

Bekanntes neu denken und anwenden

VON JOHANNA BADORREK

Neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen sind seltene neuropsychiatrische Erkrankungen mit heterogenen Symptomen. Dennoch sind sie zumindest teilweise gut erforscht, mit individuellen Therapien zu behandeln und bilden außerdem interessante Modelle für häufigere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen. Mit dem Forschungsprojekt Treat-ION begeben sich Wissenschaftler und Ärzte nun noch einmal intensiv auf die Spur dieser Krankheitsgruppe. Professor Dr. Holger Lerche von der Uni Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung erklärt, worum es geht und was das Ziel des Forschungsverbundes ist.



Prof. Dr. Holger Lerche ist ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an der Universität Tübingen und koordiniert das Projekt Treat-ION.

Sie koordinieren Treat-ION, sind ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an der Universität Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – wer ist an diesem Projekt beteiligt, worum geht es und wie lange läuft es?

Beteiligt sind mehrere Wissenschaftler in Deutschland, die sich mit Ionenkanal- und Transporterkrankungen beschäftigen. Begonnen hat das Projekt 2019, die Laufzeit beträgt drei Jahre mit der Option auf Verlängerung. Unser Ziel ist es, Krankheitsmechanismen zu verstehen und weitere Therapien zu finden.

Was sind neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen?

Seltene neuropsychiatrische, genetisch bedingte Erkrankungen, zu denen beispielsweise bestimmte Epilepsien, familiäre Migräneformen, episodische Ataxien, neuropathische Schmerzsyndrome und Skelettmuskelerkrankungen gehören. Gestört ist die Erregbarkeit von Nerven- oder Muskelzellen, die über Ionenkanäle und Transporter gesteuert werden. Es geht hier um folgende Prozesse: Das wichtigste Signal für die Erregbarkeit und Weiterleitung von Nachrichten

ist das Aktionspotenzial (AP), das bei überschwelligem Impuls oder Reizen entsteht und fortgeleitet wird, zum Beispiel bei der Initiierung einer Bewegung vom Gehirn zum Muskel oder wenn Sie den Tisch berühren vom Tastkörperchen in der Haut zum Gehirn. Nerven und Muskeln funktionieren dabei wie elektrische Kabel, die im Inneren aber nicht mit einem festen Leiter, sondern mit einer Elektrolytlösung gefüllt sind. Die Ionen, vor allem Natrium- und Kaliumionen, bilden dabei einen Gradienten über die Zellmembran, der durch Pumpen – die Transporter – aufrecht und im Gleichgewicht gehalten wird. Ionenkanäle bilden Poren in der Zellmembran, die unter ganz bestimmten Bedingungen geöffnet und geschlossen werden und die dann nur selektiv bestimmte Ionen durchlassen. Dadurch wird die Erregbarkeit der Zellen gezielt lokal gesteuert.

Welche Störungen gibt es und wie äußern sie sich beispielsweise?

Grundsätzlich geht es um ein Zuviel oder ein Zuwenig, eine Zelle wird durch einen Gendefekt entweder über- oder untererregbar. Es gibt also einen Funktionsgewinn oder -verlust, was zu

verschiedenen, oft klinisch unterscheidbaren Erkrankungen führt. Die Ionenkanal- und -transportergene werden gewebespezifisch exprimiert, sodass zum Beispiel periphere schmerzleitende Nervenfasern selektiv betroffen sein können. Dann haben die Patienten starke Schmerzen oder sind schmerzempfindlich. Bei anderen Patienten sind bestimmte Nervenzellen des Gehirns betroffen, sie können an Epilepsie, Migräne, Ataxie oder Bewegungsstörungen leiden. Vielen dieser Erkrankungen ist gemein, dass sie episodisch auftreten, die Patienten also oft im Intervall gesund sein können und nur bei einer Attacke Symptome zeigen.

Was genau machen Sie im Projekt Treat-ION?

Wir führen Experimente zum Verständnis der Krankheitsmechanismen durch und leiten davon neue therapeutische Prinzipien ab, die wir ebenfalls experimentell untersuchen. Dabei verwenden wir Zell- und Tiermodelle, wie Fliegen- und Mausmodelle, sowie menschliche Nervenzellen. Wir testen außerdem bereits zugelassene Medikamente, die Ionenkanäle oder -transporter modulieren und rasch Anwendung finden können, zum Beispiel Natriumkanalblocker als Lokalanästhetika – typi-

» Wir führen Experimente zum Verständnis der Krankheitsmechanismen durch und leiten davon neue therapeutische Prinzipien ab.

scherweise bekannt vom Zahnarzt – und Antianfallsmittel aus dem Bereich der Epilepsie. Bei einer Überfunktion von Natriumkanälen können diese Medikamente gezielt mit gutem Erfolg angewendet werden und beispielsweise episodische Schmerzen, epileptische oder Migräneanfälle verhindern. Besonders interessant ist das Prinzip des Drug Repurposing. Hier geht es darum, dass Medikamente in einer anderen Indikation zugelassen sind, durch unsere Forschung aber entdeckt wird, dass sie bei einer Kanalerkrankung wirksam sein

könnten. Zum Beispiel blockiert ein MS-Medikament einen bestimmten Kaliumkanal. Wir konnten es bei einer schweren Entwicklungsstörung mit Epilepsie und Ataxie bei einzelnen Patienten erfolgreich einsetzen. Wir versuchen auch, neue Medikamente mit Hochdurchsatzverfahren zu finden und auf der Grundlage von allem, was wir über Kanäle wissen, vorherzusagen, ob eine bestimmte Mutation einen Funktionsgewinn oder -verlust verursacht, um gezielt bestimmte Therapien anwenden zu können.

Wo stehen Sie derzeit und wo geht es hin?

Wir bearbeiten ja verschiedene Erkrankungen und befinden uns jeweils in unterschiedlichen Stadien. Voraussetzung für die Aufnahme eines Projektes war eine Idee, wie wir besser therapieren können. In Einzelfällen machen wir das auch schon in sogenannten individuellen Heilversuchen. Außerdem haben wir ein „Molekulares Therapieboard“ im Rahmen der Deutschen Akademie für Seltene Neurologische Erkrankungen (DASNE) eingerichtet. Hier werden in einer Expertengruppe Fälle vorgestellt, für die dann gemeinsam überlegt wird, ob es eine Therapiemöglichkeit gibt. Sind wir erfolgreich, könnte im nächsten Schritt eine Studie initiiert werden, bei der wir unter kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Substanz bei einer größeren Gruppe von Patienten untersuchen. Solche Studien werden dann außerhalb des Forschungsprojektes durchgeführt.

Bei welchen nicht so seltenen Erkrankungen könnten Ihre Erkenntnisse helfen?

Eigentlich bei allen häufigeren Erkrankungen, bei denen sich ähnliche Symptome zeigen wie bei Epilepsien und Migräne, aber auch bei Ataxien, Bewegungsstörungen oder neuropathischen Schmerzen. Hier wird der Modellcharakter der seltenen für die häufigen Erkrankungen deutlich. Bei ähnlichen Mechanismen können die therapeutischen Prinzipien übertragen werden. Zum Beispiel zeigte sich, dass bei häufigen Epilepsien teilweise ähnliche Kanäle betroffen sind wie bei den seltenen genetischen Formen, nur dass diese eben nicht genetisch, sondern sekundär verändert sind. f