

Neue Therapien für neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen (Treat-ION)

Herr Professor Lerche, was sind Ionenkanal- und Transporterstörungen?

Bei Ionenkanälen und Transportern handelt es sich um Proteine in den Zellmembranen von Nervenzellen, die für den Ionenaustausch über die Membran und somit für die elektrische Erregbarkeit der Zellen verantwortlich sind. Defekte in Genen, die für Kanäle oder Transporter kodieren, können den Ionenfluss über der Membran verändern, dadurch die elektrische Erregbarkeit der Nervenzellen beeinflussen und eine erhöhte oder verminderte Erregbarkeit einzelner Nervenzellen, Nervenzellgruppen oder ganzer Netzwerke auslösen. Solche Störungen können zu neurologischen Erkrankungen führen, wie genetisch bedingten Epilepsien, Migräne, Autismus oder episodischen und chronischen Ataxien. Aufgrund grundsätzlich verwandter pathophysiologischer Mechanismen dieser Erkrankungen gelten oft ähnliche therapeutische Prinzipien, die krankheitsübergreifend angewendet werden können.

Wie viele Menschen sind davon betroffen?

Die sogenannten Kanalopathien sind sehr seltene Erkrankungen und weisen geschätzt eine Prävalenz von 35:100.000 auf, wir sprechen also von annähernd 30.000 Betroffenen in Deutschland. Die betroffenen Patienten und ihre Familien leiden dabei unter einer hohen Krankheitsbelastung. Die Symptome der Patienten reichen von vorübergehenden oder permanent andauernden Gangstörungen, schwerer Parese, Episoden mit Bewusstseinsverlust, epileptischen Anfällen bis hin zu schweren Schmerzen.

Sie haben von 2011-2015 bereits einen Forschungsverbund zu Ionenkanalerkrankungen mit BMBF-Förderung geleitet. Was haben Sie bisher erreicht?

Im letzten Forschungsverbund konnten wir eine Reihe weiterer Gene identifizieren, in denen Mutationen genetische Epilepsien verursachen. Durch funktionelle Untersuchungen der unterschiedlichen Gendefekte konnte der pathophysiologische Mechanismus defekter Ionenkanäle besser verstanden werden und Hinweise auf Therapieoptionen geben. Ein Beispiel hierfür ist das Gen KCNA2, welches für den spannungsabhängigen Kaliumkanal KV1.2 kodiert. In diesem Kanal konnten wir mehrere Mutationen identifizieren und funktionell charakterisie-



Prof. Dr. Holger Lerche
Koordinator Treat-ION, Universitätsklinikum Tübingen

ren, welche ein neues Krankheitsspektrum innerhalb der Gruppe der entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien definieren. Diese schweren frühkindlichen Epilepsien sind mit Entwicklungsstörungen, Intelligenzminderung und weiteren neuropsychiatrischen Symptomen verbunden.

Interessanterweise konnten wir für die betroffenen Patienten einen Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang herstellen. Die von uns gefundenen KCNA2-Mutationen beeinträchtigen die Funktionalität des Kaliumkanals auf unterschiedliche Arten: Bei einigen Patienten ist der Kaliumfluss stark eingeschränkt. Diese Patienten zeigten eine milde geistige Behinderung und entwickelten ab dem Kleinkindalter fokale epileptische Anfälle, die sich bis zum Jugendalter meist wieder verlor. Die zweite Gruppe von Patienten zeigte hingegen eine stark gesteigerte Kanalfunktion, welche mit anhaltender generalisierter Epilepsie mit früherem Beginn sowie schwereren Entwicklungsproblemen einhergeht. Eine dritte Gruppe trägt Mutationen, die sowohl einen Funktionsverlust, als auch einen Funktionsgewinn bewirkten; sie zeigten interessanterweise den schwersten Phänotyp mit schweren Entwicklungsproblemen, generalisierten und fokalen Epilepsien mit teilweise neonatalem Beginn.

Hat Ihnen die bisherige Arbeit geholfen, die Erkrankungen besser zu verstehen?

Aus unseren Erkenntnissen ergibt sich unmittelbar eine neue, individuelle Therapiemöglichkeit für die schwerer betroffenen Patienten mit gesteigerter Kanalfunktion:

4-Aminopyridin, ein bereits zugelassenes Arzneimittel, das spezifisch diese Gruppe von Kanälen blockiert. Wir haben mit der Therapie bei einzelnen Patienten begonnen. Einige der bislang behandelten Patienten mit häufigen Anfällen, die auf herkömmliche Antiepileptika nicht ansprachen, wurden anfallsfrei. Fast alle Patienten verbesserten sich hinsichtlich Aufmerksamkeit, Motorik, Sprache und sozialer Interaktion. Wir haben ganz ähnliche Prinzipien bei anderen Ionenkanaldefekten entdeckt, denen wir in dem neuen Verbund nachgehen werden.

Was planen Sie in der neuen Förderperiode?

Mit dem neuen Förderprojekt Treat-ION erhoffen wir uns mit einem Netzwerk aus Klinikern und Wissenschaftlern in ganz Deutschland seltene neurologische Ionenkanal- und Transportererkrankungen früher zu erkennen und daher auch früher behandeln zu können. Das Hauptziel dieser Förderperiode ist es, die Kenntnisse aus genetischen und pathophysiologischen Studien für noch mehr individualisierte Therapiemöglichkeiten zu nutzen. Mit Hilfe von Zell-, Tier- und humanen Modellen möchten wir neue verfügbare Behandlungsmöglichkeiten zum einen gezielt in Datenbanken suchen (nicht alle solche Therapien liegen auf der Hand, es gibt aber viele Medikamente, deren spezifische Wirkung man über Datenbanken herausfinden kann), und zum zweiten diese Medikamente in Experimenten testen. Der Fokus liegt auf zugelassenen und damit bereits verfügbaren Medikamenten. Vorteil dieses sogenannten „drug repurposing“ ist es, dass wir von dem bereits vorhandenen Wissen über solche Medikamente profitieren können.

Kontakt:

Prof. Dr. Holger Lerche
Zentrum für Neurologie
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
Tel: +49 7071 29 80466
Fax +49 7071 29 4488
E-Mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de