

„Bringing down the barriers“, internationale Konferenz in Brüssel, Belgien, 17-19 November 2009.

## Den Weg vom Labor zur Therapie ebnen.

Wie können Ergebnisse der präklinischen Forschung bei neuromuskulären Erkrankungen in die klinische Praxis umgesetzt werden?

Im Auftrag von TREAT-NMD und dem NIH, die diese Konferenz organisiert haben, habe ich, Dr. rer. nat. **Günter Scheuerbrandt**, Biochemiker aus Deutschland, für alle jungen und älteren Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen, für ihre Familien und für alle, die ihnen nahe stehen, diesen Bericht geschrieben. Er enthält Zusammenfassungen von fast allen 27 Vorträgen und von einigen Diskussionen, die sich daran angeschlossen haben. Ich habe versucht, den Bericht so zu schreiben, damit jeder alles, was vorgetragen und diskutiert wurde, verstehen kann.

Weil der Text aber kurz gehalten werden mußte, konnte ich hier nicht auf die biochemischen Grundlagen eingehen, wie z.B. die genetische Information des Dystrophin-Gens abgeschrieben und dann weitergegeben wird an die Ribosomen, die sie als Vorschrift brauchen, um das Dystrophin-Protein zusammenzubauen. Diese Einzelheiten stehen in meinen Duchenne-Forschungsberichten, die Sie auf meinen Internetseiten [www.duchenne-information.eu](http://www.duchenne-information.eu) auf Englisch, Spanisch und Deutsch lesen und als pdf herunterladen können.

Wie in allen meinen Berichten habe ich die Namen der

Wissenschaftler am Anfang der Zusammenfassungen ohne ihre akademischen Titel geschrieben. Viele sind Professoren und praktisch alle haben einen medizinischen oder naturwissenschaftlichen Dokortitel.

Die Vorsitzenden dieser Konferenz waren **Kate Bushby** von der europäischen Organisation TREAT-NMD in Newcastle upon Tyne in Großbritannien und **John Porter** vom amerikanischen National Institute of Health, NIH, in Bethesda nahe Washington DC in den USA. An der Konferenz nahmen ungefähr 350 Teilnehmer aus 26 Ländern teil, darunter viele wissenschaftliche und klinische Experten für neuromuskuläre Erkrankungen. Es wurden die entscheidenden Fragen und die Probleme diskutiert, die gelöst werden müssen, bevor neue und vielversprechende Therapien in der klinischen Praxis angewandt werden können und dann für alle Patienten verfügbar sind, wo auch immer in der Welt sie leben.

Das vollständige Programm und die Zusammenfassungen der 129 Posterpräsentationen des Treffens stehen im Internet unter: [www.treat-nmd.eu/conference/TREAT-NMD%20Conference%20Abstract%20Book%202009.pdf](http://www.treat-nmd.eu/conference/TREAT-NMD%20Conference%20Abstract%20Book%202009.pdf).

## Muskeldystrophie Duchenne – ein langer Weg zur Therapie.

Eröffnungsrede von **Gertjan van Ommen**, Universität Leiden, Niederlande.

In den 120 Jahren, die zwischen der Erstbeschreibung der Erkrankung durch **Guillaume Duchenne** im Jahre 1868 und der Entdeckung des verantwortlichen Dystrophin-Gens und des Proteins Dystrophin im Jahre 1986/87 vergingen, konnte nicht besonders viel getan werden, um den Patienten zu helfen. Es mußte dann aber noch ein weiteres Jahrzehnt vergehen, bevor eine genetische Technik gefunden wurde, die als Therapie in Frage kommen könnte. In der Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde das *Exon-Skipping* entwickelt, mit dessen Hilfe man Exons „vor der Spleißmaschinerie verbergen kann“. Damit wird das verschobene Leseraster der Messenger-RNA, mRNA, wieder normalisiert. Das führt zur Produktion eines zwar verkürzten Dystrophin-Proteins, das aber die schweren Symptome der Duchenne-Muskeldystrophie in die sehr viel milderen der Becker-Muskeldystrophie verwandeln könnte. Die ersten Förderanträge zur Entwicklung dieser Technik wurden abgelehnt, weil Exon-Skipping zunächst als netter Party-Trick angesehen wurde, der in der Wirklichkeit niemals funktionieren würde.

Aber im Jahre 2000 konnten wir niederländischen Wis-

senschaftler zeigen, daß die Technik bei kultivierten Muskelzellen eines Jungen mit Duchenne funktioniert, der eine Deletion der Exons 48-50 hatte. Durch Zugabe eines Antisense-Oligonukleotids, AO, gegen das Exon 51 wurde dieses Exon 51 tatsächlich übersprungen, und in den isolierten Muskelzellen wurde ein Becker-Dystrophin produziert. Die erste Flasche Champagner konnte getrunken werden, und es folgten noch weitere, als auch die nächsten Schritte auf dem Weg zu einer Exon-Skipping-Therapie erfolgreich waren.

Wissenschaftlern wurde bald klar, daß „Duchenne eine Krankheit ist, die geheilt werden möchte“. Durch das Fehlen von Dystrophin entstehen in den Membranen der Muskelzellen Risse und Löcher, nicht aber in den Zellen anderer Organe. Deshalb können die für das Exon-Skipping verwendeten AOs leicht in die Muskelzellen eindringen, sie wirken muskelspezifisch. Exon-Skipping wird aber nur die rasche Degeneration der Duchenne Muskeln zur langsameren der Becker-Dystrophie abändern können. Exon-Skipping kann nur eine *wirksame Therapie* sein, aber keine völlige Heilung.

Bisher wurden vier klinische Studien mit Duchenne Jungen durchgeführt, bei denen das Exon 51 übersprungen werden muß. Alle zeigten ein positives Ergebnis. Bei zwei Studien wurde das Medikament lokal in einen einzelnen Muskel gespritzt, um nachzuweisen, daß das Prinzip funktioniert. Bei zwei anderen *systemischen* Studien wurden die AOs in das Blut injiziert, so daß jeder Muskel des Körpers erreicht werden konnte.

Mit der Technik des Skippings von einem oder mehreren Exons könnte man ungefähr 80% der Duchenne-Patienten helfen. Die größte Gruppe aller Patienten, 13%, würde nur das Skippen des einen Exons 51 benötigen. Der große Pharmakonzern *GlaxoSmithKline* wird der niederländischen Firma *Prosensa* in Leiden bis zu 680 Millionen US\$ für die Entwicklung der Medikamente zum Skippen der Exons 51 und 44 zahlen und auch für zwei weitere noch nicht bestimmte Exons, wenn sich in der großen systemischen Studie an 150 Duchenne Jungen beim Skippen

von Exon 51 deutliche klinische Verbesserungen durch diese genetische Behandlung zeigen.

In den nächsten Jahren wird die Technik des Exon-Skippings als Therapie von Muskeldystrophie Duchenne weiterentwickelt werden, aber es gibt noch eine ganze Reihe weiterer Erkrankungen, bei denen mit Hilfe dieser Technik Proteine repariert, ihre Platzierung in der Zelle verändert, oder krankmachende Proteine vollständig entfernt werden könnten.

Am Ende seines Vortrags betonte Dr. van Ommen, wie wichtig internationale Register und Biobanken sind, die standardisierte Daten enthalten von Patienten mit seltenen und auch nicht so seltenen Krankheiten, die immer noch nicht therapierbar sind. Das gibt den Wissenschaftlern die Möglichkeit, die molekularen Grundlagen von Erkrankungen genau zu erforschen. Dann könnten maßgeschneiderte genetische Techniken für effektive Therapien oder sogar vollständige Heilungen entwickelt werden.

## Klinische Studien bei neuromuskulären Erkrankungen in die Tat umsetzen.

**Cristina Csimma** (Virdante Pharmaceuticals, Cambridge MA, USA), die Vorsitzende des *TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics*; TACT, hielt den ersten Vortrag in diesem Teil des Treffens, **Weiterkommen mit TACT**. Dieses Komitee wurde Anfang 2009 von TREAT-NMD gegründet und soll Forschern an Universitäten und in der Industrie bei der Entwicklung von Therapien für neuromuskuläre Erkrankungen helfen. Die Beratung durch TACT wird die wissenschaftliche Bedeutung von geplanten Studien einschätzen und realistische Wege aufzeigen, wie eine Marktzulassung eines Studienmedikamentes erreicht werden kann. Auf diese Weise soll die Durchführung von klinischen Studien erleichtert werden. Diese Beratungen werden in enger Partnerschaft mit Wissenschaftlern, Klinikern, Patientenorganisationen, der Industrie und den Zulassungsbehörden erfolgen.

TACT hat 42 Mitglieder mit einer breiten Erfahrung in allen Bereichen der neuromuskulären Erkrankungen. Ihre Namen, ihr spezielles Arbeitsgebiet und ihre Fotos können unter [www.treat-nmd.eu/about/governance/TACT/](http://www.treat-nmd.eu/about/governance/TACT/) angesehen werden.

Alle auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen wissenschaftlich und klinisch Tätigen, können TACT um eine Beurteilung ihrer wissenschaftlichen Pläne bitten, bevor sie mit einer Substanz in eine klinische Studie gehen. Dadurch können Protokolle verbessert und klinische Studien erleichtert werden. Durch diese sehr frühzeitige Beratung können Fehler und doppelte Arbeiten vermieden werden.

Die Bewertung durch TACT ist kostenfrei, objektiv und vertraulich. Sie nimmt das Studienprotokoll, die präklinischen Daten und eventuell verfügbare klinische Daten von anderen Erkrankungen zur Grundlage. Eine Zusammenfassung der Bewertung von TACT erscheint auf der TREAT-NMD Webseite, um eine bestmögliche Information und Transparenz zu erreichen. Der Antragsteller erhält die Beurteilung durch das TACT-Komitee innerhalb von sechs Wochen nach der TACT-Sitzung. Ein 15seitiges Antragsformular kann unter der oben angegebenen Internetadresse heruntergeladen werden. Das erste Treffen von TACT fand

am 6. und 7. Februar 2010 in Rom statt, um 3 Anträge für Medikamente bei Muskeldystrophie Duchenne zu beurteilen: Losartan, Isosorbid und Flavococid. Anträge für das zweite Treffen am 5. und 6. Juni in Barcelona können bis zum 15. März 2010 an [emma.heslop@ncl.ac.uk](mailto:emma.heslop@ncl.ac.uk) eingereicht werden.

Ein weiteres Beispiel für die frühzeitige Zusammenarbeit von Experten gab **Michael Shy** (Wayne State University, Detroit, USA) von der CMT-Vereinigung CMTA, in seinem Vortrag über die **STAR-Initiative zur Entwicklung von Behandlungen für die Charcot-Marie-Tooth-Krankheit**, [www.charcot-marie-tooth.org](http://www.charcot-marie-tooth.org).

Etwa 2,5 Millionen Menschen weltweit haben CMT.. Es ist keine lebensbedrohende Erkrankung, aber die Patienten verlieren nach und nach die Fähigkeit, ihre Füße, die Beine, Hände und Arme zu gebrauchen. Die Muskeln werden schwach, da die zuleitenden Nerven degenerieren. Ungefähr 50% der CMT-Patienten haben die Form 1A, die häufigste Form der mehr als 30 verschiedenen genetischen Variationen von CMT.

Die Ursache von CMT1A liegt in einer Verdoppelung eines Gens auf Chromosom 17. Dadurch wird eine Überproduktion des *peripheren Myelin-Proteins 22*, PMP 22, in den Schwann-Zellen verursacht, die Myelin produzieren, das die peripheren Nerven, die Axone, als Isolierschicht umgibt. Zu viel PMP 22 führt zu einer Schädigung dieser Nerven, die dann die Signale, die sie vom Gehirn empfangen, nicht mehr richtig an die Muskeln weiterleiten. Als Folge davon kommt es zu einer Muskelatrophie.

Für einen therapeutischen Effekt muß die Menge des PMP 22 verringert werden. Um Substanzen zu finden, die das bewirken könnten, hat die CMTA die STAR Initiative gegründet. STAR ist die Abkürzung für *Strategy to Accelerate Research*. CMTA wurde dabei von Dr. **John Porter** vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke, dem NINDS, unterstützt. STAR ist eine Partnerschaft zwischen der Patientenorganisation CMTA, von Forschern an Universitäten, in der Industrie und beim NINDS.

Das erste Ziel war es, ein automatisiertes Verfahren, ein

sogenanntes *High Throughput Screening*, zu entwickeln, um aus einer großen Menge von chemischen Substanzen diejenigen herauszufinden, die die Menge des PMP 22 verringern, *herunterregulieren*. Diese Tests wurden mit modifizierten Kulturen von Schwann-Zellen durchgeführt. Die dabei gefundenen Substanzen nennt man *Hits*, Treffer.

Nach der Beratung durch Experten des STAR-Teams und mit der Hilfe von Geldgebern, die bereit waren, Risikokapital zu investieren, durchlaufen jetzt einige hunderttausend Substanzen diese Screening-Tests am NIH Genomic Center. Bisher sind 10 – 12 aussichtsreiche Kandidaten gefunden worden, die weiter getestet und chemisch verbessert werden müssen, bevor sie für klinische Studien an Patienten in Frage kommen.

**John Porter** (NINDS), der dritte Redner dieser ersten Sit-

## Die Identifizierung von Wirkungsmechanismen und von geeigneten Substanzen.

In diesem Teil der Konferenz ging es um die Methoden der Suche nach möglichen Substanzen, welche für die Therapie von neuromuskulären Erkrankungen geeignet sind.

**John Babiak** (PTC Therapeutics, South Plainfield NJ, USA) sprach über **den ersten Schritt zur Identifizierung der entscheidenden Substanzen**. PTC bedeutet „Post Transcriptional Control“. Diese Firma entwickelt Medikamente für genetische Erkrankungen, welche die durch eine Mutation veränderte genetische Information reparieren, nachdem sie von der DNA des Gens auf die mRNA im Zellkern überschrieben, *transkribiert*, wurde. Der erste Schritt, eine Substanz zu finden, die einen solchen Fehler bei der Verarbeitung der genetischen Information repariert, ist die Labortechnik *High Throughput Screening*.

