zeigt deutlich die schwierige Situation jedes Einzelnen, der sich mit der Durchführung eines Gentests für Chorea Huntington konfrontiert.

Doch wie sieht die gesetzliche Situation im Umgang von Gentests bei erblich bedingten, schweren Erkrankungen wie Chorea Huntington aus?

Aufgaben:

1) Erarbeite anhand folgender Internetseiten die rechtliche und gesetzliche Lage zum Umgang mit Gentests (insbesondere in Bezug auf Chorea Huntington)!

Artikel von April 2000

<http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-16215703.html>

Artikel von April 2004

http://www.rp-online.de/politik/deutschland/Arbeitgeber-duerfen-keinen-Gentest-verlangen_aid_699273.html

Beantworte dazu folgende Fragen:

- a) Erläutere die Problematik von Versicherungen bei der Antragsstellung einer „Last-minute-Lebensversicherung“!
- b) Prüfe, ob Versicherungen von Antragsstellern Gentests verlangen dürfen, um das Risiko besser einschätzen zu können!
- c) Prüfe, ob Arbeitgeber Gentests verlangen dürfen, um die Einstellung eines Bewerbers besser einschätzen zu können!
- d) Prüfe, ob Mütter ihr noch ungeborenes Kind im Mutterleib einem Gentest unterziehen dürfen?
- e) Gib an, wer Gentests generell durchführen darf und unter welchen Bedingungen diese Gentests durchgeführt werden dürfen!

2) Lies dir folgendes Fallbeispiel durch und diskutiere in Partnerarbeit, wie das Verwaltungsgericht im September 2004 in diesem Fall wohl entschieden hat:

Entnommen aus: <http://www.biotechnologie-debatte.de/index.php?id=98>

In Hessen wollte 2003 eine junge Lehrerin verbeamtet werden. Im Personalfragebogen wurde auch nach Erbkrankheiten in der Familie gefragt. Sie gab an, dass ihr Vater Chorea Huntington Patient sei. (...) Chorea Huntington ist ein dominantes Erbleiden, die Lehrerin wird deshalb mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent selbst erkranken. Das Schulamt lehnte eine Verbeamtung ab, schließlich ist nach § 5 des Hessischen Beamten gesetzes eine gesundheitliche Eignung Voraussetzung der Verbeamtung. Zwar sei die Bewerberin derzeit gesund, es bestehe aber eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer vorzeitigen Dienstunfähigkeit kommen werde. Wenn die Frau mit einem Gentest belegen könne, dass sie das Huntington-Gen nicht selbst trägt, stünde einer Verbeamtung nichts im Wege.

Wie die überwiegende Mehrheit der Kinder von Huntington Patienten wollte die Frau aber keinen Gentest machen. Die Ungewissheit war ihr lieber, als die mögliche Auskunft, dasselbe Schicksal wie ihr Vater durchleben zu müssen. Die Lehrerin klagte gegen die Entscheidung der Behörde ...

Arbeitsblatt Nr.5: Internetrecherche zur gesetzlichen Lage der Gendiagnostik (Lösungen)

Das Beispiel von Martin und seiner Familie (siehe GuG November 2005, S.34+35) zeigt deutlich die schwierige Situation jedes Einzelnen, der sich mit der Durchführung eines Gentests für Chorea Huntington konfrontiert.

Doch wie sieht die gesetzliche Situation im Umgang von Gentests bei erblich bedingten, schweren Erkrankungen wie Chorea Huntington aus?

Aufgaben:

1) Erarbeite anhand folgender Internetseiten die rechtliche und gesetzliche Lage zum Umgang mit Gentests (insbesondere in Bezug auf Chorea Huntington)!

Artikel von April 2000

<http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-16215703.html>

Artikel von April 2004

http://www.rp-online.de/politik/deutschland/Arbeitgeber-duerfen-keinen-Gentest-verlangen_aid_699273.html

Beantworte folgende Fragen:

a) Erläutere die Problematik von Versicherungen bei der Antragsstellung einer „Last-minute-Lebensversicherung“!

