



Nachricht an alle Mitglieder der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.

Wir hatten in den letzten Monaten, sowie auf unserem Jahrestreffen in Braunlage, über unser Projekt zum „Genhochdurchsatzsequenzierer“ berichtet. Nun haben wir zu diesem Projekt den Abschlussbericht erhalten. Es ist sehr erfreulich und ermutigend, dass die Zielsetzung, die für Sie, als HSP-Erkrankte, mit diesem Projekt verbunden wurde, erreicht ist. Wir glauben, dass viele Vereinsmitglieder nun Wege zu einer sicheren Diagnose bekommen werden. Auch, oder ganz besonders, junge Familien werden mit den Projektergebnissen eine bessere Entscheidungsgrundlage in ihrer Familienplanung erhalten. Wegen dieser positiven Resultate sind im Folgenden nochmals die angestrebten Ziele, die Ergebnisse und Auszüge aus dem uns zugesandten Abschlußbericht dargestellt.

Zielsetzung:

Bisher kann die Genmutation, die zu unserer Krankheit führt, bei nur etwa einem Drittel der HSP-Patienten nachgewiesen werden. Diese Situation ist sowohl für die Patienten, wie auch für die Forscher unbefriedigend. Die Gründe dafür sind vielschichtig:

- Die HSP gehört zu den Erkrankungen, bei denen nicht nur ein einzelnes Gen im Mutationsfall die Krankheit auslöst. Heute sind bereits 48 solcher Gene bekannt, von denen sich aktuell 20 nachweisen lassen.
- Die Kosten für die entsprechenden Genanalysen sind noch sehr hoch (bis zu mehreren Tausend Euro je Gen), so dass die Krankenkassen bisher nur drei solcher Analysen bezahlen. Es ist zum Verständnis notwendig zu wissen, dass jedes Gen eine gesonderte Analyse erfordert.
- Da heute nur etwa 30% von uns einen genetischen Nachweis haben, sind die HSP-Diagnosen bei der Mehrzahl der Patienten keine Nachweisdiagnosen sondern sind Ausschlussdiagnosen.
- Wegen der geringen Zahl der nachgewiesenen Mutationen sind die forschenden Ärzte nur begrenzt in der Lage, gute Aussagen zur Verteilung auf die krankheitsauslösenden Genmutationen zu machen. Das wäre aber erforderlich, um die Schwerpunkte in der HSP-Forschung gut setzen zu können.

Gemeinsam mit den Forschern an der Universität zu Tübingen, waren wir zum Schluss gekommen, dass der Einsatz eines hochmodernen Hochdurchsatzsequenzierers die zuvor beschriebenen Nachteile entscheidend verringern kann. Der Vorstand und die Beiratsmitglieder unseres Vereins hatten daher entschieden, die Erweiterung eines solchen Gerätes, das ursprünglich nur für die populären Genkrankheiten vorgesehen war, mit einem Betrag von 30.000 Euro zu finanzieren. Der nun vorliegende Abschlussbericht zeigt auf, dass die gesetzten Ziele erreicht wurden.

Ergebnisse:

Durch die Arbeiten des Forscherteams an der Universität zu Tübingen ist es gelungen, die Sequenzen der derzeit nachweisbaren HSP-Gene in den Hochdurchsatzsequenzierer zu übernehmen. Nach dem Abschluss dieser sehr aufwändigen Arbeiten wurde ein erster Test „gefahren“, der mit seinen positiven Ergebnissen belegt, dass die Zielsetzung erfolgreich umgesetzt wurde. Es ist nun möglich, in recht

kurzer Zeit und mit vergleichsweise geringen Kosten, für jeden HSP-Patienten alle im Moment nachweisbaren HSP-Gene diagnostizieren zu lassen.

Nun ist noch mit den Krankenkassen die Übernahme der Kosten zu dem neuen Gendiagnostikverfahren zu klären. Da aber die Kosten für die Diagnose aller momentan nachweisbaren Gene mit dem neuen Verfahren niedriger sind als die bisher bezahlten drei Genanalysen, sollten sich hier keine Probleme ergeben.

Dennoch wird sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Diagnose nicht auf 100% erhöhen. Zum einen werden ja immer neue Gene gefunden. Solche Gene können zwangsläufig noch nicht im neuen Verfahren umgesetzt sein. Zum anderen lassen sich bei den bekannten 48 Genen bisher nur in 20 Genen Mutationen nachweisen. Sobald sich die Menge der nachweisbaren Gene erhöht, kann der HSP-Hochdurchsatzsequenzierer entsprechend erweitert werden. Mit dem neuen Verfahren wird sich die Menge der erfolgreichen Analysen entscheidend erhöhen. So soll bei vielen unserer Mitglieder die quälende Diagnoseunsicherheit beseitigt werden.