Dabei durchlaufen viele tausend verschiedene kleine chemische Moleküle, die man von spezialisierten Firmen kaufen kann, das hoch automatisierte Testverfahren, um festzustellen, ob sie einen positiven Effekt auf die untersuchte Krankheit haben könnten. Für jede Erkrankung muß ein spezielles aussagekräftiges Testsystem entwickelt werden, mit dem man die erwartete Wirkung messen kann. Um z.B. ein Medikament für Muskeldystrophie Duchenne zu finden, muß in einem Testsystem mit Vorläufern der Muskelzellen, z.B. den Myotuben, die Produktion von Dystrophin nachgewiesen werden. Mit Hilfe des leuchtenden Enzyms Luziferase aus Glühwürmchen ist das möglich.

Für diese Tests ist eine genaue Kenntnis des zugrunde liegenden molekularen Krankheitsmechanismus nicht unbedingt notwendig. Es wird nur die Wirkung festgestellt, unabhängig vom Wirkungsmechanismus.

Substanzen, die in diesem Testsystem eine positive Wirkung zeigen, nennt man *Hits*, Treffer. Es bedarf noch sehr viel Arbeit von Chemikern und es dauert gewöhnlich viele Jahre, bis an den Hits, von denen man sich am ehesten eine Wirkung verspricht, die notwendigen chemischen Veränderungen vorgenommen worden sind. Einige von ihnen werden dann die Kandidaten, aus denen es sich lohnen könnte, ein Medikament zu entwickeln, weil sie die gewünschte Wirkung sowohl *in vitro*, im Reagenzglas, also, in Zellkulturen, als auch *in vivo*, in den für die entsprechende Krankheit entwickelten Tiermodellen zeigen. Diese

zung der Konferenz, betonte, daß sowohl TACT als auch STAR sehr deutlich zeigen, wie Hindernisse an kritischen Stellen auf dem Weg erfolgreicher Forschung vom Labor zum Bett des Patienten, „*from bench to bed*“ beseitigt und die klinische Anwendung zum Nutzen aller beschleunigt werden können.

Die Forscher an anderen Krankheiten müssen ebenfalls so zusammenarbeiten. Gegenwärtig ist *Myozyme*<sup>®</sup> für die Pompe-Krankheit das einzige auf dem Markt zugelassene Medikament für eine neuromuskuläre Erkrankung. Allein im Jahre 2008 sind allerdings vom NIH 239 Millionen US\$ für die Forschung an neuromuskulären Erkrankungen ausgegeben worden. Mit den Worten „es ist Zeit, voneinander zu lernen; wenn wir uns nicht als Partner sehen, wird keiner ein Medikament bekommen“ beendete Dr. Porter seinen Vortrag.

Kandidaten dürfen nicht toxisch, giftig, sein, aber sie müssen einfach zu verabreichen und leicht in großen Mengen herzustellen sein.

PTC hat das Verfahren des High Throughput Screenings benutzt, um ein Medikament zu finden, das Nonsense-Mutationen unterdrückt, die bei ungefähr 15% der Jungen mit Duchenne zu einem vorzeitigen Stoppcodon in der mRNA führt. Die Substanz PTC 124, die jetzt *Ataluren*<sup>®</sup> heißt, wird bereits in klinischen Studien bei Duchenne und auch bei Mukoviszidose geprüft. Eine Reihe anderer Erkrankungen, zum Beispiel einige Gliedergürtel-Muskeldystrophien, die spinalen Muskelatrophien und die Bluterkrankheit sind bis zu einem gewissen Grad auch durch ein vorzeitiges Stoppcodon verursacht und können vielleicht durch *Ataluren*<sup>®</sup> ebenfalls positiv beeinflusst werden.

PTC hat die Technik des High Throughput Screenings auch benutzt, um andere pharmakologische Strategien für die Behandlung aller Duchenne-Patienten zu finden, ganz gleich durch welche Mutation des Dystrophin-Gens die Krankheit verursacht wird. Mit der sogenannten GEMS-Technik – gene expression modulation by small molecules – wird versucht, die Produktion von Proteinen herauf- oder herunterzuregulieren, ohne daß man dafür den genauen Wirkungsmechanismus kennen muß.

Im *Project Catalyst* werden zur Zeit verschiedene Hits optimiert, welche sowohl zum Heraufregulieren von Utrophin, alpha-7- Integrin, mIGF 1 und SERCA 2a führen sollen, als auch zum Herunterregulieren von Myostatin. Alle fünf Verfahren haben im dystrophischen Tiermodell positive Ergebnisse gezeigt, und klinische Studien an Patienten sind in Vorbereitung.

Im zweiten Vortrag dieses Teils des Treffens sprach **Jenny Morgan** (University College, London) über **Hindernisse und mögliche Lösungen für die Verwendung von Myoblasten zum Testen des Exon-Skippings**. Myoblasten sind Muskelvorstufen, die einen Schritt weiter entwickelt sind als die Satellitenzellen, die *adulten*, erwachsenen Stammzellen der Skelettmuskulatur. Myoblasten tragen zur Regeneration und Reparatur von Muskelgewebe nach Verletzungen bei, indem sie sich erst zu Myotuben und dann zu voll funktionsfähigen Muskelfasern entwickeln.

Myoblasten können in Zellkulturen gehalten werden, an ihnen kann man auf die Muskulatur gerichtete Therapien testen, sowohl im Labor als auch im beim lebenden Tier. Man kann z.B. das Exon-Skipping mit dem geeigneten Antisense-Oligonukleotid für das Exon, dessen Skipping ein Patient braucht, im Labor testen, bevor er damit behandelt wird. Dazu ist eine Probe von Muskelgewebe dieses Patienten notwendig, die mit einer Biopsie gewonnen wird. Daraus kann man die Myoblasten, die seine Mutation im Dystrophin-Gen haben, für das Testverfahren isolieren,.

Die Isolierung dieser Duchenne-Myoblasten ist nicht einfach. Sie werden mit Hilfe spezieller Marker-Proteine auf ihrer Zelloberfläche gereinigt. Während dieser Prozedur in der Zellkultur können sich ihre Eigenschaften verändern, und es kann sein, daß sie sich danach nicht mehr zu Myotuben weiterentwickeln. Sie teilen sich auch langsamer als normale Myoblasten, und sehr oft stellen sie zu früh ihre Teilungen ganz ein. Weil es so schwierig ist, eine Myoblastenkultur über einen gewissen Zeitraum konstant zu halten, kann man oft kein zweites Exon-Skipping-Experiment mehr durchführen, um die Ergebnisse des ersten Tests zu bestätigen.

Aus diesem Grund werden auch Fibroblasten aus Hautbiopsien für diese präklinischen Untersuchungen verwendet. Sie sind einfach in der Zellkultur zu halten, aber es muß zuerst mit adeno-assoziierten Viren, AAV, einem Vektor, ein bestimmtes Protein, das MyoD, in diese Zellen eingebracht werden, damit sie sich wie eine Muskelzelle verhalten. Erst dann können sie für Exon-Skipping-Experimente verwendet werden, um die Sequenz der entstandenen mRNA zu bestimmen. Die Struktur des Dystrophin-Proteins kann in diesen Zellen allerdings nicht besonders genau bestimmt werden. Eine andere Möglichkeit ist das „Unsterblichmachen“ der Myoblasten, indem man die Enzyme Telomerase und die Cyclin-abhängige Kinase 4 in die Zellen einbringt. Diese dann langlebigen Zellkulturen erlauben die Wiederholung der Tests, aber ihre Herstellung ist sehr arbeitsintensiv, und es ist oft nicht einfach, die Myoblasten aus Duchenne-Muskulatur in Myotuben und Muskelfasern zu verwandeln.

Am Ende ihrer Präsentation empfahl Dr. Morgan, daß „unsterbliche“ Duchenne-Myoblasten und mit MyoD versehene Fibroblasten mit genau bestimmten Mutationen im Dystrophin-Gen in Biobanken verfügbar sein sollten, um die Exon-Skipping-Technik vor der Durchführung von klinischen Studien zu testen.

**Rebecca Pruss** (Trophos SA, Marseille, Frankreich) erklärte in ihrem Vortrag mit dem Titel **Die Entwicklung von Medikamenten und die Identifizierung ihrer Angriffspunkte bei neuromuskulären Krankheiten**, daß ihre Firma das Verfahren des High Throughput Screenings benutzt, um Medikamente für die *Amyotrophe Lateralsklerose*, ALS, und für die *Spinale Muskelatrophie*, SMA, zu entwickeln. Eine mögliche Ursache dieser beiden Erkrankungen könnte der Kontaktverlust zwischen dem motorischen Neuron und der Muskelzelle sein, so daß Wachstumsfaktoren, die von der Muskelzelle produziert werden, nicht mehr zum Motoneuron gelangen können. Das könnte zum Absterben des Motoneurons führen, jedoch ist der genaue Mechanismus dieses Prozesses nicht bekannt und muß für ein Medikamentensuchprogramm auch nicht ge-

nau bekannt sein.

Die Wissenschaftler bei Trophos verwenden lebende Motoneurone in Kultur für ihre Testprozeduren. Jede Vertiefung der Testplatten, in denen die Untersuchungen stattfinden, enthält 100-400 lebende Zellen. Alle Testschritte, die auf die Präparation der Zellen folgen, sind vollautomatisiert. Zunächst wird die Testsubstanz dazugegeben und nach zwei und sechs Tagen wird die Anzahl der lebenden Zellen gemessen. Das Überleben der Motoneurone wird mit Hilfe ihrer Fähigkeit gemessen, eine bestimmte Substanz in ein fluoreszierendes Protein zu verwandeln, deren Licht bei drei verschiedenen Wellenlängen gemessen wird. Mit anderen Worten: die Anzahl der noch lebenden Zellen am Ende des Tests ist ein Hinweis auf die Wirksamkeit der zugegebenen Substanz. Alle Daten werden automatisch von dem von Trophos entwickelten Gerät *Plate Runner HD* gesammelt und ausgewertet.

Es wurden 40.000 Substanzen getestet, darunter auch einige bereits gegen andere Erkrankungen zugelassene Medikamente und Substanzen, von denen bekannt ist, daß sie einen positiven Einfluß auf Nervenzellen haben. Es wurden sechs *Hits* identifiziert. Es handelt sich um Steroide und steroidähnliche Substanzen. Steroide haben Strukturen, die mit dem Cholesterin verwandt sind.

Zur Optimierung der Hits wurden 300 ähnliche Substanzen gekauft oder neu produziert. Eine davon, TRO 19622, *Olesoxim*, hatte die besten Eigenschaften, um als Medikament zur Behandlung von Erkrankungen des Motoneurons in Frage zu kommen. Es handelt sich um eine lipophile, fettartige, Cholesterin-ähnliche Substanz, die in Kapseln verarbeitet und verabreicht werden kann. Sie wird in die Zelle aufgenommen und gelangt dort in die Mitochondrien, das sind die Energielieferanten in der Zelle. Dort scheint sie die Folgen von oxidativem Streß abzumildern. Es ist einfach, diese Substanz in großen Mengen in einer Qualität herzustellen, die zur Verwendung als Medikament geeignet ist.

Olesoxim wird jetzt in einer Phase III-Studie bei Patienten mit ALS getestet. Eine Phase Ib-Studie bei Patienten mit SMA ist abgeschlossen, und bei diesen Patienten soll 2010 eine Phase III-Studie durchgeführt werden. Olesoxim ist darüber hinaus ein Kandidat zur Behandlung von *peripheren Neuropathien*, die bei Krebsbehandlungen nach einer Chemotherapie entstehen können. Diese Nebenwirkung der Therapien ist bisher nicht behandelbar. Eine weitere Substanz, die entwickelt wird, ist TRO 040303 zur Behandlung von Schäden, die am Herzmuskel entstehen können, wenn dieser nach einer Mangeldurchblutung, Ischämie, wieder durchblutet wird. Trophos arbeitet außerdem an Programmen zur Entwicklung von Medikamenten gegen *Multiple Sklerose*, *Parkinson* und anderen neurologischen Erkrankungen.

**Gideon Dreyfuss** (Howard Hughes Medical Institute, University of Pennsylvania in Philadelphia) diskutierte in seinem Vortrag die **Funktion des SMN-Proteins und das High-Throughput-Screening bei SMA**. Er möchte mit seiner Arbeit die Menge des bei der *Spinalen Muskelatrophie*, SMA, fehlenden SMN-Proteins, survival of motor neuron, hochregulieren oder seine Funktion verbessern. Außerdem soll die genaue Funktion dieses Proteins aufgeklärt werden. SMA, ist eine schwere und bisher nicht heil-

bare autosomal rezessiv vererbte Erkrankung.

Beim Menschen existiert das Gen für das SMN-Protein auf seinem Chromosom 5 in zwei Exemplaren, SMN1 und SMN2, die beide die Information für dasselbe SMN-Protein tragen. Beim SMN2-Gen kommt es jedoch durch eine Punktmutation auch bei gesunden Menschen zu etwa 80% zu einem Überspringen, Skipping, des Exons 7. Deswegen kann das SMN2-Gen nur etwa 20% der normalen Menge des vollständigen Proteins produzieren. Die Protein-Moleküle, denen die Aminosäure-Sequenz fehlt, die vom Exon 7 bestimmt wird, sind nicht funktionsfähig und werden rasch abgebaut. Das hat keine Konsequenzen, solange das SMN1-Gen intakt ist.

Bei fast allen Patienten mit SMA fehlen aber in ihrem SMN1-Gen Exons, es hat Exon-Deletionen, durch die das von ihm bestimmte, kodierte, Protein ausfällt. Deshalb ist bei den SMA-Patienten das SMN2-Gen die einzige Quelle für die Produktion des SMN-Proteins.