- *Problematik Last-minute-Lebensversicherung: Todgeweihter schließt schnell noch LV ab*
- *Daher prüfen Versicherungsunternehmen auch den aktuellen Gesundheitszustand des Antragsstellers, um sich abzusichern – allgemein akzeptiert*

b) Prüfe, ob Versicherungen von Antragsstellern Gentests verlangen dürfen, um das Risiko besser einschätzen zu können!

- *Versicherungen dürfen keine Gentests verlangen*
- *Allerdings dürfen Versicherung bereits durchgeführte Gentests einfordern, wenn es um eine höhere Versicherungssumme geht*

c) Prüfe, ob Arbeitgeber Gentests verlangen dürfen, um die Einstellung eines Bewerbers besser einschätzen zu können!

- *Arbeitgeber dürfen keine Gentests verlangen*

d) Prüfe, ob Mütter ihr noch ungeborenes Kind im Mutterleib einem Gentest unterziehen dürfen?

- *Vorgeburtliche Untersuchungen auf Krankheiten wie Chorea Huntington sind verboten*

e) Gib an, wer Gentests generell durchführen darf und unter welchen Bedingungen diese Gentests durchgeführt werden dürfen!

- *Gentests dürfen nur von qualifizierten Ärzten nur nach vorheriger, gründlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten vorgenommen werden*

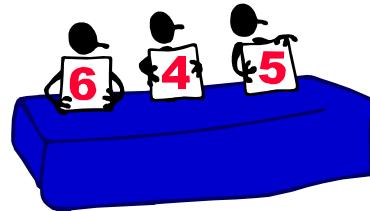
2) Lies dir folgendes Fallbeispiel durch und diskutiere in Partnerarbeit, wie das Verwaltungsgericht im September 2004 in diesem Fall wohl entschieden hat:

Entnommen aus: <http://www.biotechnologie-debatte.de/index.php?id=98>

In Hessen wollte 2003 eine junge Lehrerin verbeamtet werden. Im Personalfragebogen wurde auch nach Erbkrankheiten in der Familie gefragt. Sie gab an, dass ihr Vater Chorea Huntington Patient sei.

(...) Chorea Huntington ist ein dominantes Erbleiden, die Lehrerin wird deshalb mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent selbst erkranken. Das Schulamt lehnte eine Verbeamung ab, schließlich ist nach § 5 des Hessischen Beamten gesetzes eine gesundheitliche Eignung Voraussetzung der Verbeamung. Zwar sei die Bewerberin derzeit gesund, es bestehe aber eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer vorzeitigen Dienstunfähigkeit kommen werde. Wenn die Frau mit einem Gentest belegen könne, dass sie das Huntington-Gen nicht selbst trägt, stünde einer Verbeamung nichts im Wege. Wie die überwiegende Mehrheit der Kinder von Huntington Patienten wollte die Frau aber keinen Gentest machen. Die Ungewissheit war ihr lieber, als die mögliche Auskunft, dasselbe Schicksal wie ihr Vater durchleben zu müssen. Die Lehrerin klagte gegen die Entscheidung der Behörde ...

Sie bekam im September 2004 vor dem Verwaltungsgericht Darmstadt Recht und musste als Beamtin auf Probe eingestellt werden. Das Gericht betonte, dass der Staat kein Recht habe, einen Gentest zu verlangen. Ohne Test aber sei es nicht überwiegend wahrscheinlich, dass sie tatsächlich vorzeitig dienstunfähig würde.