Schlussbetrachtung:

Mit der Finanzierung dieses neuen Verfahrens werden sich sowohl für die HSP-Patienten, wie auch für die Forscher neue Wege auftun. Wir hoffen und glauben, dass sich dadurch eine noch bessere Verzahnung zwischen den HSP-Forschern und den HSP-Patienten ergeben wird.

Um Missverständnissen vorzubeugen sei hier sehr klar dargestellt, dass allein mit den Ergebnissen dieses Projekts kein HSP'ler wieder besser laufen wird. Das kann vielleicht ein Ergebnis von Folgeprojekten werden. Die neuen Ergebnisse werden auch dazu beitragen, dass unsere Forscher eine bessere Datenbasis erhalten, um so sehr gezielt für uns tätig werden zu können. Die Arbeiten an der HSP sind ja erst in den letzten Jahren forciert worden. Jeder von uns, der auch bei Forschungsprojekten mitmacht, legt hier im Moment Grundsteine, auf denen eine gesunde Zukunft aufgebaut werden kann. So bilden wir alle eine Basis, auf der unsere HSP in einigen Jahren hoffentlich besiegt sein wird.

Wir gehen davon aus, dass das neue Diagnoseverfahren nach der angesprochenen Klärung mit den Kassen –vielleicht bereits im Jahr 2011– zum Einsatz kommen wird. Es freut uns sehr, wenn möglichst viele Vereinsmitglieder einen persönlichen Nutzen aus den neuen Möglichkeiten ziehen werden. Ein besonderes Dankeschön gilt allen Mitgliedern unseres Vereins, die dieses Projekt durch das Gewinnen von Spenden ermöglicht haben. Wir sehen einige weitere Projekte, die uns Schritt für Schritt einer Lösung der HSP näher bringen können. Weil wir solche Forschungen nur mit Spendengeldern finanzieren können, sind wir jedem aktiven Vereinsmitglied dankbar.

Unten sind Auszüge aus dem Schlussbericht der Universität zu Tübingen angehängt. Wir bedanken uns ausdrücklich bei dem Team der Tübinger Forscher für ihre großartige Arbeit!

Nachsatz:

Es sei an dieser Stelle auch erwähnt, dass beim Symposium der Tom-Wahlig-Stiftung, im Frühjahr des nächsten Jahres in Münster, der HSP-Hochdurchsatzsequenzierer in einem speziellen Vortrag der internationalen Forschergruppe vorgestellt werden soll. Wir freuen uns über diese besondere Auszeichnung. (Siehe: <http://www.hsp-info.de/Symposium-2011.177.0.html?&MP=10-33>)

**Auszug aus dem Projekt - Abschlussbericht zum HSP-Hochdurchsatzsequenzierer
FÜR DIE HSP-SELBSTHILFEGRUPPE DEUTSCHLAND e.V.**

„Hochdurchsatz-Genotypisierung: Next-Generation Sequenzierung für Hereditäre Spastische Paraplegie“

PD Dr. med. Peter Bauer, Medizinische Genetik Tübingen
Prof. Dr. med. Ludger Schöls, Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Gefördert mit Unterstützung der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.

In dieser Studie ist es uns gelungen, eine Hochdurchsatz-Genotypisierung-Strategie für sporadische und rezessive HSP zu etablieren. Durch die Kombination einer Chip-basierten Amplikonlibrary-Generierung und der anschließenden Pyrosequenzierung am GS FLX System von 454 Life Science ist es möglich, mehrere Patienten für mehrere Amplifikate in nur einem Lauf zu analysieren.

..... Mit diesem System können gleichzeitig 48 Proben gegen 48 Primerpaare (=Amplifikate), also 2034 Reaktionen, amplifiziert werden.....

..... Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigen, dass die Kombination der Array-basierten Amplikongenerierung in Verbindung mit der Roche 454 Sequenzierung und der anschließenden Auswertung mit dem SeqNext Modul von JSI Medical Systems ein zuverlässiges und effektives System für das Hochdurchsatzscreening für Krankheitsgene der HSP und für die erfolgreiche Identifizierung von erkrankungsverursachenden Mutationen ist. Das Fluidigm Access Array System reduziert die Probenvorbereitungszeit sowie die Verbrauchsmittel und damit die Kosten der Analyse.

Um die Qualität dieser neuen Plattform für diagnostische Anforderungen weiter voranzutreiben wird eine Studie mit 96 sporadischen und rezessiven HSP-Patienten durchgeführt. Eine Erweiterung des Designs zunächst um die Gene SPG11 und SPG15 wird das Hochdurchsatz-Genotypisierungssystem für rezessive HSPs komplettieren. Für die dominant-erblichen HSP-Genorte liegen alle PCR-Systeme etabliert vor.