Wie erwähnt, enthalten aber nur etwa 20% der mRNA des SMN2-Gens die vollständige genetische Information für das Protein, deswegen entsteht es nur in unzureichender Menge. Das reicht für die normale Funktion der Motoneuronen mit ihren langen Axons und den Verbindungen zur Muskelzelle aber nicht aus, und das verursacht SMA. Die verschiedenen drei Formen der SMA, d.h., ihr Schweregrad, hängt von der Menge an normal funktionsfähigem Protein ab. Je mehr SMN-Protein vorhanden ist, desto milder sind die Symptome der Krankheit.

Man weiß inzwischen, daß das SMN-Protein für die Bildung der Spleißosomen notwendig ist, der Komplexe aus Proteinen und Nukleinsäuren, die für das Spleißen, das Zusammensetzen, der Exons zur mRNA in allen Zellen verantwortlich sind. Diese biochemische Grundlagenforschung wird Wege öffnen können, die zu einer Therapie

der SMA führen werden.

Einer dieser Wege könnte die Hochregulierung der Produktion von SMN-Protein vom SMN2-Gen bei Patienten sein. Dr. Dreyfuss beschrieb das SMN2-Gen als „eine therapeutische Herausforderung“. Der große Pharmakonzern Merck & Co hat nahezu 1,2 Millionen Substanzen in High Throughput Screenings darauf getestet, ob sie die Menge des SMN-Proteins in den Zellen von SMA-Patienten erhöhen können.

Zusammen mit Merck wurde dazu ein Testsystem ausgearbeitet, das mit Fibroblastenzellen aus einer Hautbiopsie eines SMA-Kindes diejenigen Substanzen identifizieren kann, die eventuell das SMN-Protein hochregulieren könnten. Die dabei gefundenen Hits wurden mit zusätzlichen Tests für eine weitere Optimierung ihrer positiven Eigenschaften ausgewählt. Daran wird in nächster Zeit intensiv weitergearbeitet werden.

Das war ein Beispiel einer produktiven Zusammenarbeit von Universitäts- und Industrieforschern, die fortgeführt und vor allem den SMA-Patienten zugute kommen wird. Dabei soll auch nach Substanzen gesucht werden, die nicht nur durch die Vermehrung des SMN-Proteins sondern auch auf anderen Wegen die SMA-Symptome positiv beeinflussen können.

Dr. Dreyfuss hat noch ein weiteres Beispiel für High-Throughput Screening aufgezeigt. In seinem Labor wurden 65.000 Substanzen getestet, um herauszufinden, welche davon die biochemische Aktivität der Spleißosomen beeinflussen könnten. Dabei wurden oxidative Substanzen gefunden, die diese SMN-haltigen Spleißosomen hemmten. Möglicherweise wird man jetzt Substanzen finden, die diese Hemmung vermeiden und deswegen auch zu einer Therapie der SMA beitragen könnten.

## Wie gut sind Tiermodelle?

Einer der größten Herausforderungen bei der Entwicklung von neuen Therapien besteht darin, die Entwicklungen im Labor auch tatsächlich zum Nutzen der Patienten anzuwenden. Es ist schwierig und mit vielen Hindernissen verbunden, erfolgreiche Untersuchungen an Labortieren auch tatsächlich in klinische Studien an Menschen zu übertragen. **Michael Benatar** (Emory Universität, Atlanta, GA, USA) hat seine Präsentation **Lost in Translation** (was man auch hier gut mit „zwischen den Welten“ übersetzten könnte) genannt, oder **was können wir von der SOD1-Maus für ALS lernen?** Er stellte die Frage, ob die SOD1-Maus, an der neue Therapien für die *Amyotrophe Lateralsklerose* meistens getestet werden, tatsächlich ein gutes Tiermodell ist, um vorherzusagen, wie Patienten mit ALS auf eine bestimmte Therapie reagieren würden.

ALS ist die häufigste Erkrankung der Motoneuronen und betrifft hauptsächlich Menschen im Alter von 40 bis 70 Jahren. Ungefähr die Hälfte der Patienten verstirbt 3 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung an einer Lähmung der gesamten Muskulatur. Es gibt in Europa und in den USA zu jeder Zeit ungefähr 75.000 lebende Patienten mit ALS. Es gibt noch keine wirksame Behandlung. Das einzige für die Behandlung zugelassene Medikament, Riluzol<sup>®</sup>, führt nur zu einer sehr geringen Lebensverlängerung. Es wurde ent-

wickelt bevor es die SOD1-Maus gab, deren Leben, wenn überhaupt, durch Riluzol nur wenig verlängert wird.

Ungefähr 90% der Patienten mit ALS haben die sporadische Form, nur 10% haben die erbliche Form. Von diesen 10% haben wiederum nur ungefähr 20% eine Mutation im SOD1-Gen. Vom SOD1-Gen wird das Enzym *Superoxid-Dismutase* hergestellt, das die toxische Substanz Wasserstoffperoxid im Körper abbaut.

Zur Entwicklung der SOD1-Maus wurde das mutierte menschliche Gen für SOD1 auf normale Mäuse übertragen. Obwohl die SOD1-Maus danach einige Symptome zeigt, die denen der menschlichen ALS ähneln, gibt es doch viele bedeutende Unterschiede. Genetisch entspricht dieses Tiermodell nur ungefähr 2% der ALS-Patienten, und in diesem Tier tritt eine sehr massive Überproduktion des SOD1-Proteins auf, die man nicht mit der Situation beim Menschen vergleichen kann.

Neben der Frage, ob die SOD1-Maus überhaupt als Modell für präklinische Studien für ALS geeignet ist, gibt es viele Fragen zu Methoden und Qualität von solchen Studien. Das macht oft die Interpretation der Ergebnisse sehr schwierig. Darüber hinaus werden viele Therapiestudien an Mäusen mit negativem Ergebnis nicht veröffentlicht. Aus all diesen Gründen ist es nicht möglich zu sagen,

ob sich aus Ergebnissen, die aus Studien mit der SOD1-Maus stammen, Rückschlüsse auf Wirkungen am Menschen ziehen lassen.

**Diskussion dieses Vortrags:** (Ich konnte die Teilnehmer an dieser Diskussion nicht identifizieren). Ein ideales Tiermodell würde die Erkrankung beim Menschen vollständig oder nahezu vollständig widerspiegeln. Die SOD1-Maus ist kein ideales Modell für ALS. Die mdx-Maus, die kein Dystrophin hat aber auch nicht die schweren Symptome der Jungen mit Duchenne, ist ein viel besser geeignetes Modell. Diese Maus wird ausgiebig für Studien verwendet. Die „doppelte KO-Maus“, double knock-out-mouse, die weder Dystrophin noch Utrophin in ihren Muskeln hat, und vier andere solcher „doppelt mutierten“ Mäuse haben schwere Symptome wie bei Duchenne, aber weil ihre Mutationen anders sind als die in Duchenne-Patienten, sind sie weniger geeignet als mdx-Mäuse, therapeutische Effekte in menschlichen Patienten vorauszusagen.

Der dystrophische Apportierhund GRMD, golden retriever MD, ist wegen seiner Größe für Studien viel besser geeignet, weil die Mengen an Medikament, die gegeben werden müssen, ungefähr denen entsprechen, die später bei Jungen mit Duchenne gebraucht würden. Wenn die Testergebnisse sowohl bei der mdx-Maus als auch beim GRMD-Hund positiv sind, kann man damit rechnen, daß auch die Ergebnisse bei Jungen mit Duchenne positiv sein

werden. Aus demselben Grund wird zurzeit ein Schwein mit SMA gezüchtet.

Klinische Studien am Menschen sollten nur dann begonnen werden, wenn bei Studien am Tiermodell deutlich positive Resultate erzielt wurden, und nicht nur minimale Verbesserungen. Alle Ergebnisse aus Tierstudien sollten veröffentlicht werden, auch diejenigen mit negativem Ergebnis.

TREAT-NMD entwickelt gerade standardisierte Verfahren zur Durchführung von Studien am Tiermodell: [www.treat-nmd.eu/research/preclinical/SOPs](http://www.treat-nmd.eu/research/preclinical/SOPs). Diese Standards sollten helfen, kostspielige Fehler zu vermeiden und Vergleiche von Ergebnissen aus verschiedenen Labors zu vereinfachen. Die Studien sollten auch gemäß den GLP-Richtlinien, GLP = good laboratory procedures, durchgeführt werden, die die allgemein anerkannte Arbeitsmethoden in Laboratorien beschreiben.

Die Labortiere sollten mit großer Sorgfalt behandelt werden, und alle Operationen müssen unter Narkose durchgeführt werden. Die Wissenschaftler sollten aus eigenem Interesse einem breiten Publikum erklären, wie sie mit ihren Labortieren umgehen, wie sie Tests an ihnen durchführen, und warum das unbedingt notwendig ist, solange andere Methoden nicht zur Verfügung stehen, um Behandlungen für bisher unheilbare Erkrankungen zu finden mit oft völlig neuen Techniken,

## Mißverständnisse bei Therapiestudien und ethische Betrachtungen.

**Simon Woods** (Ethiker an der Universität von Newcastle und Mitarbeiter bei TREAT-NMD, UK) leitete diese Podiumsdiskussion, die - meiner Ansicht nach – die wichtigste der Konferenz war. Dr. Woods betonte, daß die Teilnahme von Patienten mit seltenen Erkrankungen an klinischen Studien unbedingt notwendig ist. Voraussetzung muß Freiwilligkeit und eine umfassende Aufklärung sein. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß Eltern, die ihre Einwilligung für ihre Kinder geben, manchmal nicht zwischen Forschung und Behandlung unterscheiden können. Dieses *therapeutische Mißverständnis* kann bei klinischen Studien entstehen, wenn die Teilnehmer annehmen, daß ein Behandlungserfolg der Hauptzweck der Studie ist.

Doch klinische Studien sind nur ein Teil eines *wissenschaftlichen Prozesses* auf dem Weg zu einer wirksamen Therapie. Dr. Woods definierte Wissenschaft wie folgt: „Wissenschaft besteht darin, vorsichtig nach bestem Wissen Behauptungen aufzustellen gepaart mit einer gesunden Bereitschaft, sie im Lichte neuer Erkenntnisse zu überdenken“. Eine klinische Studie ist nicht mehr und nicht weniger als ein *wissenschaftliches Experiment*, für das es keine Erfolgsgarantie gibt. Obwohl alle vorklinischen Studien mit großer Sorgfalt durchgeführt werden, können immer noch bisher unbekannte Risiken bestehen. Das trifft besonders bei Phase-I- oder Phase-II-Studien zu, deren Zweck es ist, vor allem herauszufinden, ob eine neue Behandlung sicher ist oder nicht. Jeder klinisch Tätige, der Patienten zu einer Teilnahme an einer klinischen Studie einlädt, muß sich an den *hippokratischen Eid* erinnern, der verlangt, dem Patienten keinen Schaden zuzufügen. In diesen frühen Studienphasen kann man keinen Therapieerfolg

erwarten, z.B. wenn mit einer neuen Methode nur ein einzelner Muskel behandelt wird.

Die Wissenschaftler und Kliniker, die eine klinische Studie durchführen, müssen das Menschenmögliche tun, um die Eltern eines Kindes mit einer Muskelerkrankung über alle Einzelheiten einer Studie zu informieren. Wenn die Eltern am Ende dieses Informationsgesprächs immer noch nicht in der Lage sein sollten, zwischen wissenschaftlichen Forschung und einer Behandlung zu unterscheiden und ihr Einverständnis auf einer unrealistischen Hoffnung auf einen Therapieerfolg beruht, kann dieses Mißverständnis ihre Fähigkeit zu einer freien Entscheidung untergraben. Mit diesem Problem wurden die Zuhörer als Ausgangspunkt für die Diskussion konfrontiert. Folgender Vorschlag wurde unterbreitet, über den abgestimmt werden sollte:

*Falls Eltern ihrer Hoffnung auf einen Therapieerfolg in einer klinischen Studie Ausdruck geben, sollte es ihnen nicht erlaubt sein, ihr Einverständnis für eine Teilnahme ihres Kindes an dieser klinischen Studie zu geben.*

Ich berichte hier in verkürzter Form über die 70 Minuten lange, manchmal sehr emotionale Debatte zwischen den Zuhörern und den geladenen Experten auf dem Podium. Die Diskussion war sehr umfassend, und mit drei Ausnahmen an ihrem Ende konnte ich aus meinen Aufnahmen nicht erkennen, wer gesprochen hatte.

Es wurde eine Reihe wichtiger Punkte angesprochen, die in der Verantwortlichkeit der Wissenschaftler liegen. Wer eine Studie durchführt, sollte alle ihre Einzelheiten in einem entspannten Gespräch – mit einer Tasse Kaffee – langsam Satz für Satz ohne Zeitdruck und ohne medizini-

sche oder andere wissenschaftliche Fremdworte erklären. Die Eltern sollten gebeten werden, in ihren eigenen Worten eine Zusammenfassung des Gesagten abzugeben. Das gibt dem Wissenschaftler die Gelegenheit, irgendwelche Mißverständnisse zu korrigieren.

