

Presseinformation

## **Neurodegenerative Erkrankungen: Neue Therapieoptionen aus der molekulargenetischen Forschung**

**27.09.2019 – Neurodegenerative Erkrankungen sind chronisch-fortschreitende Leiden wie z. B. die Parkinson- und die Alzheimer-Erkrankung, seltener sind die Huntington-Erkrankung, die progressive supranukleäre Blickparese (PSB) und die Multisystematrophie (MSA). Allen gemeinsam sind eine zunehmende Fehlfunktion und schließlich der Untergang von Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark. Folgen sind Störungen der Bewegungskoordination und/oder geistiger Funktionen. Im Verlauf kommt es zu Behinderung und Tod. Die Behandlung war bislang rein symptomatisch. Durch die Erforschung der genetischen und molekularen Krankheitsmechanismen sind aber erfreulicherweise inzwischen ursächliche Therapieansätze in der Entwicklung.**

Neurodegenerative Erkrankungen sind zwar noch nicht heilbar – die molekulare und genetische Forschung hat aber in den letzten Jahren nicht nur etliche zugrundeliegende Genmutationen gefunden, sondern auch die komplexen Entstehungsmechanismen, also den Weg von der jeweiligen molekularen Fehlfunktion bis zu den symptomverursachenden biochemischen Veränderungen erforscht. Bei vielen dieser Erkrankungen kommt es zur Zusammenballung (Aggregation) des fehlerhaften Proteins innerhalb der Gehirnzellen als kleine Eiweiß-Fasern (Fibrillen, Filamente) oder -Körnchen (sogenannte Einschlusskörper). Die Bedeutung dieser Ablagerungen und wie genau die Nervenzellen dadurch geschädigt werden ist bei den jeweiligen Erkrankungen in unterschiedlichem Umfang, jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die pathologischen Proteine sind mitunter auch im sogenannten Nervenwasser (Liquor cerebrospinalis) nachweisbar. Erkrankungen, die mit einer Aggregation des Proteins  $\alpha$ -Synuclein einhergehen (wie z.B. die Parkinson-Erkrankung und die MSA), werden als Synucleinopathien bezeichnet, bei den sogenannten Tauopathien ist es das Tau-Protein (z. B. PSB und Alzheimer-Erkrankung). Die Symptome der Erkrankungen sind durch eine Bewegungsverarmung gekennzeichnet und ähneln teilweise denen der klassischen Parkinson-Erkrankung. Daher wird bei der MSA und der PSB auch von atypischen Parkinson-Syndromen gesprochen. Im Gegenzug ist bei der Huntington-Erkrankung ein Übermaß an unwillkürlichen Bewegungen vorherrschend.

„Aus all den Erkenntnissen über die Genetik und die pathologischen Eiweißablagerungen wurden erste zielgerichtete Therapien entwickelt, die nicht mehr wie früher nur an den Symptomen, sondern an den ursächlichen Krankheitsprozessen ansetzen“, erklärt Professor Dr. Günter Höglinger von der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover. „Dieses Jahr wurden mehrere klinische Studien mit der Zielsetzung der Verzögerung des Fortschreitens von verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten publiziert – mit ganz unterschiedlichen molekularen Therapieansätzen, aber allesamt mit ermutigenden Zwischenergebnissen.“

So untersuchte die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte PROMESA-Studie [1] das Prinzip der Aggregationshemmung von  $\alpha$ -Synuclein bei MSA. MSA-Patienten haben neben der

parkinsonähnlichen Bewegungsstörung unter anderem Koordinationsstörungen, wiederholte Ohnmachtsanfälle durch zu niedrigen Blutdruck, Blasenentleerungsstörungen (Harnverhalt, Inkontinenz) sowie Schluck- und Atmungsprobleme. Die Studie evaluierte Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit auf die MSA-Progression der in Grüntee enthaltenen Substanz Epigallocatechingallat (EGCG). EGCG verhindert in Zellkulturen die Aggregation von  $\alpha$ -Synuclein. 92 MSA-Patienten erhielten über 48 Wochen randomisiert hochdosiertes EGCG (oral 800 - 1200 mg/d) oder Placebo. Im Ergebnis zeigten die klinischen Tests („Unified MSA Rating Scale“, UMSARS-ME) nach einem knappen Jahr keine signifikanten Unterschiede zwischen der EGCG- und der Placebogruppe. Jedoch fand sich in MRT-Untersuchungen bei Patienten der EGCG-Gruppe ein signifikant geringerer Gewebeschwund (Atrophie) in den von MSA betroffenen Gehirnarealen (z.B. dem sogenannten Striatum). „Einzelne Fälle von Lebertoxizität zeigten aber, dass EGCG in höheren Dosierungen zur Behandlung der MSA nicht empfohlen werden kann. Weitere Medikamente mit diesem molekularen Wirkmechanismus sind nun in Entwicklung, die hoffentlich bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit erzielen“, so Prof. Höglinger.

