

Wissen

Der Bändiger von schweren Hirnleiden

Treffen mit Der Biochemiker und Neurowissenschaftler Don Cleveland hat die Grundlagen für völlig neue Therapien von neurodegenerativen Erkrankungen gelegt. Dafür erhielt er gleich zwei hoch dotierte, private Forschungspreise.

Nik Walter

«Die Methode liefert keinen Fortschritt und wird nie die Basis bilden für eine Therapie.» Mit diesen Worten lehnte das renommierte Fachjournal «Nature Medicine» im Jahr 2005 ein Manuskript von Don Cleveland ab. In dem Papier beschrieb der Professor für Medizin und Neurowissenschaften an der University of California in San Diego eine neue Methode zur Behandlung der degenerativen Nervenkrankheit Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) – jener Krankheit, an welcher der weltberühmte Physiker Stephen Hawking bis zu seinem Tod litt. Cleveland und sein Team konnten damals in Experimenten mit Mäusen zeigen, dass ein sogenanntes Designer-DNA-Medikament den Verlauf der Krankheit deutlich verlangsamt.

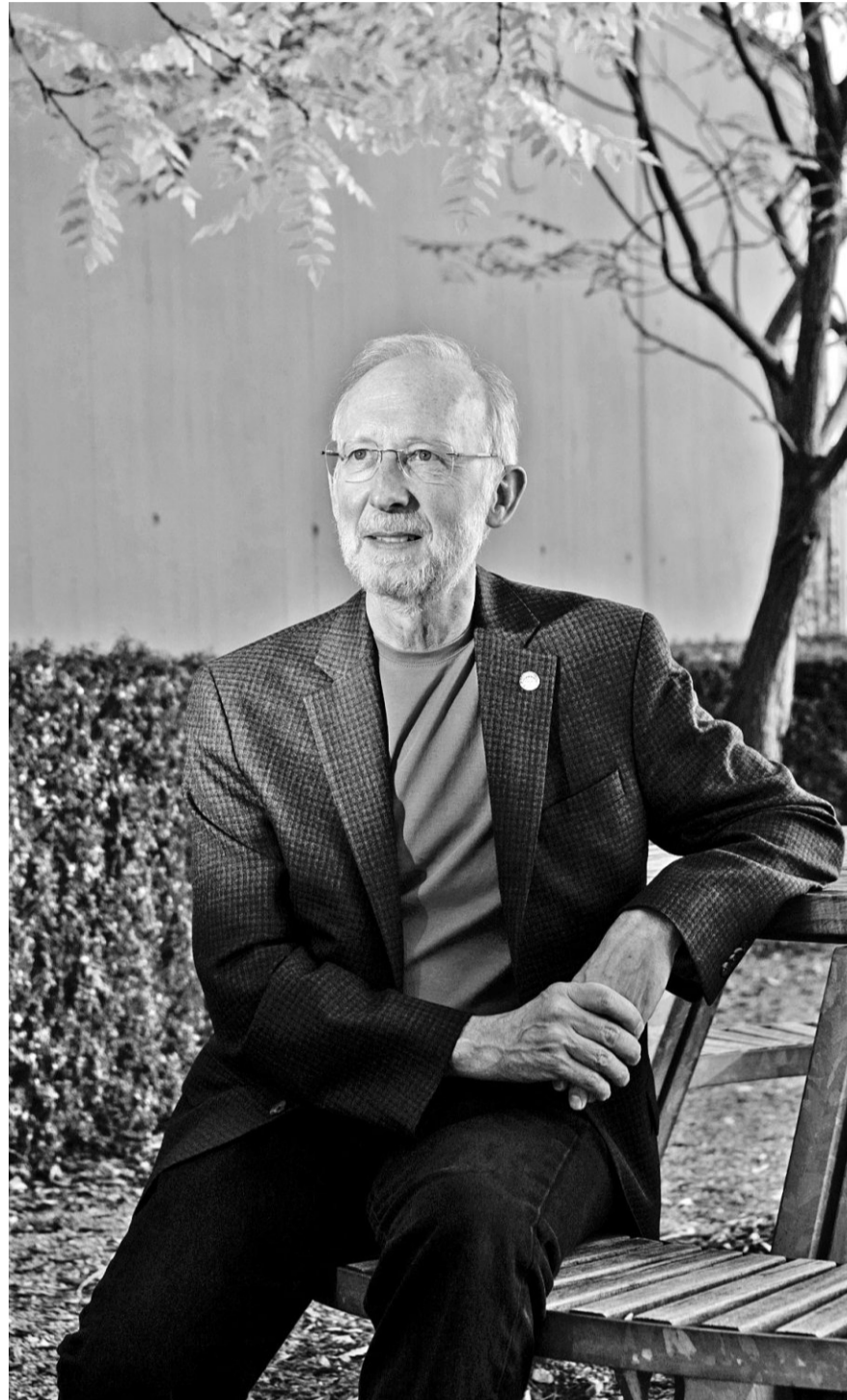
Heute, 13 Jahre später, ist die von Don Cleveland entwickelte neuartige Therapie auf der Schwelle zur Anwendung bei den Patienten. Bereits laufen diverse klinische Versuche mit den Designer-DNA-Medikamenten. Und dies nicht nur bei einer erblichen Form von ALS, sondern auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Erbkrankheit Morbus Huntington, Alzheimer oder der Frontotemporalen Demenz.