Das Risiko, daß ernste und unvorhergesehene Komplikationen eintreten könnten, muß offen diskutiert werden. Studien am Tier sind in ihrer Aussagekraft begrenzt, wenn es um die Vorhersage einer Wirkung am Menschen geht. Schließlich sind die mdx-Mäuse alle miteinander verwandt. Sie gehören alle zu einer Familie, deshalb könnte es sein, daß die Studienergebnisse mit ihnen nicht die ganze Bandbreite von Ergebnissen zeigen wie bei Menschen, die so verschieden voneinander sind. Ergebnisse von Studien am Menschen sind niemals zu 100% vorhersehbar: *ein Junge ist nicht einfach eine große Maus und auch nicht mit einem Hund vergleichbar!*

Es kommt oft vor, daß sich zwischen einem spezialisierten Arzt und einer Familie eine besondere Beziehung entwickelt. Sehr oft gehört dieser Spezialist dann auch zu dem Team, das eine klinische Studie durchführt. Diese Familien haben großes Vertrauen in ihren behandelnden Arzt, weil sie wissen, daß dieser immer im besten Interesse ihres Kindes handelt. Unter diesen Bedingungen kann es sein, daß die Familien die Einladung zu einer Studie durch den behandelnden Arzt ohne lange Erklärungen akzeptieren und die Einwilligung unterschreiben. Das kann aber dazu führen, daß sie die Ziele der Studie und ihre Risiken nicht vollständig verstanden haben. Die Familien und die Ärzte sollten deshalb sicherstellen, daß die Studie in allen Einzelheiten durchdiskutiert wurde.

Familien, die schon ältere Kinder mit der Erkrankung und die Erfahrung mit klinischen Studien haben, können denen helfen, alle diese Dinge zu verstehen, bei denen die Diagnose erst kürzlich gestellt wurde. Auch die Patientenorganisationen können eine große Hilfe sein. Sie sollten jedoch die Eltern nicht einfach zu einer Teilnahme ihrer Kinder an Studien ermutigen, sondern ihnen helfen, sich so genau wie möglich zu informieren. Nur dann können sich die Eltern eine wirklich eigene Meinung bilden.

Ein standardisiertes Einwilligungensformular oder wenigstens einige Vorlagen mit guten Beispielen in klarer, verständlicher Sprache würden sehr helfen. Viele Wissenschaftler würden es auch sehr begrüßen, wenn Textbausteine zur Verfügung stünden, in denen wichtige Teile der klinischen Studie in einer eltern- und patientenfreundlichen Weise erklärt werden.

In der Diskussion wurde mehr als einmal gesagt, daß *Hoffnung* zum Menschsein gehört und sie niemanden an seinem logischen Denken hindert. Patienten haben nicht unendlich viel Zeit und viele spüren, daß sie immer weniger wird. Die Teilnahme an einer klinischen Studie erscheint vielen als letzter Strohalm. Auch Patienten, die sehr klar erkennen, daß für sie selbst kaum eine Chance haben, von einer Studie zu profitieren – wie ein 20jähriger junger Mann mit Duchenne bemerkte –, können trotzdem den Wunsch haben, an einer Studie teilzunehmen, weil sie denen helfen möchten, „die nach ihnen kommen“. Die Hoffnung auf einen persönlichen Vorteil ist nicht immer der einzige Grund für den Wunsch nach einer Teilnahme an einer klinischen Studie. Der selbstlose Wunsch, anderen zu helfen, oder auch zum Wissen über Muskelkrankheiten

insgesamt beizutragen, kann eine Rolle spielen. Niemand sollte wegen seiner/ihrer Motive zur Teilnahme an einer klinischen Studie kritisiert werden.

Während ich diesen Bericht schreibe, fällt mir ein weiterer Grund für Hoffnung ein: Wenn am Ende einer Studie die vorläufigen Ergebnisse positiv eingeschätzt werden, gibt es manchmal eine Erweiterung der Studie in dem Sinne, daß alle Teilnehmer, auch diejenigen, die während der Studiendauer ein Placebo, ein Scheinmedikament, bekommen haben, das getestete Medikament für längere Zeit weiter erhalten, *bevor* es eine offizielle Zulassung erhält. Das kann auch ein starkes Motiv für eine Hoffnung auf einen Therapieerfolg sein.

Der Präsident von ActionDuchenne, **Nick Catlin**, der einen 9jährigen Sohn mit Duchenne hat, sagte: „Wir sind durch die Krankheit „verletzlicher“ geworden als Eltern von gesunden Kindern, aber das bedeutet nicht, daß wir mental nicht stabil wären. Wir können logische und klare Entscheidungen für unsere Kinder treffen. Vom dem Tag an, an dem wir die Diagnose erfahren haben, kämpfen wir gegen ein Todesurteil an für ein Kind, das noch wie ein gesundes herumrennt. Wir haben Höhen und Tiefen, an manchen Tagen ist es einfacher, mit der Situation fertig zu werden, und an manchen Tagen möchten wir einfach nur weinen.

Aber wir verlieren dadurch nicht unsere Fähigkeit zum Denken. Wir können zwischen Risiken und Vorteilen unterscheiden. Aber uns werden oft nicht alles Wissen offengelegt, und wir werden manchmal nicht ernst genommen. John Porter hatte recht, als er sagte, daß im neuen Zeitalter der personalisierten Medizin es eine Partnerschaft zwischen uns und Ihnen, den Wissenschaftlern und Klinikern geben muß, in der wir die Hauptrolle spielen. Wenn Sie uns nicht an Ihren Überlegungen teilhaben lassen, werden Sie keinen Erfolg haben. Wir wollen die Chance haben, aktiv an der Entwicklung einer Therapie beteiligt zu sein“.

Die Präsidentin des amerikanischen Parent Project Muscular Dystrophy, PPMD, **Patricia Furlong**, berichtete, daß ihre zwei Jungen mit Duchenne, Christopher und Patrick, 1995 und 1996 gestorben sind. Sie fuhr fort: „Beide hatten ein paar Jahre zuvor an der nicht erfolgreichen klinischen Studie über den Myoblastentransfer teilgenommen. Das war eine sehr schlimme Erfahrung und ich frage mich, wieviel Hoffnung wir haben dürfen, ohne Schaden zu nehmen?“

Wir wollen nur das Beste für unsere Kinder von dem Tag an, an dem sie geboren wurden, und die Diagnose Duchenne ändert daran nichts. Wir möchten mit Ihnen, den Wissenschaftlern und Klinikern, Partner auf Augenhöhe sein und in einem gemeinsamen Dialog so miteinander sprechen können, daß wir alle Einzelheiten einer Studie verstehen. Wir brauchen einen Dialog, um Ihnen unsere Sorgen zu sagen und um Ihre Antworten zu hören. Wir können mit Ihnen über die Belastungen sprechen, die wir zu tragen haben. Das wird anders sein, als Sie es sich vorstellen, denn Sie leben nicht jeden Tag 24 Stunden mit uns zusammen. Jeder von uns hat seine Hoffnungen, auch Sie haben sie, sonst würde es keine Forschung und keine klinischen Studien geben. Für unsere Kinder brauchen wir das Licht am Ende eines sehr langen Tunnels“.

Dr. **Karl Bettelheim**, Direktor von ActionDuchenne und Großvater von Frederick, einem 7 Jahre alten Jungen

mit Duchenne, wählte sehr drastische Worte, um seine Meinung zu sagen: „Der Vorschlag ist, in meinen Augen, eine Beleidigung in dreifacher Hinsicht: Als erstes ist er beleidigend für die Wissenschaftler, die eine klinische Studie durchführen, weil er bedeutet, daß das Studienprotokoll nicht mit der notwendigen Sorgfalt erarbeitet wurde. Zweitens ist er eine Beleidigung für die Eltern, denn er nimmt an, daß Eltern versuchen würden, die Studienergebnisse zu verfälschen, indem sie einen übermäßigen Druck auf ihre Kinder ausüben würden. Und es ist auch eine Beleidigung für die Kinder, indem er unterstellt, daß sie nur dann an einer Studie teilnehmen würden, wenn sie sich einen möglichen Erfolg davon versprechen.

Man muß die logischen Konsequenzen dieses Vorschlags betrachten: Nur Eltern, die sich keine Hoffnung auf einen Therapieerfolg für ihre Kinder machen, soll erlaubt werden, in eine klinische Studie für ihre Kinder einzuwilligen. Ich glaube, daß man kaum Eltern finden wird, die keinerlei Hoffnung mehr für ihre Kinder haben. Ich möchte deshalb ausdrücklich betonen: Diese Doktrin wurde von Ethikern aufgestellt und empfohlen, die dem Wahn unterliegen und an der Vorstellung festhalten, daß sie die Einzigen sind, die das Recht haben, über Moral und Ethik zu urteilen. Sie vergessen dabei völlig, daß sie Eltern, die das Beste für ihre Kinder wollen, mit diesem Vorschlag moralisch und ethisch verletzen.

Um Ihnen zu erklären, was ich meine, lassen sie mich eine Szene aus einem BBC-Film beschreiben, der im Mai 1941 spielt und für den ich als wissenschaftlicher Berater tätig war. In einem Krankenhaus in Oxford liegt Johnny Cox, ein viereinhalb Jahre alter Junge, im Koma. Auf der einen Seite des Bettes sitzt der Vater, Herr Cox, und auf der anderen Seite der behandelnde Arzt, der zu Herrn Cox sagt: „Es gibt absolut keine Garantien, der letzte Patient, an dem wir dieses Medikament ausprobiert haben, hat es nicht überlebt“. Herr Cox antwortet: „Ich weiß, daß Sie keine Wunder versprechen, ich verstehe das“. Am näch-

sten Tag tritt eine deutliche Besserung ein. Der behandelnde Arzt sagt: „Wir werden ihn über vier Wochen weiter behandeln, auch wenn er sich vollkommen erholt zu haben scheint, hören wir nicht auf“. Drei Tage später, obwohl alles gut zu sein scheint, hat das Kind plötzlich Krämpfe und stirbt innerhalb von 10 Minuten. Eine Obduktion ergibt, daß der Junge nicht an seiner bakteriellen Infektion gestorben ist, sondern an einem Riß in der Halsschlagader, der durch diese Infektion verursacht worden war. Das Medikament war Penicillin, und das war der erste klinische Versuch mit diesem ersten Antibiotikum.

Ich würde sagen, daß jeder in diesem Raum, der von der Behandlung mit Penicillin oder einem anderen Antibiotikum, das als Folge dieser großartigen Entdeckung entwickelt wurde, profitiert hat, die Pflicht hat, gegen diesen grauenhaften Vorschlag zu stimmen“.

Und das wurde getan! Wir wurden gebeten, unsere blauen Karten in die Höhe zu halten, wenn wir dem Vorschlag zustimmten, und die gelben, wenn wir dagegen waren. Das Ergebnis war sofort klar: Ungefähr 98% der Teilnehmer hielten ihre gelben Karten in die Höhe. Es war nicht mehr notwendig, eine Gegenprobe zu machen.

Dr. Woods ergänzte meine Zusammenfassung durch den folgenden Kommentar: „Die Diskussion war komplex, sehr detailliert und oft emotional. Es wurde sehr deutlich, daß die Wissenschaftler in einer engen Partnerschaft mit den Eltern zusammenarbeiten müssen. Außerdem wurde sehr klar, daß Hoffnung wichtig und notwendig ist, um mit dieser Krankheit fertigzuwerden. Hoffnung sollte die Eltern und die Patienten aber nicht blind machen für die tatsächlichen Risiken einer klinischen Studie. Es muß noch viel getan werden, um einwandfreie Informationen zur Verfügung zu haben, die es garantieren, daß auf der ganzen Welt eine sichere und ethisch einwandfreie Teilnahme an klinischen Studien möglich ist“.

## Die Entwicklung neuer krankheitsspezifischer Behandlungen und ihre systemische Anwendung.

Der Einführungsvortrag dieses Teils der Konferenz wurde von **Kenneth Fischbeck** (National Institute of Neurological Disease and Stroke, NINDS, Bethesda bei Washington DC, USA) gehalten: **Neue Behandlungsformen für erbliche neuromuskuläre Erkrankungen**. Dr. Fischbeck erläuterte die therapeutischen Herausforderungen bei Muskeldystrophie Duchenne und die Möglichkeiten einer Therapie.

Bei den pharmakologischen Forschungen geht es um Substanzen wie *Ataluren*<sup>®</sup> von PTC Therapeutics, das die Translation, die Übersetzung, der fehlerhaften mRNA in das Protein korrigieren soll und um Substanzen, die die Regeneration des Muskels beeinflussen könnten, wie zum Beispiel Myostatin-Hemmstoffe. Auch an der Übertragung des normalen Dystrophin-Gens mit Adenovirus-Vektoren und adeno-assoziierten Viren, AAV, in die Zellen wird gearbeitet. Bei Hunden gab es allerdings damit beträchtliche Entzündungsreaktion als Nebenwirkungen. Auch mit Dystrophin-Genen beladene Plasmide wurden direkt in Mäuse und Hunde injiziert, und es zeigte sich ein gewisser Therapieerfolg. Von Dr. *Jerry Mendell* und seinem Team am

Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio, USA, wird zur Zeit eine klinische Studie durchgeführt, bei der stark verkürzte Dystrophin-Gene mit AAV-Vektoren eingebracht werden.

Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete vor kurzem über die erste erfolgreiche klinische Gentransfer-Studie bei der Giedergürtel-Muskeldystrophie Typ 2D. Diese wird durch den Verlust von alpha-Sarkoglykan (SGCA) verursacht, einem der Proteine des Dystrophin-Glycoprotein-Komplexes, der ein Ende des Dystrophins in der Muskelzellmembran verankert. Dr. Mendells Team brachte das kurze SGCA-Gen – es besteht nur aus 9.927 Basenpaaren – mit einem AAV1-Vektor durch eine lokale Injektion in einen kleinen Fußmuskel von drei Patienten ein. Nach 6 Wochen war der Proteinspiegel um das 4-5fache gegenüber der Kontrolle angestiegen und der Dystrophin-Glykoprotein-komplex war wiederhergestellt. Es wurde allerdings eine Immunantwort auf den Virusvektor beobachtet. Das heißt, daß Immunreaktionen bei künftigen klinischen Studien berücksichtigt werden müssen. Die Einzelheiten dieser Studie sind im September 2009 in den *Annals of Neurology*,



Vol. 66, Seite 267-270 veröffentlicht worden. Präsentationen über Gentransfer bei Muskeldystrophie wurden auch von Dr. Jon Wolff und Dr. Luis Garcia vorgestellt, sie sind weiter unten zusammengefaßt.

