

Der 11. Internationale NCL Kongress in Rochester, USA

Dr. Angela Schulz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Vom 14. bis 17. Juli 2007 fand der 11. Internationale NCL Kongress in Rochester, USA statt. Insgesamt nahmen 117 Wissenschaftler aus 24 Ländern daran teil. Aus Deutschland waren wir mit 9 Teilnehmern dort: Dr. Steinfeld aus Göttingen, Dr. Stehr von der NCL-Stiftung sowie vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Prof. Kohlschütter, Prof. Braulke, Dr. Schulz und fünf weitere Wissenschaftler der NCL-Forschungsgruppe. Es wurde in 61 Vorträgen und 40 Posterbeiträgen über die Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der NCL-Krankheiten der letzten zwei Jahre berichtet.

Estmalig fand der Kongress überlappend mit dem Jahrestreffen des amerikanischen Elternvereins, der Batten Disease Support and Research Association (BDSRA), statt, was für alle Kongressteilnehmer eine besondere Erfahrung war. In den Pausen zwischen den Vortragsblöcken sowie beim gemeinsamen Mittag- und Abendessen gab es viele Gelegenheiten, sich mit den betroffenen Familien zu unterhalten und deren Fragen zu beantworten. Wir Wissenschaftler und Ärzte haben die Begegnung mit den Familien als grosse Motivation empfunden.

Eine Zusammenfassung aller 61 Vorträge und 40 Poster zu schreiben, würde den Rahmen dieses Artikels sprengen, Daher möchte ich mich im Folgenden auf eine kurze Zusammenfassung der Vorträge zu neuen experimentellen Therapiestudien beschränken. Bei den experimentellen Therapiestudien wurden sowohl bei Mäusen, als auch bei Patienten, vier verschiedene Therapieprinzipien verwandt:

1. **Gentransfer-Therapie: Virus-vermittelte Gentherapie bei CLN2**

Bei diesem experimentellen Therapieverfahren versucht man, das gesunde *CLN2*-Gen mit Hilfe eines Virus in das Gehirn von Mäusen und auch von Patienten, die an CLN2 (spätinfantiler NCL) erkrankt sind, zu schmuggeln. Dabei wird ein nicht-krankmachendes, extra für solche Therapieverfahren entwickeltes Virus benutzt. Es muss direkt in das Maus- oder Patientengehirn gespritzt werden, da es die Blut-Hirn-Schranke, eine Schutzbarriere zwischen Blut und Gehirn, nicht überwinden kann. Das Virus soll von den Nervenzellen aufgenommen werden und sie dazu bringen, wieder selber gesundes CLN2-Enzym herzustellen.

Erste Ergebnisse bei CLN2-Mäusen:

Erste Ergebnisse bei der Maus zeigen, dass auf diese Weise Nervenzellen, die in der Nähe der Injektionsstellen liegen, tatsächlich das gesunde CLN2-Enzym herzustellen beginnen. Außerdem scheinen die Mäuse etwas weniger neurologische Probleme zu haben und länger zu leben als unbehandelte Tiere.

Probleme dieses Therapieversuchs liegen darin, dass es schwer ist, auf diese Weise das gesamte Gehirn und nicht nur die Nervenzellen um die Injektionsstellen herum zu erreichen. Hierfür ist man dabei, besser geeignete Viren zu entwickeln.

Erste Ergebnisse bei CLN2-Patienten:

Mittlerweile wurden an der Cornell-Universität in New York 10 Patienten mit CLN2 im Rahmen einer Studie behandelt, indem ihnen ein solches Virus mit gesundem *CLN2*-Gen durch 6 Bohrlöcher in das Gehirn gespritzt wurde. Die Patienten wurden daraufhin über 18 Monate hinweg regelmäßig untersucht. Ein Patient verstarb in dieser Zeit im Rahmen eines lang andauernden Krampfanfalls. 30 % der Patienten zeigten ein Fortschreiten der Krankheit. 10 % der Patienten blieben unverändert. Bei 60% der Patienten konnte man scheinbar eine leichte Verbesserung in den MRT Bildern des Gehirns sehen, wobei die Auswertung dieser Studie sehr problematisch ist. Der Grund hierfür liegt darin, dass es **KEINE ausreichenden Vergleichsdaten zum Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten gibt.**

2. **Enzymersatztherapie: Gabe von künstlich hergestelltem, gesundem CLN2-Enzym in das Nervenwasser der CLN2-Maus**

Eine solche Studie wurde **bisher nur bei Mäusen** durchgeführt. Bei dieser Studie an der Universität von Iowa wird künstlich hergestelltes, gesundes CLN2-Enzym in das Nervenwasser an CLN2-erkrankten Mäuse gespritzt.