Das Prinzip ist dabei immer das gleiche: Die Designer-DNA-Medikamente, sogenannte Antisense Oligonukleotide (ASO), sorgen dafür, dass die Produktion eines krank machenden Eiweisses gedrosselt wird. Bei Alzheimer oder der Frontotemporalen Demenz ist dies zum Beispiel das Protein «tau», das sich in den Nervenzellen zu Bündeln aggregieren und so zum Absterben der Zelle führen kann.

DNA-Medikament gegen Form von Muskelschwund ist auf dem Markt

Bei einer anderen Nervenkrankung, der Spinalen Muskelatrophie (SMA), ist die neue DNA-Medizin schon bei den Patienten angekommen. Bei dieser Erbkrankheit funktionieren die sogenannten Motoneuronen nicht richtig, das sind jene Nervenzellen, die vom Rückenmark die Muskeln ansteuern. Der Grund dafür ist ein fehlerhaftes Eiweiss. In der Folge degenerieren die Muskeln im ganzen Körper mangels Stimulation durch die Motoneuronen.

Babys, die mit der schwersten Form von SMA geboren werden, können weder sitzen, den Kopf halten noch sich drehen, sie haben auch Mühe zu atmen und zu schlucken; in der Regel überleben sie den zweiten Geburtstag nicht. Letztes Jahr nun wurde ein erstes Medikament gegen die tödliche Erbkrankheit zugelassen. Die Arznei Spinraza



Don Cleveland: «Ich wollte schon immer Wissenschaftler werden.» Foto: Reto Oeschger

(Hersteller Biogen), die auf dem von Cleveland entwickelten Prinzip beruht, verlangsamt den Muskelabbau zum Teil massiv, einige der damit behandelten Kinder entwickelten sich fast normal.

Ob die Erfolge mit den neuen DNA-Arzneien bei ALS, Alzheimer und den anderen neurodegenerativen Erkrankungen auch so durchschlagend sein werden, wird sich erst in ein paar Jahren weisen. Anlass zur Hoffnung geben sie allemal. Zum Beispiel bei Huntington. Ein erster klinischer Versuch verlief

derart vielversprechend, dass das Basler Pharmaunternehmen Roche im April der kalifornischen Biotechfirma Ionis die Entwicklungs- und Vermarktungsrechte für die Therapie abkaufte. Ende 2018 oder Anfang 2019 plant Roche die Lancierung eines grösseren klinischen Versuchs. «Wir wissen, dass das Medikament sicher ist», sagt Cleveland, «und ich bin guter Hoffnung, dass es den Patienten einen Nutzen bringt.»