Dr. Fischbeck berichtete auch über die Entwicklung der Exon-Skipping-Therapie bei Muskeldystrophie Duchenne. Die Ergebnisse der präklinischen Studien bei der mdx-Maus waren ermutigend. Die Ergebnisse klinischer Studien mit Duchenne-Jungen, bei denen die Antisense-Oligonukleotide in einen einzigen Muskel lokal injiziert wurden, wurden in 2007 und 2009 von Forschergruppen in den Niederlanden (Zusammenarbeit mit Prosensa) und in Großbritannien (Zusammenarbeit mit AVI) veröffentlicht. Über die darauffolgenden systemischen Studien berichteten Dr. Judith von Deutekom und Dr. Francesco Muntoni, (siehe die folgenden Zusammenfassungen).

Dr. Fischbeck sprach danach auch über die Bemühungen, eine Therapie für die *Spinale Muskelatrophie* zu entwickeln. Hemmstoffe des Enzyms Histondeacetylase, HDAC, können die Menge des SMN-Proteins und die Überlebenszeit bei SMA-Mäusen deutlich erhöhen. Mit einem High-Throughput-Screening wurden Substanzen gefunden, die das Exon 7 beim Zusammensetzen der mRNA des SMN2-Gens *nicht* entfernen. Oligonucleotide, die von Dr. Adrian Krainer entwickelt wurden, sind darin noch wirkungsvoller. Alle diese Substanzen steigern die Menge des SMN-Proteins und können bei der SMA-Maus zu einer Besserung führen. Dr. Brian Kaspar und andere haben mit AAV-Vektoren das SMN-Gen transferiert. Die Ergebnisse waren ermutigend, wie es am Ende dieses Kapitels beschrieben ist.

Wie schon in anderen Vorträgen besprochen, spielt das SMN-Protein eine wichtige Rolle im Spleißosom aller Zellen. Aber wahrscheinlich wird es auch für den Transport von mRNA durch die langen Nervenstränge der Motoneuronen zu den motorischen Endplatten an den Muskelfasern gebraucht. Dort werden die mRNAs benötigt, um Proteine zu produzieren. Eine ungenügende Menge von SMN-Protein könnte dazu führen, daß die Signale der Nerven nicht richtig zur Muskulatur geleitet werden und es deshalb zur Muskelschwäche der SMA kommt.

Dr. Fischbeck schloß seinen Vortrag mit den Worten: „Nach der Entdeckung des Dystrophin-Gens und seines Proteins vor mehr als 20 Jahren hatten wir geglaubt, wir würden schnell Behandlungen für neuromuskuläre Erkrankungen haben werden. Diese Hoffnung ist leider enttäuscht worden, aber mit neuen wissenschaftlichen Methoden und mit der wachsenden Beteiligung der Industrie werden wir die Hindernisse überwinden, die einer sicheren und wirksamen Therapie im Wege stehen.“

Anschließend wurde über die vier klinischen Studien mit der Exon-Skipping-Technik diskutiert. Bei den beiden ersten wurden die Antisense-Oligonukleotide, AOs, *lokal* in einen einzigen Muskel injiziert. Die Ergebnisse sind inzwischen veröffentlicht, aber die der beiden nächsten Studien noch nicht, bei denen die AOs *systemisch* in die Blutbahn injiziert wurden. Das Skippen des Exons 51 war das Ziel dieser vier Studien, weil 13% aller Duchenne-Patienten – die größte Gruppe, die nur das Skippen eines Exons braucht - davon profitieren würden. Ich gebe hier eine Zusammenfassung der Vorträge von Dr. Judith van Deute-

kom und Dr. Francesco Muntoni. Alle vier klinische Studien sind in meinem Forschungsbericht, den ich im Oktober 2009 auf Englisch und im Dezember 2009 auf Deutsch aktualisiert habe, in allen Einzelheiten beschrieben.

**Judith van Deutekom** (Prosensa Therapeutics, Leiden, Niederlande) sprach über **Ergebnisse der Exon-Skipping-Studien von Prosensa**. Normalerweise dauert die Entwicklung eines neuen Medikamentes mindestens zehn Jahre. Unsere Universitäts-Wissenschaftler zusammen mit den Firmen *Prosensa* und *AVI* haben jedoch nur acht Jahre gebraucht, um nach dem ersten Beweis eines erfolgreichen Exon-Skippings im Jahre 1998 in kultivierten Muskelzellen eines Duchenne-Patienten und in der lebenden mdx-Maus mit der ersten klinischen Studie 2006 am Menschen zu beginnen. Mit dieser *proof-of-principle*-Studie konnte zum ersten Mal bewiesen werden, daß diese neue Technik bei Jungen mit Duchenne tatsächlich funktioniert.

In dieser ersten Studie von Prosensa wurden zwischen Januar 2006 und März 2007 das 2'-*O*-Methyl-AO PRO051, das gegen das Exon 51 des menschlichen Dystrophins gerichtet ist, vier Duchenne-Jungen *lokal* in einen Schienbeinmuskel injiziert. Nach vier Wochen enthielten bis zu 95% der Muskelfasern neues Dystrophin. Es wurde nachgewiesen, daß diese Behandlung sicher und ohne Nebenwirkungen war, aber es konnte kein positiver therapeutischer Effekt bei den Kindern erwartet werden. Die gesamte Studie wurde im Dezember 2007 im *New England Journal of Medicine*, Vol. 357, Seite 2677-86 veröffentlicht.

Prosensas erste *systemische* Exon-Skipping-Studie wurde in Löwen in Belgien und in Göteborg in Schweden zwischen April 2008 und Mai 2009 durchgeführt. Zwölf Patienten erhielten PRO051 in 5 wöchentlichen Injektionen unter die Haut, *subkutan*, in die Blutzirkulation gespritzt, damit alle Muskeln erreicht wurden. Die Dosis wurde von 0,5 bis auf 6 mg/kg gesteigert.

Dr. van Deutekom durfte nicht über alle Ergebnisse der Studie berichten, weil sie erst in einigen Monaten veröffentlicht werden. Sie hat aber erwähnt, daß neues Dystrophin, dem die vom Exon 51 kodierte Aminosäure fehlte, in den untersuchten Muskeln nachgewiesen werden konnte. Die Menge des Dystrophins war dosisabhängig, d.h., je höher die Dosis war, desto mehr Dystrophin war entstanden. Es sind keine Nebenwirkungen aufgetreten, diese Behandlung ist also sicher. Dies festzustellen, war das wichtigste Ziel der Studie. Es wurden aber auch Muskelfunktionstests durchgeführt, weil die Chance bestand, daß sich bei den Jungen schon ein positiver therapeutischer Effekt zeigen würde.

Nach der vier Wochen langen Behandlung erhält jetzt jeder der zwölf Patienten das Medikament wöchentlich mit der höchsten Dosis mindestens sechs Monate lang injiziert. Auch dabei traten bisher keine Nebenwirkungen auf.

**Francesco Muntoni** (University College, London, UK) präsentierte: **Ergebnisse der Exon-Skipping-Studien von AVI**. In den beiden britischen Studien wurde ein anderer Typ von AOs verwendet, die *Morpholino-AOs*. In der *lokalen* Studie zwischen Herbst 2007 und Ende 2008 behandelten die britischen Wissenschaftler einen der beiden kleinen EDB-Fußmuskeln, *extensor digitorum brevis*, von 7 Duchenne-Jungen mit dem Morpholino-AO AVI-4658 gegen Exon 51, das vom britischen MDEX Konsortium in

Zusammenarbeit mit der Firma *AVI Biopharma* in Bothell bei Seattle, USA, entwickelt wurde. Vier Wochen nach der Injektion von 0,09 oder 0,9 mg der Substanz enthielten bis zu 42% der Muskelfasern an der Injektionsstelle das neue, aber verkürzte Dystrophin, jedoch nur bei den 5 Kindern, die die höhere Dosis erhalten hatten; bei den beiden mit der niedrigeren Dosis zeigte sich kein Effekt. Wie bei der niederländischen lokalen Studie konnte auch hier kein therapeutischer Effekt erwartet werden, es wurden aber auch keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Studie wurde im August 2009 vom Journal *The Lancet Neurology* online veröffentlicht und im Druck im Vol. 8, Seite 918-928.

Die britische *systemische* Studie hat im Februar 2009 begonnen und wird im März 2010 beendet sein. 18 Duchenne-Jungen erhielten ansteigende Dosen von 0,5 bis 20 mg/kg/Woche insgesamt 12 Wochen lang *intravenös* injiziert. Zwei Wochen vor und zwei Wochen nach der Behandlung wurden Biopsien durchgeführt zur Analyse der Dystrophin-mRNA und des Proteins. Wie auch in der niederländischen Studie war der Nachweis der Sicherheit der Hauptzweck der Studie, aber die Muskelfunktionen wurden auch getestet, weil es einen therapeutischen Effekt geben könnte. Es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Alle Ergebnisse der Studie werden in der zweiten Hälfte des Jahres 2010 veröffentlicht werden. Es wurde jedoch zumindest bei einigen der 12 behandelten Patienten schon ein Skipping des Exons 51 und eine Produktion von neuem Dystrophin festgestellt.

**Diskussion:** Ich konnte anhand meiner Aufzeichnungen nicht alle Stimmen der Beteiligten erkennen.

Exon-Skipping ist die am weitesten fortgeschrittene Forschung nach einer Therapie für Duchenne.

*Judith van Deutekom:* Prosensa hat beide Methoden der systemischen Injektion, intravenös und subkutan, an Mäusen und Affen getestet. Sie sind in der Wirkung vergleichbar, aber die subkutane Injektion wird praktischer sein, weil sie zu Hause gemacht werden kann, ohne daß ein Arzt oder das Krankenhaus aufgesucht werden muß und weil das Risiko von Komplikationen geringer ist.

*Annemieke Aartsma-Rus:* Durch Exon-Skipping werden keine neuen Muskelfasern entstehen, nur die noch vorhandenen werden erhalten und stabilisiert. Deshalb werden Patienten im Rollstuhl nicht wieder laufen können, aber sie werden wahrscheinlich ihre Hände und Arme länger gebrauchen können.

*Judith van Deutekom:* Bei beiden Methoden des Exon-Skippings wurden bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen festgestellt. Aber nur die Zeit wird zeigen, ob langfristige Risiken vorhanden sind. Prosensa untersucht alle seine AOs auf *off-target* Effekte, also ob sie andere Gene als das Dystrophin-Gen beeinflussen können.

Beide Typen von AOs können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Deshalb wird das Skipping das Dystrophin im Gehirn nicht beeinflussen können, das kürzer als normal ist und für mentale Probleme bei manchen Patienten verantwortlich sein könnte.

Das Exon-Skipping ist bisher im Herzmuskel nicht besonders effektiv. Es könnte sein, daß es schließlich Bekker-Patienten mit schweren Herzproblemen geben wird.

*Judith van Deutekom:* 2'-O-Methyl-AOs werden von der Herzmuskulatur aufgenommen, zwar in niedrigerer Kon-

zentration, aber mit einer längerer Halbwertszeit.

*Judith van Deutekom:* Die AOs für das Skipping von Exon 51 werden als erste von der FDA und EMEA zugelassen werden. Das wird noch ein paar Jahre dauern. Die nächsten werden dann in kurzen Abständen folgen.

*Francesco Muntoni:* Wir sind so nahe wie noch nie an der Zulassung von Medikamenten zum Exon-Skipping. Ich lag aber immer falsch mit einer genaueren zeitlichen Schätzung.

Mein (GS) persönlicher Beitrag zu dieser Diskussion wäre: Bei meinem Interview mit *Gertjan van Ommen* in 2004 in Monaco sagte er, daß es noch 10 Jahre dauern wird, bis ein Exon-Skipping-Medikament für unsere Jungen zur Verfügung stehen wird.

**Jon Wolff** (Universität von Wisconsin und Roche Madison Inc., Madison WI, USA) erläuterte seine Versuche mit Plasmiden, mit „nackter DNA“, in seinem Vortrag über **Genübertragung durch Perfusion einer Extremität.**

Plasmide sind kleine ringförmige DNA-Strukturen ohne Proteine in Bakterien, die dadurch meistens resistent gegen Antibiotika werden. Um herauszufinden, ob sich eine solche nackte DNA-Struktur als Vektor für Gentransfer eignet, übertrugen die Wissenschaftler die gesamte cDNA, das heißt, alle 79 Exons des Dystrophin-Gens zusammen mit Kontrollsequenzen auf solche Plasmide und injizierten dieses Vektorsystem unter Druck in die Hinterbeine von mdx-Mäusen. Der Druck wurde durch eine kurze Unterbrechung der Blutzirkulation mit einer Blutdruckmanschette erzeugt. Nach wiederholten Behandlungen hatten 15% aller Muskelfasern etwa 20% der normalen Menge neues Dystrophin, das für die restliche Lebensdauer der mdx-Mäuse stabil blieb. Diese *hydrodynamische Behandlung* wurde von den Mäusen gut vertragen, und die Muskelfunktion der behandelten Beine war deutlich verbessert.

Als Vorbereitung für eine Anwendung am Menschen testeten Dr. Wolff und seine Kollegen diese Methode an gesunden, also nicht-dystrophischen Affen. Nach einer einzigen Injektion von Plasmiden, die nicht das Gen für Dystrophin sondern das für das Enzym beta-Galaktosidase enthielten, war in 30 – 40% der Muskelfasern der behandelten Beine dieses Markierungsprotein nachweisbar.

Durch diese Behandlung unter Druck entstand eine Schwellung in der behandelten Muskulatur, die aber nach 24 Stunden wieder verschwand. Mehr als 100 Beine von Affen wurden bisher so behandelt ohne schädliche Nebenwirkungen.