Arbeitsblatt Nr.6: Dilemmadiskussion

Aufgaben:

Fallbeispiel verändert nach:

<http://www.br-online.de/bayerisches-fernsehen/gesundheit/gute-gene-schlechte-gene-DID1271961143062/gentest-gene-gendiagnostik-ID1271963147625.xml>

Die eineiigen Zwillinge Steffi und Kathi sind 20 Jahre alt. Beide wollen studieren, Steffi interessiert sich für Medizin, Kathi für Journalismus. Auch wollen beide sehr gerne mal selbst eine Familie aufbauen, Steffi hat bereits seit 2 Jahren einen festen Freund.

Vor einem Jahr jedoch begann ihre Mutter Waltraud sich immer seltsamer zu benehmen, sie entwickelte eine zunehmende motorische und psychische Unruhe. Nach unzähligen Arztbesuchen wurde schließlich ein Gentest für Chorea Huntington durchgeführt. Dann kam die schreckliche Gewissheit: Mutter Waltraud ist an Chorea Huntington erkrankt. Die Diagnose der Mutter war ein furchtbarer Schlag, denn mit einem Mal war ganz klar: Die ganze Familie ist dem Schicksal Chorea Huntington verhaftet. Beide Töchter kümmern sich intensiv um ihre Mutter, deren körperlicher und geistiger Verfall jedoch schnell voranzuschreiten scheint.

Die Chance der Töchter, das krankhafte Gen nicht zu haben, lag bei 50%. Ein Gentest könnte Klarheit bringen.

1) Erste Abstimmung:

Überlege, wie du dich an Stelle von Steffi und Kathi entscheiden würdest: Würdest du einen Gentest durchführen lassen wollen? Kreuze an!

Sicher nicht	Eher nicht	Eher ja	Sicher ja
NEIN		JA	

Trage hier ein, wie viele deiner Mitschüler/innen insgesamt für Ja oder Nein gestimmt haben:
Ergebnis der ersten Abstimmung (Anzahl der jeweiligen Stimmen):

NEIN	JA

2) Gruppenbildung und Auflistung der Argumente:

Bildet nun zwei Gruppen, wobei sich die jeweiligen Schüler/innen zusammenfinden sollen, die gleich abgestimmt haben. Innerhalb von jeder Gruppe sollten sich nun Arbeitsgruppen von 3-4 Schüler/innen bilden, die die jeweiligen Argumente für ihre oben getroffene Entscheidung auflisten sollen!

3) Rollenspiel:

Wählt dann aus jeder Arbeitsgruppe einen Vertreter aus. Nun soll je ein Vertreter der Nein und ein Vertreter der Ja-Gruppe als Steffi und Kathi ein Rollenspiel durchführen (mit Hilfe der Argumente, die in Aufgabe 2) innerhalb der Arbeitsgruppen aufgelistet wurden) :

Steffi und Kathi setzen sich zusammen an einen Tisch und diskutieren darüber, ob sie einen Gentest durchführen lassen möchten. Da sie eineiige Zwillinge sind, würde das Ergebnis des Gentests direkt für beide gelten. Daher haben sie sich dazu entschlossen, die Entscheidung gemeinsam zu treffen. Kommt also am Ende eurer Diskussion zu einer gemeinsamen Entscheidung!

4) Zweite Abstimmung:

Überlege nach Abwägung aller genannten Argumente noch einmal, wie du dich an Stelle von Steffi und Kathi entscheiden würdest: Würdest du einen Gentest durchführen lassen wollen? Kreuze an!

Sicher nicht	Eher nicht	Eher ja	Sicher ja
--------------	------------	---------	-----------

NEIN

JA

Trage hier ein, wie viele deiner Mitschüler/innen insgesamt für Ja oder Nein gestimmt haben:
Ergebnis der zweiten Abstimmung (Anzahl der jeweiligen Stimmen):

NEIN

JA

--	--

5) Falls du in deiner zweiten Abstimmung das Kreuz an einer anderen Stelle gesetzt haben solltest als bei deiner ersten Abstimmung, nenne die Argumente, die dich bewogen haben anders zu entscheiden, und liste sie auf!