Eine andere Studie untersuchte bei Patienten mit PSB den monoklonalen anti-Tau-Antikörper BIIB092 zur Hemmung der Ausbreitung der Proteinaggregate. Symptome der PSB sind neben der parkinsonähnlichen Bewegungsstörung Augenmuskel- bzw. Blicklähmungen, was vor allem zu Doppelbildern führt. Eine 1b-Studie [2] evaluierte randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert über 12 Wochen die Therapiesicherheit bei unterschiedlichen Dosierungen (150 mg, 700 mg, 2100 mg). Insgesamt wurde das Präparat gut vertragen, mögliche Nebenwirkungen waren mild bis moderat und wurden nicht als substanzspezifisch eingeordnet. Am häufigsten waren Stürze (2/12 Patienten der Placebogruppe und 10/36 der BIIB092-Gruppe), Harnwegsinfektionen (1/12 und 6/36 Patienten) und Kopfschmerzen (0/12 und 5/36). Die Konzentration des Tau-Proteins im Nervenwasser sank in den BIIB092-Dosisgruppen um 90 – 96 %, bei Placebo-behandelten Patienten dagegen nicht. „Diese Ergebnisse zeigen, dass der Antikörper seine therapeutische Zielstruktur im Gehirn offensichtlich erreicht. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine Phase-2-Studie begonnen, die erste Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit auf die Symptome der Patienten untersuchen soll. Die Ergebnisse der Studie werden gegen Ende des Jahres erwartet“, so Höglinger.

Ein weiteres aus der Molekulargenetik abgeleitetes Therapieprinzip stellen Antisense Oligonukleotide (ASO) dar. ASO sind kleine „falsche“ DNA-Bausteine, die in den Gehirnzellen die Ablesung der mutierten Genabschnitte stören und so die Bildung des defekten Proteins verhindern. Eine doppelblinde, randomisierte Phase-1-2a-Studie [3] setzte die ASO-Therapie (Substanz HTRRx) bei 34 Patienten mit der erblichen Huntington-Erkrankung ein. Die verursachende Mutation betrifft das Gen, welches das Huntingtin (Htt)-Protein kodiert; es kommt entsprechend zur Htt-Protein-Aggregation. Die Patienten leiden an schweren fortschreitenden Bewegungsstörungen, Veränderungen des Verhaltens und Defiziten der geistigen Leistungsfähigkeit. Sie sterben meist innerhalb von 15 Jahren nach Symptombeginn. Die Behandlung mit HTRRx erfolgte viermal im Abstand von jeweils vier Wochen. Da ASO nicht vom Blut in das Gehirngewebe übertreten, werden sie direkt in den Liquor injiziert (intrathekale Gabe). Während bei 12 Patienten der Placebogruppe die Htt-Protein-Konzentration im Liquor um 10 % anstieg, sank sie unter HTRRx dosisabhängig um bis zu

42 %. Klinische Effekte konnten in der kurzen Studiendauer erwartungsgemäß nicht gezeigt werden. Die intrathekale Antisense-Therapie war gut verträglich und ohne ernsthafte Nebenwirkungen.

„Alle drei Studien zeigen die biologische Wirksamkeit von drei neuen Behandlungsansätzen, den Aggregationsinhibitoren, den Antikörpern und den Antisense Oligonucleotiden“, resümiert Prof. Höglinger. „Die therapeutischen Interventionen führten zu eindrucksvollen Effekten auf wichtige Aspekte bei drei unterschiedlichen neurodegenerativen Krankheiten. Das sind sehr ermutigende Zwischenergebnisse. Nun stellt sich die wichtige Frage, ob diese Therapieansätze auch letztlich zu der gewünschten klinischen Wirksamkeit auf das Fortschreiten der Symptome der Patienten führt. Das muss nun in weiterführenden größeren Studien untersucht werden. Die neuen Therapieansätze stellen immerhin sehr hoffnungsvolle Ansätze in Richtung einer ursächlichen Therapie neurodegenerativer Erkrankungen dar.“

#### Literatur

- [1] Levin J, Maaß S, Schuberth M et al.; PROMESA Study Group. Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2019 Aug; 18 (8): 724-35
- [2] Boxer AL, Qureshi I, Ahlijanian M et al. Safety of the tau-directed monoclonal antibody B1B092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *Lancet Neurol* 2019 Jun; 18 (6): 549-58
- [3] Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB et al.; Phase 1–2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med* 2019 Jun; 380 (24): 2307-16

#### **Pressestelle der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

c/o albersconcept, Jakobstraße 38, 99423 Weimar

Tel.: +49 (0)36 43 77 64 23

Pressesprecher: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

E-Mail: [presse@dgn.org](mailto:presse@dgn.org)

#### **Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)**

sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 9900 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. [www.dgn.org](http://www.dgn.org)

Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Past-Präsident: Prof. Dr. Gereon R. Fink

Generalsekretär: Prof. Dr. Peter Berlit

Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter

Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: [info@dgn.org](mailto:info@dgn.org)

**Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V.**

Die Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V. verfolgt als wissenschaftliche Fachgesellschaft das Ziel, die Diagnose, Prävention und Behandlung der Parkinson-Krankheit und anderer Bewegungsstörungen zu verbessern. [www.parkinson-gesellschaft.de](http://www.parkinson-gesellschaft.de)

1. Vorsitzender: Prof. Dr. Günter Höglinger

2. Vorsitzende: Prof. Dr. Karla Eggert

3. Vorsitzender: Prof. Dr. Alexander Storch

Schriftführer: Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf, MHBA

Schatzmeister: Prof. Dr. Dirk Voitalla

Geschäftsstelle: Hauptstadtbüro, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, E-Mail: [info@parkinson-gesellschaft.de](mailto:info@parkinson-gesellschaft.de)