Um zu testen, ob diese Methode zur Behandlung von Duchenne-Jungen geeignet wäre, wurden drei gesunden Erwachsenen in einem vorläufigen Experiment erst einmal nur physiologische Salzlösungen injiziert.

Die Exon-Skipping-Medikamente, die jetzt klinisch getestet werden, wird man voraussichtlich wiederholt während des ganzen Lebens eines Duchenne-Patienten spritzen müssen. Eine Weiterentwicklung – die *nächste Generation* dieser genetischen Technik – könnte darin bestehen, daß nur eine einzige Injektion notwendig wäre. Die Arbeitsgruppen um Dr. *Luis Garcia* am Institut für Myologie der Pierre und Marie Curie Universität in Paris und um Dr. *Aurélie Goyenvalle* an der Universität Oxford haben eine solche neue Methode in den letzten Jahren entwickelt.

Bei dieser Technik wird das modifizierte Gen für den Spleißfaktor U7 zusammen mit der Antisense-Sequenz gegen das zu skippende Exon mit AAV-Vektoren in die Muskelzellen eingeschleust. Dadurch kann die Zelle das AO-Medikament für das Exon-Skipping dauerhaft *selbst herstellen*. Ich habe die Einzelheiten dieser AAV-U7-Technik in meinen Exon-Skipping-Berichten in allen Einzelheiten beschrieben.

**Luis Garcia** berichtete in seinem Vortrag mit dem Titel **Neue Ergebnisse der systemischen AAV Ganzkörperbehandlung** über erste Ergebnisse bei der Übertragung dieser Methode von mdx-Mäusen auf die wesentlich größeren dystrophischen GRMD-Hunde. Die Studien bei der Maus hatten gezeigt, daß zwei Monate nach der Injektion des AAV-U7 Systems gegen Exon 23 in die Schwanzvene nahezu alle Muskelfasern, auch die des Herzmuskels, verkürztes Dystrophin produzierten, das nicht die Aminosäuren enthielt, die vom Exon 23 betimmt werden.

Für die Experimente an den Hunden wurde ein U7-System verwendet mit den Antisense-Sequenzen gegen die Exons 6 und 8 der mRNA des Hunde-Dystrophins, um das Leseraster, das durch die Deletion des Exon 7 verschoben war, wieder zu normalisieren. Dieses AAV-Vektor-System wurde mit der von Dr. Jon Wolff entwickelten hydrodynamischen Technik in ein Bein eines GRMD Hundes injiziert.

Nach den positiven Ergebnissen dieser regionalen Behandlung, wurde beim dystrophischen Hund *Droopy* mit Hilfe einer Pumpe außerhalb des Körpers in einem künstlichen Blutkreislaufsystem 200 Milliliter einer Lösung, die 270 Billionen ( $270 \times 10^{12}$ ) Viruspartikel enthielt, in vier Portionen innerhalb von ungefähr 5 Minuten systemisch zugeführt. Durch einen Herz-Lungen-Bypass wurde bei dieser Ganzkörperbehandlung eine Durchströmung der Lunge so weit als möglich vermieden.

Zwei Monate später wurde nach Muskelbiopsien festgestellt, daß alle Muskeln die Dystrophin-mRNA ohne die Sequenzen der Exons 6 – 9 enthielten und auch das entsprechend verkürzte Dystrophin-Protein. Das Skippen des Exon 9 war nicht beabsichtigt, aber sein Fehlen beeinträchtigt das Leseraster nicht. Der Hund vertrug diese Prozedur sehr gut, aber die Menge des neu hergestellten Dystrophins war zu gering, um einen Effekt auf die Muskelfunktion zu haben, obwohl eine große Menge des Vektors verabfolgt wurde. Möglicherweise ist der Vektor durch einen Mechanismus im Blut blockiert worden und konnte deshalb nicht aus dem Blutstrom ins Muskelgewebe ge-

langen. Erst wenn dieses Problem gelöst ist, können klinische Studien an Duchenne-Jungen geplant werden. Im letzten Vortrag dieses Teils des Treffens sprach **Brian Kaspar** (Nationwide Children's Hospital, Columbus OH, USA) über **Gentherapie bei Spinaler Muskelatrophie, SMA**, bei der es darauf ankommt, das SMN-Protein durch eine *systemische* Technik in die Motoneuronen zu transportieren. Trotz großer Anstrengungen während der letzten 10 Jahre bleibt es aber weiter eine Herausforderung, das Zentralnervensystem – das Gehirn und das Rückenmark – zu erreichen. Dr. Kaspar berichtete, daß ein adeno-assoziiertes Virus vom Typ 9, AAV9, in *neugeborenen* Mäusen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und ein grün fluoreszierendes Markierungsprotein, GFP, oder das Gen für das SMN-Protein in die Motoneuronen einschleusen kann.

Diese Viren erreichten eine große Zahl der Neurone im gesamten Gehirn und viele Motoneurone im Rückenmark, wo dann das fluoreszierende Protein bzw. das SMN-Protein produziert wurden. Im *erwachsenen* Tier wurden von diesem Vektor aber fast nur die Astrozyten – das sind Zellen, die die Nervenzellen und die Blutgefäße im Gehirn umgeben –, aber auch eine kleine Zahl von Nervenzellen erreicht, in denen dann das grün fluoreszierende Protein produziert wurde. Aber die Skelett- und Herzmuskulatur wurde sowohl beim neugeborenen als auch beim erwachsenen Tier von diesen Vektoren erreicht.

Es wurde eine Studie mit der SMN2-delta7-Maus, dem Tiermodell für die schwere Form der SMA, Werdnig-Hoffmann, durchgeführt. Diese Mäuse haben kein funktionsfähiges SMN1-Gen, und in der mRNA des SMN2-Gens fehlt das Exon 7. Den jungen, nur 5 bis 13 Tage alten Mäusen wurde der AAV9-SMN-Vektor systemisch injiziert. Während die unbehandelten SMA-Mäuse nur 15 – 20 Tage leben, hatten die während dieses Zeitfensters behandelten Mäuse keine SMA-Symptome mehr und lebten länger als 100 Tage. Sie erreichten später aber nur ungefähr die Hälfte der Körpergröße von normalen Mäusen.

Dieses Experiment mit einem Vektor, der nach intravenöser Injektion die Motoneurone erreichen konnte, wurde in anderen Laboratorien wiederholt. Die französische Gruppe um Dr. **Martine Barkats** verwendete AAV9 bei SMA-Katzen und erzielte ähnliche Ergebnisse.

Die nächsten Schritte könnten Studien an Primaten, zum Beispiel Affen sein, um die Sicherheit dieses Verfahrens zu testen. Erst dann kann man klinische Studien bei Kindern mit SMA planen.

## Der Aufbau von Patientenregistern für klinische Studien.

Zurzeit werden vermehrt klinische Studien zur Entwicklung von Behandlungen für neuromuskuläre Erkrankungen durchgeführt oder befinden sich in Vorbereitung. Deshalb werden *Patientenregister* immer wichtiger, um z.B. Teilnehmer mit abgesicherter genetischer Diagnose und aktuellen klinischen Daten im Einzugsgebiet von Studienzentren zu finden.

Die drei Vortragenden dieses Teils des Treffens diskutierten als erfolgreiche Beispiele vor allem die internationalen Register für Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und für Spinale Muskelatrophie (SMA), die sich an der

Universität von Montpellier in Frankreich befinden: [www.treat-nmd.eu/patients/patient-registries/global-registries](http://www.treat-nmd.eu/patients/patient-registries/global-registries). Mit dieser Adresse können auch 19 nationale DMD-Register, 17 SMA-Register und 8 Register für myotone Dystrophie Typ 1 erreicht werden. All diese Register sind untereinander durch TREAT-NMD vernetzt. Deshalb müssen sich Patienten mit DMD oder SMA nur in ein einziges Register eintragen, bevorzugt in ihr nationales Register, weil von ihnen eine Liste der unbedingt notwendigen Daten, *the minimal data set*, in anonymisierter Form zum internationalen DMD oder SMA-Register gesandt wird.

Patienten, die in Ländern ohne nationale Register wohnen, können ihre Daten in ein online-Register eintragen, das nur Daten abfragt, die vom Patienten selbst eingegeben werden können. Das deutsche DMD-Register steht im Internet unter [www.dmd-register.de](http://www.dmd-register.de).

Im folgenden habe ich eine Reihe von Vorteilen der Register aufgelistet, wie sie von allen drei Vortragenden besprochen wurden:

(1) Die Register bringen die Patienten und ihre Familien, die an einer Teilnahme an Studien interessiert sind, zusammen mit den Wissenschaftlern an den Universitäten und in der Industrie, die „ihre“ Erkrankung und deren möglichen Behandlungen erforschen wollen.

(2) Sie führen zu einer schnelleren Rekrutierung von Patienten, sobald ein Studienprotokoll ausgearbeitet ist. Dadurch wird eine effektivere Verwendung von Forschungsgeldern erreicht.

(3) Daten über die klinische Betreuung der Patienten können helfen, Standards für Behandlungen auszuarbeiten und weiterzuentwickeln, die internationalen Empfehlungen entsprechen.

(4) Die registrierten Patienten und ihre Familien fühlen sich nicht alleingelassen, sondern der Gruppe ihrer Krankheit zugehörig. Sie erhalten aktuelle Informationen über Fortschritte der Forschung, über neue Betreuungsmaßnahmen und geplante klinische Studien, für die sie eventuell gebraucht werden.

(5) Die Speicherung der klinischen Daten ist wichtig, weil sie Hinweise auf den *natürlichen Verlauf* der Krankheit geben, weil sie sogar als Kontrollen während der klinischen Studien dienen können, und außerdem stehen sie nach der Zulassung zur Dokumentation der positiven und negativen Wirkungen über eine lange Zeit während der Behandlung zur Verfügung. Sie erleichtern dadurch das Zulassungsverfahren eines Medikaments

(6) Dies ist besonders bei seltenen Krankheiten wichtig, weil die Sicherheits- und Doppelblindstudien nicht immer wie bei einem „normalen“ Medikament durchgeführt werden können, denn es sind meistens nicht genügend geeignete Patienten für die verschiedenen klinischen Studien vorhanden und oft nur sehr schwierig zu erreichen.

In ihrem Vortrag **Huntington und SMA berichtete Jacqueline Jackson** (Indiana University, Bloomington, IN, USA), daß einige der wichtigsten Register schon sehr lange bestehen: das für Huntington seit 1979, für SMA seit 1986, für Alzheimer seit 1990, für Parkinson seit 1998, für Charcot-Marie-Tooth seit 2001 und seit 2002 auch für das familiäre intrakranielle Aneurysma – Ausweitung eines Blutgefäßes im Gehirn. Register für viele der neuromuskulären Erkrankungen sind auf der oben angegebenen Internetseite von TREAT-NMD aufgeführt. Das SMA-Register in Indiana enthält mittlerweile Daten von 2.300 SMA-Patienten aus 2.160 Familien und für Huntington von 14.000 Patienten aus mehr als 3.000 Familien mit insgesamt 138.000 Personen.

Wissenschaftler, die Zugang zu diesen Patientendaten haben möchten, schicken den Vorschlag für ihr Forschungsprojekt dem wissenschaftlichen Beirat des Registers, der es beurteilen und der dann seine Zustimmung geben muß. Dadurch konnten bereits Tausende von Familien an wissenschaftlichen Forschungen und klinischen

Studien teilnehmen, die zu Tausenden von Veröffentlichungen über diese Krankheiten führten.

**Per Nilsson** (Actelion Pharmaceuticals, Allschwil bei Basel, Schweiz) beschrieb in seinem Vortrag **Die Perspektiven der Zulassungsbehörden und der Industrie** die Vorteile, die Patientenregister für die Forschung der Pharmaunternehmen haben. Er nannte als Beispiele die Medikamente Myozyme<sup>®</sup> von Genzyme gegen die Pompe-Krankheit und Zavesca<sup>®</sup> von Actelion gegen die Niemann-Pick-Krankheit Typ C. Wenn es Register für diese beiden seltenen Krankheiten schon vor Beginn der Entwicklung dieser Medikamente gegeben hätte, wären sie wesentlich schneller fertig gewesen und hätten weniger gekostet.

Ein anderes Beispiel ist Tracleer<sup>®</sup> von Actelion gegen arteriellen pulmonalen Hochdruck, PAH. Tracleer wurde 2002 in der EU zugelassen, nachdem Daten von 170 Patienten aus zwei randomisierten Studien vorlagen. Die Bedingung war, daß mit einem besonderen Risiko-Programm nach der Vermarktung alle auftretenden Nebenwirkungen den Gesundheitsbehörden berichtet werden. Das wurde verlangt, nachdem sich in den Studien gezeigt hatte, daß bei ungefähr 11% der Patienten eine vorübergehende Vermehrung der Leberenzyme vorgekommen war. Im Zuge dieser Maßnahmen wurde ein PAH-Patientenregister eingerichtet, das nach vier Jahren die Daten von fast 5.000 behandelten Patienten enthält, die 80% der Verschreibungen in der EU erhielten. Diese Register sind ein Vorbild für die gezielte Dokumentation von Nebenwirkungen bei seltenen Erkrankungen.

Im Jahre 2000 wurde in Schweden eine internationale Patientendatenbank aufgebaut, in der Daten von Patienten gesammelt werden, bei denen nach einem ischämischen Schlaganfall Blutgerinnsel mit einer thrombolytischen Therapie aufgelöst wurden. Das Register enthielt schließlich die Daten von 11.000 Patienten aus 30 Ländern. Mit dem Register konnte nachgewiesen werden, daß die thrombolytische Therapie, deren Vorteil in kontrollierten klinischen Studien bewiesen wurde, in die klinische Praxis übernommen werden konnte. Auch das zeigt, wie wichtig Patientenregister für die Entwicklung von Behandlungen für schwere Erkrankungen sind.