Clevalands Hartnäckigkeit scheint sich nun auszuzahlen. Vor wenigen Jah-



ALS, die Krankheit, an der Stephen Hawking litt, könnte bald therapierbar werden. Foto: Getty

ren sei er mit der Idee noch belächelt worden, überaktive oder falsch aktive Gene mit DNA Schnipseln lahmzulegen und so die Eiweissproduktion zu drosseln, erzählt er bei unserem Treffen im Vorfeld der Verleihung des «Distinguished Scientist Award» der privaten Schweizer Nomis-Stiftung Anfang Oktober. In den Zellbiologie-Lehrbüchern sei schliesslich gestanden, das funktioniere nicht. «Es scheint aber, dass die Nervenzellen die Lehrbücher nicht gelesen haben», fügt er mit einem Schmunzeln an und erzählt gleich noch die anfangs erwähnte Anekdote mit der Ablehnung seines Manuskripts durch «Nature Medicine».

In seiner Doktorarbeit isoliert er das Protein «tau»

Cleveland hat derzeit gut lachen, denn er und sein Team am Ludwig Institute for Cancer Research in San Diego haben mit der Designer-DNA-Therapie eine Methode entwickelt, mit der man künftig möglicherweise noch etliche andere Krankheiten therapieren kann – auf der Liste steht auch das Glioblastom, ein bis heute unheilbarer Hirntumor. Für diesen Durchbruch erhielt Cleveland letztes Jahr den mit drei Millionen US-Dollar dotierten «Breakthrough Prize». Und nun eben den Preis der Nomis-Stiftung. An der Award-Zeremonie wurde Cleveland entsprechend gelobt. «Du wirst der erste Wissenschaftler sein, der Therapien gegen die zerstörerischen neurodegenerativen Erkrankungen in die Klinik bringen wird», sagte der Alzheimer-Forscher Christian Haass von der Universität München in der Laudatio.

Die Forschung war für Don Cleveland von jeher mehr als ein Beruf. «Ich wollte schon immer Wissenschaftler werden», sagt er, «an etwas anderes kann ich mich nicht erinnern.» Cleveland wuchs mit zwei Geschwistern im US-

Bundesstaat New Mexico auf, unweit der mexikanischen Grenze. Sein Vater unterrichtete an einem lokalen College Physik, eine seiner Schwestern tut heute das Gleiche im Fach Chemie. Cleveland studierte zuerst Physik, wechselte dann aber während der Doktorarbeit in Princeton in die Biochemie. Während dieser Zeit gelingt ihm der erste Durchbruch: Er isoliert und beschreibt 1977 das Protein «tau», jenes Eiweiss also, das bei Alzheimer, aber auch bei der Boxer- und Footballer-Krankheit «Chronisch Traumatische Enzephalopathie» (CTE) Knäuel bildet und die Nervenzellen von innen zerstört.

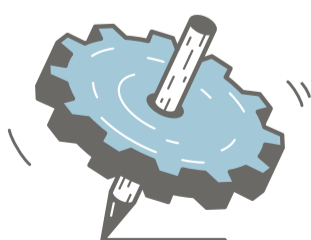
Damit war seine Karriere so richtig lanciert. Und es ging in ähnlichem Tempo weiter. Er war denn auch der Erste, der die Gene für so bekannte Eiweisse wie Keratin (Haare), Aktin (Muskeln) oder Tubulin (Zellskelett) isolierte und beschrieb. Später gelang es ihm, den komplizierten Mechanismus der Zellteilung auszuleuchten, ein grundlegender Prozess der Biologie. Und dann eben die Entwicklung der Designer-DNA-Medikamente gegen eine Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen.

