Punkte. Zwei Patienten konnten wieder besser gehen, fünf (38 %) verbesserten ihre Blasenfunktion, drei von ihnen konnten die Medikamente gegen ihre überaktive Blase absetzen. Als therapiebezogene Nebenwirkungen traten bei rund zwei Drittel der Patienten Kopfschmerzen auf, die aber innerhalb von 24 Stunden verschwanden, bei 18 % trat nach der intrathekalen Applikation leichtes Fieber auf. Sollten ähnlich positive Resultate bei den übrigen Patienten erzielt werden, wollen die Forscher um Sadiq mit einer kontrollierten Phase-II-Studie beginnen.

Östrogenderivat lässt Oligodendrozyten reifen

Kurz vor der klinischen Anwendung befindet sich ein anderer Ansatz. Wissenschaftler um Dr. Steven Nye, Mequon, Wisconsin, haben ein Östrogenderivat entwickelt, das praktisch keine hormonellen Eigenschaften mehr besitzt, dafür aber die Reifung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen stark vorantreibt. Die

Substanz bindet an Östrogenrezeptoren der Vorläuferzellen und beschleunigt deren Differenzierung zu Oligodendrozyten. Hier besteht also die Hoffnung, dass vermehrt diejenigen Zellen in Gang kommen, die beschädigte Axone wieder remyelinisieren können. In einem MS-Mausmodell konnten sie mit dem Wirkstoff NDC-1308 die Remyelinisierung im Vergleich zu unbehandelten Tieren deutlich verbessern, und zwar um 18 % in kortikalen Arealen und um 44 % im Hippocampus. Auch konnten die behandelten Tiere mit ihren Vorderpfoten besser greifen. Mutagene, genotoxische oder östrogene Nebenwirkungen wurden bei den Tieren nicht beobachtet. Die Forscher erwägen nun erste klinische Studien mit der Substanz.

Thomas Müller, Springer Medizin

Integrated Neuroscience Session I10: Remyelination and Repair in Multiple Sclerosis. 68. AAN Kongress, Vancouver, 15. – 21.4.2016

Bald Antikörpertherapie gegen Creutzfeldt-Jakob?

Britische Forscher wollen bald eine Antikörpertherapie gegen Prionerkrankungen klinisch prüfen. Tierexperimente lassen hoffen, dass sich damit die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit stoppen lässt.

Nach der BSE-Krise in Großbritannien ist die große menschliche Katastrophe ausgeblieben. Doch immerhin 177 Personen sind seitdem an der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) gestorben. Gleichzeitig steigt die Inzidenz von sporadischen CJK-Fällen: So erkrankten derzeit rund 100 Personen pro Jahr in Großbritannien an dieser rasch voranschreitenden tödlichen Neurodegeneration – viermal mehr als noch vor zwei Dekaden, erläuterte Professor John Collinge von der Universität in London. Er sieht vor allem eine bessere Diagnostik hinter diesem Anstieg, allerdings sei nicht auszuschließen, dass künftig weitere CJK-Fälle als Folge der BSE-Exposition auftreten. Daher seien wirksame Therapien gegen die schwammartige Zersetzung des Gehirns notwendig.

Lebensdauer normalisiert

Dem Team um Collinge gelang es in den letzten Jahren die Krankheit in Tiermodellen erfolgreich zu stoppen. Zunächst konnten die Forscher zeigen, dass eine Ausschaltung des pathogenen Prionproteins in Mäusen die Krankheit verhindert. Dazu erzeugten sie transgene Mäuse, bei denen sich das Gen für das Prionprotein zu einem bestimmten Zeitpunkt herauschneiden ließ. Inokulierten die Forscher die Mäuse mit pathogenen Prionen und schalteten erst einige Zeit später das Priongen aus, blieben sie trotzdem gesund, zudem waren die Tiere in der Lage, bereits entstandene Schäden im Gehirn wieder zu reparieren. Ohne die Exzision des Priongens erkrankten die Tiere und starben rasch. Dieser Versuch zeigte, dass die Krankheitsprogression zum Stillstand kommt, wenn das körpereigene Prionprotein entzogen wird. Wäre das nicht der Fall – würde die Krankheit einmal angeschoben also unabhängig vom vorhandenen Prionprotein voranschreiten – dann wäre eine Therapie gegen

Prionproteine bei erkrankten Patienten wenig aussichtsreich. Ein solches Phänomen ist bei Alzheimer-Demenz zu beobachten: Bei bereits erkrankten Patienten scheint Beta-Amyloid nicht mehr nötig zu sein, um die Neurodegeneration voranzutreiben. Anti-Amyloid-Wirkstoffe, so die derzeitige Hypothese, sind aus diesem Grund bei Alzheimer-Patienten nicht mehr wirksam.

Im nächsten Schritt entwickelte das Forscherteam monoklonale Antikörper gegen das Maus-Prionprotein, die das normale Prionprotein stabilisieren sollten und so verhindern, dass die Proteine von pathogenen Prionen rekrutiert werden. Das sollte die Kettenreaktion im Gehirn stoppen, bei der normales Prionprotein in die pathogene Form umgewandelt wird. Tatsächlich konnten sie so die Prionpropagation im Mausgehirn stoppen. Inokulierten sie Mäuse mit pathogenen Prionen, lebten diese rund 200 Tage, wenn sie nicht behandelt wurden. Erhielten sie bei ersten klinischen Symptomen die monoklonalen Antikörper, erreichten sie die übliche Lebensspanne von rund 600 Tagen.

Wechselwirkung mit Beta-Amyloid

Mittlerweile haben die Forscher eine humanisierte Form des Mäuse-Prionprotein-Antikörpers mit der Bezeichnung PRN 100 hergestellt [Klyubin I et al. J Neurosci 2014; 34: 6140 – 45], der bald bei sporadischer CJK geprüft werden könnte. Noch ist nicht sicher, ob eine intravenöse Applikation genügt oder ob der Antikörper intrathekal verabreicht werden muss. Nach Ansicht von Collinge könnten solche Antikörper vielleicht auch bei Alzheimer hilfreich sein. So scheint es Wechselwirkungen zwischen toxischen Beta-Amyloid-Oligomeren und Prionprotein zu geben. In einem Experiment inokulierten die Forscher Ratten mit löslichen Extrakten aus dem Gehirn von Alzheimer-Patienten, was zu charakteristischen, Alzheimer-ähnlichen Nervenschädigungen führt. Diese ließen sich verhindern, wenn die Forscher die Tiere mit dem PRN100-Antikörper behandelten.

Thomas Müller, Springer Medizin

Frontiers in Science Plenary Session, 20.4.2016. 68. AAN Kongress, Vancouver, 15. – 21.4.2016