**Hanns Lochmüller** (TREAT-NMD, Newcastle, UK) beendete diesen Teil der Konferenz mit seinem Vortrag: **TREAT-NMD-Patientenregister**. Er erwähnte, daß es drei Jahre gedauert hat, bis die 150 Duchenne-Patienten in die große deutsche Studie aufgenommen waren, in der Prednison mit Cyclosporin kombiniert wurde. Die Studie wurde von Professor **Rudolf Korinthenberg** an der Kinderklinik der Universität Freiburg geleitet und zeigte, daß die zusätzliche Gabe von Cyclosporin die Wirkung von Prednison allein nicht steigern kann. Es war damals noch kein Patientenregister verfügbar, das die Rekrutierung der Patienten schneller und einfacher gemacht hätte.

Eine verlässliche Genotyp-Phänotyp Korrelation, das heißt, eine nachweisbare Abhängigkeit der klinischen Symptome von der Art der genetischen Mutationen, wäre auch von großer praktischer Bedeutung. Es könnte damit vorhergesagt werden, ob z.B. tatsächlich eine Becker-Dystrophie nach dem Skippen eines oder mehrerer Exons zur Normalisierung des Leserasters entstände und wie stark

ihre Symptome wären. Die Kombination aus genetischen und klinischen Daten im DMD/BMD-Register kann die Aufstellung einer solchen Korrelation sehr erleichtern.

Bei TREAT-NMD ist man darauf eingerichtet, den Patientenorganisationen bei der Einrichtung von Registern

für die neuromuskuläre Erkrankungen zu helfen. Auch das *European Neuromuscular Center*, (ENMC) in den Niederlanden hilft in Zusammenarbeit mit TREAT-NMD Patientenregister zu errichten und zu pflegen.

## Die Messung von Änderungen im Krankheitsverlauf.

Diese Messungen – auf Englisch *outcome measures* – sollen aussagekräftige Veränderungen im Krankheitsverlauf eines Patienten erfassen und es ermöglichen, ein Urteil über bestimmte Behandlungen zu treffen. Diese Definition habe ich im Internet gefunden. Im Programm dieses Treffens hieß es: „Die richtige Auswahl der Meßmethoden und dessen, was gemessen werden soll, kann entscheidend für den Erfolg einer Studie sein. Diese Auswahl zu treffen, kann ein langer und zeitaufwendiger Prozeß sein. Wenn diese Auswahl dann getroffen wurde, müssen viele praktische Dinge besprochen und festgelegt werden, um die richtige Durchführung der Messungen sicherzustellen.“

Es gab drei Vorträge über dieses Thema: **Michael Rose** (Kings Kollege, London, UK) **Nach welchen Kriterien sollten wir die Messungen von Veränderungen bei klinischen Studien auswählen?** **Julaine Florence** (Washington University, St. Louis, MO, USA) **Durchführung und Verbesserung von Messungen bei klinischen Studien.** **Jeremy Hobart** (Peninsula Medical School, Plymouth, UK) **Qualitätssicherung bei Messungen in klinischen Studien.**

Sehr viele Einzelheiten wurden von den Vortragenden genannt, welche nach meiner Meinung für die meisten Pa-

tienten mit neuromuskulären Erkrankungen und ihre Familien, für die ich diesen Bericht geschrieben habe, nicht interessant sind. Nachdem mein besonderes Interesse der Forschung für eine Therapie für Muskeldystrophie Duchenne gilt, habe ich außerdem Schwierigkeiten, über dieses sehr spezielle Thema zu berichten und das Wichtigste zusammenzufassen. Deshalb bitte ich diejenigen, die alle Einzelheiten wissen möchten, sich die Dokumentation herunterzuladen, die auf den Internetseiten von TREAT-NMD steht: [www.researchchrom.com](http://www.researchchrom.com).

Es gibt jedoch einen Test, den ich hier erwähnen möchte: der 6-Minuten-Geh-Test, der jetzt bei Studien mit Duchenne und bei Patienten mit anderen Muskelkrankheiten, die noch Laufen können, breite Anwendung findet. Die erste wissenschaftliche Studie mit Duchenne-Patienten und gesunden Jungen wurde online in der Zeitschrift *Muscle & Nerve* am 25. November 2009 von *Craig M. McDonald* und seinen Mitarbeitern veröffentlicht. Das Ergebnis war, daß noch gehfähige Duchenne-Jungen diesen Test wiederholt und v erläßlich durchführen können. Diese Studie wurde von PTC Therapeutics und dem American Parent Project Muscular Dystrophy, PPMD, finanziell gefördert.

## Langzeitbehandlungen und Kombinationstherapien.

**Robert Griggs** (University of Rochester, NY, USA) begann diesen Teil des Treffens mit seinem Vortrag: **Langzeitbehandlung von Duchenne-Muskeldystrophie mit Kortikoiden: ihre Auswirkungen auf neue Behandlungsformen.** Die Behandlung mit den Kortisonpräparaten *Prednison* oder *Deflazacort* ist zur Zeit die einzige Behandlung, die die Muskulatur von Duchenne-Jungen für eine begrenzte Zeit erhalten kann. Diese Behandlung wird oft als „Goldstandard“ betrachtet, mit der andere Medikamente, die in der Entwicklung sind, verglichen werden. Aber in vielen Fragen, die sich bei dieser Behandlung stellen, besteht keine Einigkeit. Welches Steroid ist das wirkungsvollste in welcher Dosis und mit welchem Behandlungsschema? Welches ist das beste Alter, um mit der Behandlung anzufangen? Sollte die Dosis dem Gewicht angepaßt werden, wenn die Patienten älter werden? Wie lange sollte die Behandlung fortgeführt werden? Wie sehen die Nebenwirkungen aus und wie können sie vermieden oder abgemildert werden? Eine Untersuchung hat ergeben, daß in 60 klinischen Zentren auf der ganzen Welt 31 verschiedene Therapiepläne angewandt werden. Und viele Duchenne-Patienten werden überhaupt nicht mit Steroiden behandelt.

Eine große internationale Studie wird jetzt vorbereitet, die vom NIH finanziert wird und die einige der offenen Fragen beantworten sollte. Das Ergebnis sollte zu einem Vorschlag für eine Standardbehandlung mit Steroiden und

einem festgelegten Therapieschema führen. Die Studie wird in insgesamt 40 klinischen Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Es sollen 300 Jungen mit Duchenne im Alter von 4 bis 7 Jahren daran teilnehmen. Es werden drei randomisierte Gruppen von je 100 Patienten gebildet. Jede Gruppe erhält drei Jahre lang entweder einmal täglich 0,75 mg/kg Prednison oder 0,9 mg/kg Deflazacort. Die dritte Gruppe wird nach demr „Dubowitz-Vorschlag“ behandelt: abwechselnd 10 Tage Behandlung und 10 Tage Pause. Zur Auswertung werden viele standardisierte klinische Messungen angewandt, damit die Ergebnisse aus den verschiedenen Zentren untereinander vergleichbar sind. In Zusammenarbeit mit TREAT-NMD sollen mit einem standardisierten Protokoll wenigstens für die nächsten 10 Jahre die kurzfristigen als auch die Langzeitnebenwirkungen, positive wie negative, erfaßt werden.

**Rudolf Korinthenberg** (Universitätskinderklinik Freiburg) ging in seinem Vortrag **Langzeitnebenwirkungen von zukünftigen Medikamenten für neuromuskuläre Erkrankungen** darauf ein, daß bei klinischen Studien mit neuen Medikamenten nur kurzfristige Nebenwirkungen erkannt werden können. Medikamente für neuromuskuläre Erkrankungen müssen jedoch über einen langen Zeitraum eingenommen werden. Deshalb sollen nach dem Ende einer klinischen Studie, wenn auch die Patienten aus der Placebogruppe das Medikament bekommen, die Wirkun-

gen und Nebenwirkungen für einige Jahre genau überwacht werden. Auch für die Zulassung eines Medikaments kann das wichtig sein. Das ist dann nicht so schwierig, wenn ein Patientenregister, das die klinischen Daten enthält, auch für die Registrierung späterer Nebenwirkungen vorbereitet ist.

Dr. Korinthenberg präsentierte eine Liste von Behandlungsansätzen, deren mögliche Langzeitnebenwirkungen überwacht werden sollten. Das ist besonders dann wichtig, wenn bei chronischen neuromuskulären Erkrankungen Medikamente mit sehr begrenzter therapeutischer Wirkung angewandt werden. Unerwartete Nebenwirkungen kann es bei Problemen mit dem Wachstum, mit Osteoporose, der Leber- und Nierenfunktion oder mit einem Bluthochdruck geben, die erst Jahre nach Beendigung der klinischen Studie auftreten können.

**Bruno Eymard** (Institut für Myologie, Paris, Frankreich) sprach über **Überwachungsstrategien nach Markteinführung am Beispiel der Pompe-Krankheit**. Diese Krankheit ist eine Glykogenspeicherkrankheit, die von einer Mutation im Gen für die alpha-1,4-Glukosidase auf dem Chromosom 17 verursacht wird. Sie kommt in einer Frühform mit Beginn im Kindesalter und einer Spätform des Erwachsenenalters vor. Die Enzymersatztherapie mit Myozyme® der Firma Genzyme ist bei Kindern erfolgreich und einfach zu überwachen. Bei Erwachsenen sind die Symptome der Erkrankung jedoch komplex und ein Therapieerfolg ist nicht einfach zu erkennen, die Wirkung ist nur mäßig.

Wegen der hohen Behandlungskosten mit Myozyme® hat das französische Gesundheitsministerium eine Studie zur Überwachung der Wirkung nach der Markteinführung verlangt. Damit soll klar bewiesen werden, daß es eine langfristige positive Wirkung nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen mit den viel komplexeren Symptomen gibt. Deshalb wurde in Frankreich zusammen mit Genzyme ein Register eingerichtet, das inzwischen 15 verschiedene Datensysteme von 75 Pompe-Patienten enthält. Die Daten der Patienten werden vor, während und nach der Behandlung ein- oder zweimal jährlich erfaßt. Es sollen die Vorteile der Behandlung für die Patienten für ihre Gesundheit und Lebenssituation dokumentiert werden, aber auch Nebenwirkungen, die sich erst im späteren Verlauf der Erkrankung zeigen. Mit den Ergebnissen dieser Studie soll das französische Gesundheitsministerium davon überzeugt werden, die Kosten für die Behandlung auch weiter zu übernehmen.

Das Register hat auch die Zusammenarbeit zwischen den französischen Zentren, die Pompe-Patienten behandeln, sehr gefördert.

In seiner zweiten Präsentation sprach **Francesco Muntoni** (University College, London) über **Die Kombination von alten und neuen Behandlungen, ein Blick in die Zukunft**. Er stellte als erstes die Frage, ob es sinnvoll ist, klinische Studien mit zwei Substanzen gleichzeitig durchzuführen. Wie kann man dann unterscheiden, welche der beiden Substanzen für eine positive therapeutische Wirkung oder eine Nebenwirkung verantwortlich ist?

Nachdem immer mehr Forschungsergebnisse in klinischen Studien getestet werden müssen, haben wir uns auch

zu überlegen, wie mehrere Substanzen gleichzeitig in einer klinischen Studie geprüft werden können. Biomarker für jedes einzelne Medikament würden eine große Hilfe sein weil sie getrennte Messungen der klinischen Wirkung jeder einzelnen Komponente in solchen Kombinationstherapien möglich machen würden. Diese Messungen sollten auch Aufschluß über die Belastungen geben, die Familien mit älteren erkrankten Kindern haben, und über die Lebensqualität der Kranken selbst.

Die große pharmazeutische Firma *GlaxoSmithKline* wird in Zusammenarbeit mit der Firma *Prosensa* eine halbe Milliarde Euro investieren, um die Antisense-Oligonukleotide zum Skippen von vier Exons fertig zu entwickeln, mit denen 35% aller Duchenne-Patienten behandelt werden könnten. Wir werden aber viele weitere Milliarden benötigen, um die mehr als 100 verschiedenen Exon-Skippping-Medikamente für die übrigen 45% der Patienten zu entwickeln, die ebenfalls ein Exon-Skippping brauchen. Und die verbleibenden 20% brauchen andere Medikamente, die nicht mutationspezifisch sind. Wir müssen auch diesen Patienten helfen. Und Muskeldystrophie Duchenne ist nicht die einzige neuromuskuläre Erkrankung, sie ist nur die häufigste. Auch für die anderen Erkrankungen müssen wirksame Behandlungen entwickelt werden.

Aber wir brauchen nicht nur immense Summen an Geld, wir brauchen auch viel mehr Wissenschaftler in mehr Ländern als bisher, die helfen, neue und effektive Medikamente zu entwickeln. Und für die Patienten, die noch viele Jahre warten müssen, müssen wir bessere und standardisierte Betreuungsmethoden haben, nicht nur in den westlichen Ländern, sondern auch im Rest der Welt. Und alle Patienten, ihre Familien und Ärzte, wo auch immer sie leben, brauchen Zugang zu aktuellen Informationen. Niemand soll vergessen werden, wenn die ersten und dann weitere wirkungsvolle Medikamente in ein paar Jahren verfügbar sind.

#### **Diskussion:**

*Robert Griggs:* Falls eine komplette Wiederherstellung des Dystrophins in allen Muskeln erreicht wird, könnte dieser Nachweis für eine Zulassung ausreichend sein ohne placebokontrollierte Studien.

*Francesco Muntoni:* In dystrophischen Mäusen und Hunden sind schon 30% der normalen Menge an Dystrophin für eine gute Muskelfunktion ausreichend. Ich bin zuversichtlich, daß wir dies auch später in Jungen mit Duchenne nachweisen können.