Die präsentierten Daten waren noch sehr vorläufig: Man konnte das gesunde Enzym in verschiedenen Hirnregionen auf diese Weise behandelter Mäuse nachweisen und die Mäuse schienen auch etwas weniger neurologische Probleme zu haben.

3. Stammzelltherapie in CLN1- und CLN2- Patienten

Bei dieser experimentellen Therapiestudie, die von der Firma StemCells Inc. in den USA durchgeführt wird, werden neuronale Stammzellen aus Gehirnen menschlicher Feten einmalig an sechs verschiedenen Stellen in das Gehirn und in das Nervenwasser der Patienten gespritzt. Die Patienten erhalten über ein Jahr hinweg zusätzlich Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken, um eine Abstossung der Stammzellen zu vermeiden.

Drei Patienten wurden bisher transplantiert. Daten über die Auswirkung der Therapie wurden noch nicht vorgestellt. Auch hier wurde kritisch diskutiert, dass eine Auswertung der Studie schwierig wird: Es gibt **KEINE ausreichenden Vergleichsdaten zum Krankheitsverlauf bei unbehandelten Patienten** UND es gibt keine Kontrolldaten, in wie weit Immunsuppression allein schon einen Effekt auf die Krankheit hat.

IV. Immunsuppression: Unterdrücken einer Entzündungsreaktion im Gehirn bei CLN3

Diesem Therapieansatz liegt die Hypothese zugrunde, dass es im Rahmen der juvenilen NCL (CLN3) zu einer Art Entzündung im Gehirn kommt, welche die neurologischen Probleme mitverursacht. Es soll nun geprüft werden, ob, wenn man diese Entzündung medikamentös unterdrückt, auch die Krankheit unterdrückt wird.

Erste Ergebnisse bei CLN3-Mäusen:

Bei CLN3-Mäusen gab es noch sehr wenige Daten. Ein grosses Problem stellte die durch die Medikamente bedingte hohe Infektanfälligkeit der Mäuse dar.

Erste Ergebnisse bei CLN3-Patienten:

Acht Patienten mit juveniler NCL im Alter von 6-18 Jahren wurden in den USA mit einem Kortison-Präparat, welches Entzündung hemmt, behandelt. Ein Jahr nach Therapiebeginn war ein leichter Anstieg des Intelligenzquotienten von 69 auf 75 messbar.

Ob dieser Effekt wirklich durch eine Unterdrückung des Krankheitsmechanismus bedingt ist, bleibt aber fraglich, denn das verabreichte Kortison-Medikament allein kann bereits hirnstimulierend wirken. Auch hier wurde kritisch diskutiert, dass eine Auswertung der Studie schwierig wird: Es gibt **KEINE ausreichenden Vergleichsdaten zum Krankheitsverlauf bei unbehandelten Patienten**

Gründung des International NCL Registry

Während des NCL-Kongresses fand auch ein "Workshop" aller internationalen Ärzte, die Patienten mit NCL behandeln, statt. Hier wurde das Problem diskutiert, dass Therapiestudien nicht richtig ausgewertet werden können, da Vergleichsdaten zum Krankheitsverlauf nicht ausreichen. Alle teilnehmenden Ärzte waren sich einig, dass wir dies nur durch internationale Zusammenarbeit ändern können und müssen. Daher wurde die Gründung einer "International NCL Patient Registry" beschlossen. Ziel ist es, alle NCL-Patienten der verschiedenen Länder regelmäßig auf die gleiche Art und Weise zu untersuchen. Die Daten sollen in einer bereits in Hamburg bestehenden Datenbank gesammelt und in internationaler Zusammenarbeit ausgewertet werden. Dies wurde bereits auf einem zweiten "International NCL Registry Workshop" Anfang September 2007 in Hamburg besprochen. An diesem Workshop nahmen Ärzte aus neuen verschiedenen Ländern (inclusive USA und Japan) teil.

Wichtigste Voraussetzung zum Gelingen eines solchen Projektes ist jedoch die Mitarbeit und Hilfe der Eltern und Patienten. Ohne regelmäßige Verlaufsuntersuchungen von NCL-Patienten lassen sich keine Daten zur Bewertung neuer Therapien sammeln!

Der nächste Internationale NCL Kongress wird vom 04.-06. Juni 2009 in Hamburg stattfinden.