



Wir.  
Schaffen.  
Zuversicht.



# NACHGEFRAGT

## Prof. Dr. B. Horsthemke

gehört zu den führenden Angelman-Experten in Deutschland. Seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen werden international geschätzt. Die genetischen Untersuchungen von Prof. Dr. Horsthemke bilden u. a. die Grundlage für die ASO-Therapie. 2007 wurde er mit dem Dr. Claudia Benton Award der Angelman-Syndrome-Foundation (USA) ausgezeichnet. 2016 erhielt er die Ehrenmedaille der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GFH). Wir dürfen uns glücklich schätzen, denn seit 2020 ergänzt Prof. Dr. Horsthemke unseren Verein als medizinischer Beirat.

### Wann sind Sie zum ersten Mal mit dem Angelman-Syndrom in Berührung gekommen?

Ich hatte 1986 ein Forschungsprojekt zur Genetik des Prader-Willi-Syndroms (PWS) begonnen. Als 1989 bekannt wurde, dass auch der Genort für das Angelman-Syndrom (AS) auf Chromosom 15 im Bereich q11q13 liegt, habe ich das Forschungsprojekt auf das Angelman-Syndrom ausgeweitet. Ich war dann 1993 auch bei der Gründungsversammlung des Angelman-Vereins dabei.

### Was macht das Angelman-Syndrom aus wissenschaftlicher Sicht für Sie interessant?

Bei PWS und AS sind Gene involviert, die dem genomischen Imprinting (elterliche Prägung) unterliegen. Von den 20.000 menschlichen Genen sind nur 100 geprägt. Die PWS-Gene sind nur auf dem väterlichen Chromosom 15 aktiv, das AS-Gen im Gehirn nur auf dem mütterlichen Chromosom 15. Diese Art der Genregulation, bei der DNA-Methylierung eine Rolle spielt, hat mich fasziniert. Meine Arbeitsgruppe hat mit dem Methylierungstest nicht nur die genetische Diagnostik von PWS und AS revolutioniert, sondern auch die lange RNA identifiziert, die das *UBE3A*-Gen auf dem väterlichen Chromosom 15 stilllegt und die jetzt das Ziel der ASO-Therapie ist. Mit dem ASO wird diese lange RNA gestoppt, so dass die väterliche Kopie des *UBE3A*-Gens aktiv werden und die fehlende oder defekte mütterliche Kopie ersetzen kann.

### Wie schätzen Sie die Zukunft der medikamentösen Behandlung des Angelman-Syndroms ein?

Leider ist eine kausale Therapie nicht so einfach, und ich glaube nicht, dass es auf absehbare Zeit eine vollständige Heilung geben wird. Ich bin aber zuversichtlich, dass einige Symptome in Zukunft gelindert werden können, aber nur, wenn man dafür sehr früh mit der Therapie anfängt. Diese Therapie wird wahrscheinlich lebenslang durchgeführt werden müssen.

### Was erwarten Sie von den klinischen Studien zur ASO-Therapie? Inwiefern können Angelman-Patienten von einer ASO-Therapie profitieren?

In den für 2020 geplanten ASO-Studien geht es um die Verträglichkeit und die möglichen Nebenwirkungen der ASOs, um die Findung der richtigen Dosis und um die Überprüfung, ob die gewählten klinischen Endpunkte sinnvoll sind. In diesen Studien werden nur sehr wenige Patienten eingeschlossen werden. Erst wenn sich die ASOs als verträglich erwiesen haben, wird in weiteren Studien an etwas mehr Patienten überprüft werden, ob und welche Symptome sich unter der Therapie verbessern.

**"Meine Mission ist es, Grundlagenforschung und klinische Anwendung zu verbinden."**

Prof. Dr. B. Horsthemke  
Institut für Humangenetik  
Uniklinik Essen

### Welche Erfahrungen haben Sie und ihr Team mit ASO-Therapien im Hinblick auf andere Erkrankungen?

Bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) sind ASOs eine Erfolgsgeschichte. Hier führt die Behandlung eindeutig zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes. Die Erfolge waren schon in der ersten Studie so überzeugend, so dass diese abgebrochen wurde, um mehr Patienten behandeln zu können.

### Welche Rolle spielt Deutschland ihrer Meinung nach bei der Entwicklung und Erforschung von AS-Medikamenten?

Hier spielt Deutschland leider keine direkte Rolle. Deutschland ist aber ein guter Studienstandort für klinische Studien. Außerdem sind unsere Krankenkassen - eher als die Gesundheitssysteme in anderen Ländern - bereit, auch sehr teure Therapien zu übernehmen.

### Wie schätzen Sie die Entwicklungsmöglichkeiten von „ausgewachsenen Angelman-Gehirnen" ein?

Das ist schwer zu sagen. Obwohl auch ältere Gehirne noch eine gewisse Plastizität haben, bin ich da skeptisch. Versuche an Mäusen zeigen, dass man die besten Effekte erzielt, wenn man das *UBE3A*-Gen so früh wie möglich anschaltet, am besten schon vor der Geburt.

### Gibt es (Vergleichs-) Studien, in denen belegt wird, dass ein unbeutztes Hirnareal nach kausaler Therapie reaktiviert wurde?

Es gibt bislang keine kausale Therapie bei anderen genetischen Gehirnerkrankungen. Es ist aber bekannt, dass nach Verletzungen (Unfall, Schlaganfall) andere Gehirnregionen einspringen können. Hierbei handelt es sich aber um regional begrenzte Verletzungen; das kann man mit dem Angelman-Syndrom nicht vergleichen. Beim Angelman-Syndrom sind alle Gehirnzellen eines bestimmten Typs betroffen; da können keine anderen Zellen einspringen, sondern die betroffenen Zellen müssen "repariert" werden.

### Sie erweitern unsere Vereins-Kompetenz als medizinischer Beirat. Ohne zu Zögern haben Sie zugesagt, warum?

Bei seltenen Erkrankungen gibt es zwischen Eltern und Patienten einerseits und Forschern andererseits ein beiderseitiges Geben und Nehmen. Die Eltern und Patienten profitieren von unserer Expertise, und wir profitieren von ihren Erfahrungen und Proben für unsere Untersuchungen. Da unsere Forschung von der Gesellschaft finanziert wird, halte ich es für moralisch geboten, dass wir Forscher auch etwas an die Gesellschaft zurückgeben. Eine Möglichkeit ist die Mitarbeit in Selbsthilfe-Organisationen.

### Interessenkonflikte:

Prof. Dr. B. Horsthemke ist Berater von Ionis Pharmaceuticals, hat Zuwendungen für Konferenzen von Ionis Pharmaceuticals und Pfizer erhalten und hat zusammen mit ROCHE zwei Patente angemeldet.