*Petra Kaufmann:* Der Schlüssel zu unserem Erfolg liegt in einer Partnerschaft zwischen den Wissenschaftlern, Klinikern, der Industrie und den Patientenorganisationen, unseren wichtigsten Interessenvertretern. Eine fortlaufende Aufzeichnung von Daten in den Registern ist unbedingt notwendig, um herauszufinden, was mit oder ohne eine Therapie passiert. Das ist auch wichtig, um eine finanzielle Förderung vom NIH zu bekommen.

*Bruno Eymard:* Die Daten von Patienten sollten nicht verlorengehen, wenn sie umziehen oder den Arzt wechseln. Eine gute Kommunikation zwischen klinischen Zentren ist notwendig.

*Victor Dubowitz:* Es gibt keinen Ersatz für den gesunden Menschenverstand! Man kann auch mit einer täglichen Verabreichung von Steroiden über drei Monate beginnen,

dann zu einer intermittierenden Verabreichung übergehen, wodurch sich die Nebenwirkungen verringern werden. Und nach einer längeren Zeit, könnte man die Dosis langsam reduzieren, bis man vielleicht ganz mit der Behandlung aufhören kann. Wir sollten uns auch die Erfahrungen bei anderen Erkrankungen wie z.B. bei Rheuma ansehen, wo Steroide schon verwendet werden und die Nebenwirkungen bereits sehr lange beobachtet werden.

*Robert Griggs:* Unsere Studie wird eine Langzeitstudie sein und wir werden auch die Nebenwirkung danach für eine lange Zeit beobachten. Wenn wir wissen, welche Therapie die wenigsten Nebenwirkungen hat, werden wir versuchen, ein allgemeines Übereinkommen zu finden, um eine optimale Behandlung empfehlen zu können.

*Kate Bushby:* Jede/r Patient/in sollte die Gelegenheit bekommen, an einer Studie teilzunehmen, die für ihn/sie passend ist. Allen Patienten sollte aber klar sein, daß sie in einer kontrollierten Studie auch ein Placebo bekommen könnten. Sie sollten aber auch wissen, daß sie während und auch nach den Studien aufgrund der gültigen Standards betreut werden, natürlich auch mit Steroiden. Das schließt wird auch eine langfristige Dokumentation der Krankheitsentwicklung einschließen.

*Elizabeth Vroom:* Wir haben Anfragen von Patienten aus Ländern ohne Studienzentren, die am liebsten zu uns

auswandern möchten! Und es gibt viele Patienten, deren Exon-Skipping-Medikamente noch sehr lange nicht fertig sein werden oder sogar niemals. Sie sollten Zugang zu anderen Studien mit anderen Medikamenten haben.

*Francesco Muntoni* und andere: Die Ergebnisse von ungefähr 30% aller Studien werden niemals veröffentlicht, manchmal weil die Firmen ihre Daten nicht hergeben wollen. Es sollten aber die Ergebnisse aller Studien öffentlich zugänglich sein, auch von denen mit einem schlechten Studienprotokoll und die deshalb negative Ergebnisse brachten. Wir können aus diesen Fehlern lernen.

Ein Vertreter der Firma Genzyme: Unser Register für Pompe-Patienten ist jetzt 20 Jahre alt. Es zu pflegen und mit ihm zu arbeiten kostet uns jedes Jahr Millionen von Dollars. Die Langzeitbeobachtung mit Hilfe von Registern ist für die Zulassung eines Medikamentes sehr wichtig und auch für die spätere Kostenübernahme. Der 6-Minuten-Gehtest an Pompe-Patienten hat die Wirksamkeit von Myozyme bewiesen. Bei den Medikamenten von Genzyme für Fabry-Syndrom hat es 15 Jahre gedauert und bei denen für die Gaucher-Krankheit 8 Jahre, bis eine optimale Behandlungsstrategie nach Abschluß der klinischen Studien gefunden war. Von den Zulassungsbehörden wurden diese Daten als Beweis für eine Wirkung akzeptiert. Solche Daten kann man nicht nur aus klinischen Studien gewinnen.

## Die Barrieren zwischen unseren Interessenvertretern beseitigen.

Abschließende Rede von *Volker Straub*, TREAT-NMD Koordinator, Newcastle Universität, UK

Zu Beginn seines Vortrags fragte Dr. Straub, wer denn unsere Interessenvertreter sind, die sich dafür interessieren, daß wirksamen Behandlungen für neuromuskuläre Erkrankungen entwickelt werden. Es sind die Patientenorganisationen, die Wissenschaftler, die Kliniker, die großen und kleinen Pharmaunternehmen, die Zulassungsbehörden und die Geldgeber.

Obwohl sie sich gerne gegenseitig verstehen und auf ein gemeinsames Ziel hinarbeiten möchten, gibt es Barrieren zwischen ihnen. Sie haben ihre eigenen Interessen, die ihnen wichtig sind, sie haben alle eine spezielle Ausbildung und Qualifikation, eine besondere Sprache mit eigenen Fachworten. Jeder hat seine eigenen Vorstellungen davon, was wichtig ist und was nicht.

Diese Barrieren müssen ernstgenommen werden, weil sie die ganze Entwicklung verlangsamen können. Und deshalb ist es eine Hauptaufgabe unseres europäischen Exzellenz-Netzwerks TREAT-NMD, Kontakte zwischen diesen Partnern zu vermitteln. Ihnen müssen wir die gemeinsame Richtung zeigen, in der sie sich bewegen sollen, damit Therapien für Duchenne-Muskeldystrophie, für Spinale Muskelatrophie und für viele andere bisher nicht behandelbare Muskelkrankheiten Realität werden.

Wir müssen also die Barrieren beseitigen und unseren gemeinsamen Dialog verbessern. Die Wissenschaftler müssen lernen, ihre Forschungen den Patienten und ihren Familien in einer Sprache zu erklären, die sie verstehen.. Das ist nicht einfach, weil viele von ihnen nicht wissen, was Wissenschaft ist. Diese Sprachbarriere wird auch durch kulturelle Unterschiede verursacht, denn eine Krankheit und ihre Behandlung wird oft in verschiedenen Kulturen und Ländern unterschiedlich verstanden. Für ei-

nen Wissenschaftler ist es normal, daß man 10 Jahre braucht, um ein neues Medikament zu entwickeln. Die Familien mit einem Duchenne-Jungen brauchen es aber „morgen“ bevor es zu spät ist. Die Erwartungen können auch durch sensationelle Berichte in der Presse, die neue Forschungsergebnisse überbewerten, beeinflusst werden. Mißverständnisse und die Hoffnung, daß es in naher Zukunft schon verbesserte Behandlungen, ja sogar Heilungen geben wird, ist etwas, das nicht nur Patienten und ihre Familien irreleitet, sondern auch Kliniker, Wissenschaftler die Industrie und die Geldgeber.

In unserer Zeit tauschen wir Menschen unser Wissen mit einer sich ständig steigenden Geschwindigkeit aus. Das beeinflusst entscheidend unsere Arbeit und unseren gesamten Lebensstil. Der deutsche Philosoph *Hermann Lübbe* nannte das „Gegenwartsschrumpfung“. Alles Zukünftige kommt immer schneller auf uns zu, als das jemals der Fall war, so daß wir nicht überrascht sein sollten, wenn wir hoffen, daß wir auch schneller zu wirksamen Behandlungen kommen werden.

Um die Barrieren zu überwinden, müssen alle Beteiligten intensiver miteinander sprechen, sie wollen das auch. Wir alle zusammen müssen entscheiden, in welche Richtung wir gehen wollen. Die modernen Kommunikationsmittel wie E-Mail erlauben eine weltweite Korrespondenz in atemberaubender Geschwindigkeit. Sogar virtuelle Konferenzen sind inzwischen möglich, an denen man von seinem Computer zu Hause aus teilnehmen kann.

Dr. Straub beendete seinen Vortrag mit den Worten, daß dieses Treffen mit seiner einzigartigen Mischung aus Vorträgen und Diskussionen gezeigt hat, wie wichtig es ist, sich persönlich zu treffen und direkt miteinander zu

reden. Es gibt keinen besseren Weg, um die Barrieren zu überwinden, damit wir gemeinsam unseren Patienten ein

langes Leben ermöglichen können.

### Einige abschließende Worte.

Von *Kate Bushby*, TREAT-NMD-Koordinatorin, Universität von Newcastle, UK

Wir wissen, daß mit den ersten klinischen Prüfungen einer neuen Substanz oder Methode mit einem sehr vorsichtigen Experiment ein *proof of concept* geliefert werden muß, der Beweis, daß eine neue Idee wirklich funktioniert. In gewisser Weise war unser Treffen auch ein *proof of concept*, um zu zeigen, daß unsere neue Idee richtig ist, nämlich daß Zusammenarbeit tatsächlich *den Weg vom Labor zur Therapie ebnet* zum Nutzen der Patienten.

Es gab Vorträge und Poster in unserem Programm, wie praktisch alle wissenschaftlichen Treffen sie jetzt haben. Aber wir wollten auch eine neue Art des Ablaufs eines so großen internationalen Treffens ausprobieren: offene Diskussionen unter den Experten auf dem Podium und mit den vielen Spezialisten unter den Zuhörern. Wir glauben, daß dieses Konzept tatsächlich erfolgreich war und daß viele Barrieren zwischen der Forschung im Labor und der Behandlung in der Klinik verschwinden werden. Dadurch können neue Wege gegangen werden, um Therapien für neuromuskuläre Erkrankungen schneller zu den Patienten zu bringen.

Ich möchte sagen, daß dieses Experiment zu einem positiven Ergebnis geführt hat: die 350 Teilnehmer aus 26 Ländern haben aktiv zusammengearbeitet. Viele von ihnen hatten ihre Fragen und Ideen vorher schriftlich eingereicht. Die meisten davon wurden von den Experten auf dem Podium beantwortet.

Alle Patienten sollten, wo auch immer sie leben, die Gelegenheit haben, an Studien teilzunehmen, und auch die Hoffnung, daß ihnen mit einem Medikament oder einer anderen Therapieform sofort oder später geholfen wird. Patienten und ihre Familien sollten überall auf der Welt Zugang zu den neuesten Informationen über die Forschung

und die besten Behandlungsmethoden für ihre Erkrankung haben. Sie sollten erfahren, wenn ein Medikament für ihre Krankheit verfügbar ist, und es danach auch bekommen, selbst wenn es eine Menge Geld kostet.

Register müssen aufrechterhalten und gepflegt werden, um alles verfügbare Wissen über eine Krankheit zu sammeln. Langzeitnebenwirkungen von neuen Behandlungsmethoden müssen dokumentiert werden, um zu wissen, was in der Zukunft passieren kann. Dann können nächste Generationen von Medikamenten entwickelt werden, um die Behandlungen weiter zu verbessern. Und die Gesundheitsbehörden in allen Ländern sollten ihre Verantwortung für alle ihre Patienten mit seltenen Erkrankungen wahrnehmen und danach handeln.

Alle diese wichtigen Dinge können nur dann verwirklicht werden, wenn sich das Gemeinschaftsgefühl und der Wille zur Zusammenarbeit, der in diesem Treffen zum Ausdruck kam, auch in den nächsten Jahren zwischen den verschiedenen Interessenvertretern weiterentwickelt.

Dieses Treffen wird als Meilenstein betrachtet werden, dem weitere Schritte folgen müssen. TREAT-NMD wird alles dafür tun, damit dies in die Tat umgesetzt wird. Ich danke allen, die zum Erfolg unserer Konferenz beigetragen haben. Ich danke für ihre unermüdlichen Anstrengungen, ohne Barrieren zusammenzuarbeiten, um unser Ziel zu erreichen, nämlich für jeden unserer Patienten eine Therapie zu haben.

Diese Worte hat Frau Professor Bushby nicht am Ende des Treffens gesprochen, sondern als abschließende Erklärung für diesen Bericht geschrieben.

### Vielen Dank

Auf meinen Internetseiten [www.duchenne-information.eu](http://www.duchenne-information.eu) können Sie diesen Bericht auf Englisch, Deutsch und Spanisch sehen und als pdf-Dateien herunterladen und auch frühere Berichte und einige Interviews, die ich über die Forschung nach einer Therapie der Duchenne-Muskeldystrophie seit 2006 geschrieben habe. Wenn Sie meine neuen Berichte per e-Mail erhalten möchten, sobald sie fertig sind, schicken Sie mir bitte Ihre e-Mail-Adresse.

Wie bisher werde ich weiterhin alle Fragen zur Duchenne-Forschung, die mich per e-Mail oder normaler Post erreichen, individuell beantworten.

Ich danke TREAT-NMD und dem American Parent Project Muscular Dystrophy, PPMD, für finanzielle Unterstützung. Hier ist die Adresse unseres internationalen neuromuskulären Netzwerks: TREAT-NMD, Institute of Human Genetics, University of Newcastle, NE1 3BZ, UK, Tel.: 0044-191-241-8605, Internet: [www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu).

Ich habe die meisten der 27 Redner des Treffens gebeten, meine Zusammenfassungen ihrer Vorträge zu kommentieren und, wenn nötig, zu korrigieren. Fast alle haben

es getan, so daß kaum noch Fehler übrig sein sollten. Dieser Hilfe gilt mein besonderer Dank.

Frau Dr. med. *Inge Schwersenz* von der Initiative Spinale Muskelatrophie, [www.initiative-sma.de](http://www.initiative-sma.de), hat den ganzen originalen englischen Text dieses Berichts ins Deutsche übersetzt, den ich nur anders zu formatieren brauchte und an einigen Stellen etwas geändert habe. Auch dafür herzlichen Dank.

Ich sende Ihnen allen viele Grüße von meinem Winter-Arbeitsplatz im Schwarzwald.



**Dr. rer. nat. Günter Scheuerbrandt**

Im Talgrund 2,

D-79874 Breitnau, Deutschland

e-Mail: [gscheuerbrandt@t-online.de](mailto:gscheuerbrandt@t-online.de)

Internet: [www.duchenne-information.eu](http://www.duchenne-information.eu)

28. Februar 2010