Die neueste Idee des 68-Jährigen geht derweil schon weiter: Cleveland will im Hirn neue Nervenzellen nachwachsen lassen. Denn bei Demenzerkrankungen wie Alzheimer, bei Parkinson oder auch bei CTE sterben unzählige Nervenzellen ab. Dafür hat es in der Regel noch genügend Stützzenen, sogenannte Astrozyten, die im Gegensatz zu den Nervenzellen auch wieder leicht nachwachsen. Seinem Team ist es nun gelungen, mithilfe eines DNA-Medikaments Astrozyten dazu zu bringen, sich in Nervenzellen zu verwandeln. Und die hätten sich dann bei Mäusen sogar richtig vernetzt, sagt Cleveland. «Das habe ich so nie erwartet.» Vermutlich steht das auch anders in den Lehrbüchern.

Drehmoment

Kanalisation als Geheimwaffe gegen die Zersiedlung

Weltausstellungen, wie sie am Ende des 19. Jahrhunderts Mode waren, zeigten technische Revolutionen, die umwälzender waren als vieles, was heute als revolutionär verkauft wird. 1867 in Paris hatten etwa Lifte Premiere, dank denen der Bau von Hochhäusern möglich wurde. Der revolutionäre Werkstoff Aluminium und ein Modell des Suezkanals wurden gezeigt. Die Schweiz war mit den neuesten Erkenntnissen über die Pfahlbauer vertreten. Von den Bauwerken ist vor allem der Eiffelturm von 1889 bekannt. Ein weniger sichtbares, aber sehr viel wichtigeres Projekt war 1867 die Kanalisation. Selbst Regierungsdelegationen aus aller Welt standen Schlange für einen Besuch in den neuen Abwasserkanälen. Ein kleiner



elektrischer Zug beförderte Besucherinnen und Besucher über dem gurgelnden Dreckstrom durch die Unterwelt, lange bevor 1890 als erste der Welt die Londoner U-Bahn den Betrieb aufnahm.

Die Bedeutung der Kanalisation für die Städte und ihre Bewohner kann nicht hoch genug eingeschätzt wer-

den. Die Abwasserentsorgung hat mehr für die Verlängerung der Lebenserwartung geleistet als die Medizin. Als die Industrialisierung Millionen in die Grossstädte zog, war das aus dem Mittelalter stammende System der Abwassergräben komplett überlastet. In Zürich verdreifachte sich die Einwohnerzahl der Innenstadt im 19. Jahrhundert. Dass mehr Abwasser anfiel, hatte auch mit dem Ausbau der Wasserversorgung und verbesserter Hygiene zu tun. Wenn die Wasserleitung bis ins Haus kam, wurden die WC-Spülung und das Vollbad möglich.

Kanalisationen haben überraschende Nebenfunktionen. In der Schweiz drohte nach dem Zweiten Weltkrieg die Bautätigkeit ausserhalb der Sied-

lungen zu überborden. Der Bundesrat erliess dringliche Massnahmen auf dem Gebiet der Raumplanung. Die schnell geschaffene juristische Geheimwaffe gegen die Zersiedlung waren die Kanalisationen: Ohne Kanalisationsanschluss kein Neubau, war die Devise. In Agglomerationen wie Chicago und Tokio, die bei Starkregen überschwemmungsgefährdet sind, hat die Kanalisation heute eine immer wichtigere Pufferfunktion. Kilometerlange Stollen mit Durchmessern von bis zu zehn Metern leiten das Wasser in gigantische unterirdische oder oberirdische Auffangbecken. Auch die Digitalisierung wirkt sich aus. Damit in einer smarten City die Breitband-Glasfaserkabel schneller verlegt werden können, nutzt man das

fein verzweigte Netz der Kanalisation. In engen Röhren erledigen Kanalroboter die Montage. Nach einer Regelung der Europäischen Union, mit der die Breitbandtechnik gefördert werden soll, müssen Kanaleigentümer eine solche Zweitnutzung zulassen.

Kanalisationen haben auch heute noch ihren Reiz. Die Stadt Wien bietet etwa Touren zu den Schauplätzen des Spielfilms «Der dritte Mann» an, in Chicago und Tokio gibt es Führungen, ebenso in Zürich. In Paris hingegen ist das Kanalisationsbähnchen zum Leidwesen der Fans ebenso verschwunden wie die Bootsfahrten in den Abwasserkanälen.

Walter Jäggi