Neue Meilensteine in der Forschung

VON WIEBKE TOEBELMANN

Seit 2003 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Forschungsverbünde, die es sich zum Ziel gesetzt haben, die Grundlagen- und Therapieforschung zu seltenen Erkrankungen voranzubringen. Professor Dr. Thomas Klopstock leitet die Koordinierungsstelle für die Verbünde und steht dem Sprecherrat der Verbünde „Research4Rare“ vor. Als Oberarzt am Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität München erforscht und behandelt er zudem seltene mitochondriale Erkrankungen und koordiniert den Forschungsverbund mitoNET (Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen).

Herr Professor Klopstock, wozu dienen die Forschungsverbünde?

Die Forschungsverbünde haben uns sehr vorangebracht und Deutschlands wissenschaftlichen Beitrag im Bereich der seltenen Erkrankungen enorm verbessert. Denn gerade bei seltenen Krankheiten ist es entscheidend, Institutionenübergreifend zusammenzuarbeiten. Da die Forscher zudem an den großen Universitätskliniken tätig sind, können neueste Erkenntnisse in der Forschung direkt in die klinische Arbeit einfließen. Zusammen mit der internationalen Vernetzung der Verbünde wird so ein optimaler Erkenntnisgewinn ermöglicht.

Sind so auch Studien besser durchführbar?

Auf jeden Fall. Wir sehen das allein schon an den Patientenkohorten. Durch die Arbeit im Konsortium erreichen wir größere Zahlen an Studienteilnehmern. Gerade bei extrem seltenen Erkrankungen ist dies unabdingbar. Bei größeren Kohorten lernen wir sehr viel mehr – sei es über das Spektrum der Erkrankungen oder deren natürlichen Verlauf. Auch hier ist die internationale Vernetzung sehr bedeutend.

Welche Funktion hat der Sprecherrat von Research4Rare?

Im Sprecherrat, der sich sowohl aus den aktuell geförderten als auch den weiterhin aktiven ehemaligen Verbünden zusammensetzt, entstehen wichtige Synergieeffekte. Manche Themen betreffen ja alle Verbünde, seien es Therapiestudien, der Aufbau von Patientenregistern und Biobanken oder das Gewinnen von Nachwuchswissenschaftlern und angehenden Medizinern für die seltenen Erkrankungen.

Sie sind Koordinator des Forschungsverbundes mitoNET. Können Sie das ein wenig erklären?

Zunächst einmal: Mitochondrien sind winzige Bestandteile unserer Zellen, die aus unserer Nahrung und aus dem Sauerstoff, den wir atmen, die Energie produzieren, ohne die es kein Leben gibt. Bei einer mitochondrialen Erkrankung ist dieser Energiestoffwechsel gestört. Jedes Organ kann in Mitleidenschaft gezogen werden, vor allem energieaufwendige Organe wie das Gehirn und die Muskeln. Deswegen manifestieren sich die mitochondrialen Erkrankungen vor allem mit neurologischen Symptomen, z. B. Epilepsie, Sehstörungen, Hörproblemen, Muskelschwäche. Wir kennen inzwischen mehr als 300 mitochondriale Krankheitsbilder. Sehr hilfreich sind die modernen Verfahren der Gensequenzierung, wo viele Gene in kurzer Zeit und relativ kostengünstig untersucht werden können. Im mitoNET haben wir in den letzten Jahren zahlreiche Beiträge zur Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Versorgung dieser Patienten geleistet und auch die Forschung vorangebracht.

Prof. Dr. Thomas Klopstock ist Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilian- Universität München und ist Vorstand des Sprecherrates von "Research 4 Rare".

Welche positiven Ergebnisse hat die Forschung in den letzten Jahren hervorgebracht?

In den letzten Jahren hat sich vor allem die Diagnostik, etwa durch das „Whole Exome Sequencing“, stark verbessert. Mit der Sequenzierung aller kodierenden Sequenzen des Erbguts konnten wir gerade im mitoNET viele Erfolge verzeichnen: Seit 2009 haben wir mehr als 40 neue Gene identifiziert. Das ist sehr wertvoll für die Patienten, weil eine klare Diagnose auch das Ende einer oft jahrelangen Odyssee von Arzt zu Arzt bedeutet. Sehr bedeutsam ist auch das Register, in dem wir inzwischen sehr genaue Daten über mehr als 1.500 Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen gesammelt haben. Durch die großen Patientenkohorten lernen wir das gesamte Manifestationsspektrum der Krankheitsbilder kennen und verstehen ihren natürlichen Verlauf. Letzteres ist wiederum wichtig für die Planung und das Design von Therapiestudien. Parallel zum Register sammeln wir Blutproben der Patienten in einer Biobank. Auch hier gilt, dass man aus großen Sammlungen sehr viel mehr lernen kann als aus der Analyse einzelner Patienten.

Was bedeuten diese Erkenntnisse für mögliche Behandlungen?

Die Identifikation neuer Gendefekte ist der erste Schritt zum Verständnis der Pathomechanismen der entsprechenden Krankheitsbilder, also wie genau und über welche Zwischenschritte der Gendefekt zu den klinischen Symptomen führt. In manchen Fällen ergibt sich daraus unmittelbar eine Therapie. Zum Beispiel haben wir bei einem Krankheitsbild als Ursache eine Mutation des Riboflavin-Transports gefunden. Daraufhin haben wir hochdosiertes Riboflavin, also Vitamin B2, verabreicht. Den Patienten – dabei handelte es sich um Kleinkinder – ging es sehr viel besser. Die Bewegungsstörungen, an denen sie litten, ließen nach.

Das Register und die Analyse des natürlichen Verlaufs der Erkrankungen sind von entscheidender Bedeutung für die Planung und das Design von Therapiestudien. Außerdem können die Studien schneller durchgeführt werden, wenn die Patienten bereits im Register erfasst sind und ihr Interesse an Studien signalisiert haben („trial readiness“). Inzwischen trägt das mitoNET zu zahlreichen Therapiestudien entscheidend bei.

Gibt es in Hinsicht auf Therapieforschung viele Erfolge?

Ja, vor allem die Forschung zur Genersatztherapie ist vielversprechend. Seit vier, fünf Jahren geht es dort gut voran, weil wir inzwischen endlich die richtigen Vektoren gefunden haben. Dabei handelt es sich um Viren, denen ein funktionierendes Gen zugefügt wird, welches das defekte Gen ersetzen soll. Der Vektor, auch Virenfähre genannt, darf natürlich selbst keine Pathogenität besitzen – er darf nicht krank machen. Ein großer Durchbruch ist hier der Einsatz sogenannter Adenoassoziierter Viren, die für den Patienten harmlos sind.

Gibt es weitere Erkenntnisse aus der Forschung zu seltenen Erkrankungen?

Auch in den anderen Research4Rare-Forschungsverbünden geht die Erforschung der jeweiligen Erkrankungen gut voran und wir hoffen, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung auch weiterhin diese Förderlinie unterstützen wird. Denn unsere Forschung hilft nicht nur den vielen Menschen mit einer seltenen Erkrankung – unsere Grundlagenforschung hilft auch, die zugrundeliegenden Pathomechanismen anderer Erkrankungen besser zu verstehen und zu therapieren.

Weitere Informationen zur Arbeit der Verbünde unter www.research4rare.de.