

Der alle zwei Jahre stattfindende internationale NCL-Kongress hat dieses Jahr in London vom 12. bis 16. September im Royal Holloway College stattgefunden. Erstmals hat die NCL-Stiftung direkt davor ein Nachwuchswissenschaftler-Treffen organisiert. Fazit beider Treffen war, dass bei fast allen NCL-Formen große Fortschritte innerhalb der letzten Jahre erzielt wurden.

Ziel des "International Young Investigator Symposiums" war es, die jungen Forscher zusammenzubringen, um den kooperativen Gedanken zu stärken und ihnen eine Plattform zu liefern, ihre Ergebnisse in einem Kurzvortrag zu präsentieren. 18 NachwuchswissenschaftlerInnen durften wir begrüßen - neben den Keynote-Rednern Prof. Beverly Davidson (Philadelphia) und Ronald Jansen (Beat Batten Stichting, NL). Mit Unterstützung vieler Spender, Sponsoren und anderen Stiftungen ermöglichte die NCL-Stiftung den Forschern, sowohl die Teilnahme an dem Symposium als auch an dem großen Int. NCL-Kongress. Denn häufig erhalten diese jungen WissenschaftlerInnen keine finanzielle Unterstützung für solche Tagungen.



*Frank Stehr, Ronald Jansen, Herman van der Putten*

Stiftungsvorstand und betroffener Vater Ronald Jansen brachte den Teilnehmern näher, wie es ist, einen betroffenen Sohn zu haben und nebenbei eine Stiftung zu leiten, die die Forschung voranbringen möchte. Die JungwissenschaftlerInnen, manche hatten erst kürzlich ihre Promotion gestartet, präsentierten anschließend ihre CLN3-Projekte und -Ideen. Es ging u.a. um CLN3-Regulatoren, stammzell-basierte Gehirn- und Herz-Modelle, Hefe-Modelle, spinale und periphere Pathologien, metabolische Fehlfunktionen, die molekulare und funktionelle Charakterisierung des CLN3-Proteins, z.T. unter Anwendung hoch-spezialisierter neuer Methoden, wie z.B. lysosomale Elektrophysiologie, lysosomale Metabolomics, Biomarker-Entwicklung und der Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden, um bestimmte Mutationen innerhalb eines Gens zu „überspringen“ sowie gentherapeutische Ansätze.

Der internationale NCL-Kongress fing direkt mit zwei Keynote-Vorträgen an. Zuerst gab Prof. Kohlschütter einen tieferehenden Vortrag über seinen langjährigen Schatz an klinischen Erfahrungen. Anschließend gab Prof. Susan Cotman einen Überblick über die Genetik und Biologie der verschiedenen NCL-Formen.

Die folgenden drei Tage waren gefüllt mit einer Vielzahl von Vorträgen und Poster-Sessions, die mit abendlichen Gesprächen noch ergänzt wurden. Hier ein paar wissenschaftliche Highlights:

In den USA wurde ein kostenloses Epilepsie-Gen-Programm getestet, welches auch CLN2 beinhaltet. Kleinkinder, die plötzlich einen epileptischen Anfall hatten, wurden sofort auf eine Vielzahl an krankheitsauslösenden Genmutationen getestet. Wie sich herausstellte, konnte das Durchschnittsalter, wo die CLN2-Diagnose erfolgte, von 5 auf 3,3 Jahre reduziert werden. Denn häufig denken die Ärzte gar nicht an NCL, wenn ein Anfall auftritt. Da die Kinder mit einer Enzymersatztherapie und möglicherweise später mit einer Gentherapie behandelt werden können, ist die frühe Diagnose immens wichtig.

Auch bezüglich der Funktionsaufklärung von NCL-Proteinen gab es mehrere Highlights, v.a. bei CLN3 und CLN8. Die von Emyr Lloyd-Evans gezeigten Ergebnisse deuten darauf hin, dass CLN3 eine endolysosomale Ionenkanal-Aktivität besitzt und höchstwahrscheinlich u.a. Kaliumionen transportieren kann. Die Zelle besitzt noch einen anderen Kanal, der die CLN3-Fehlfunktion z.T. kompensieren könnte. Die von der NCL-Stiftung geförderte Forschergruppe um Monther Abu-Remaileh am Whitehead Institut in Boston hat ihre neuartige Methode zur schnellen Aufreinigung von Lysosomen präsentiert. Diese Lysosomen werden bezüglich ihrer Stoffwechselprodukte analysiert. Hier hat sich gezeigt, dass bei CLN3

ein ganz spezifisches Muster auftritt. Möglicherweise ist CLN3 auch für den Transport dieser noch zu identifizierenden Stoffwechselprodukte zuständig. Neben der wichtigen Funktionsaufklärung können diese Ergebnisse auch zur Entwicklung von Biomarkern maßgeblich beitragen, die für klinische Studien unabdingbar sind.

Erstaunlicherweise befindet sich CLN8 ausschließlich im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat. Der Defekt führt aber zu einer Störung des Lysosoms. Alberto di Ronza konnte nachweisen, dass CLN8 für den spezifischen Transport einer Reihe an lysosomalen Enzymen zuständig ist.



Die Forscher berichteten außerdem über einen CLN10-Enzymersatztherapie-Ansatz, der zurzeit noch an einem Mausmodell getestet wird sowie über einen hämatopoetischen Stammzelleinsatz, der an CLN1-Mäusen geprüft wird.

Ein klinisches Highlight waren die Ergebnisse der CLN2-Enzymersatztherapie, die von Angela Schulz präsentiert wurden. Die behandelten Kinder haben weniger häufig epileptische Anfälle. Außerdem scheint die Therapie erstaunlich gut von den Patienten vertragen zu werden. Im Gegensatz zu vielen anderen pädiatrischen Studien konnte hier ein therapeutischer Effekt nachgewiesen werden.

Weitere Ergebnisse vom UKE, die von Simon Dulz vorgetragen wurden, zeigen, dass bei der CLN3-Erkrankung der Einsatz von der Optische Kohärenztomografie zur Messung der Netzhautstärke ein geeigneter Marker darstellen könnte. Da klinische Studien in der Regel nur 2-3 Jahre laufen, stehen die Kliniker vor der Herausforderung, in diesem Zeitraum einen therapeutischen Effekt nachzuweisen. Hier spielen Biomarker eine wichtige Rolle.

Im (prä)klinischen Sektor sind die vielen neuen gentherapeutischen Ansätze erwähnenswert. Mittlerweile gibt es Programme für CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN7 und CLN8, die unterschiedlich weit fortgeschritten sind. Die meisten konzentrieren sich auf das Gehirn oder die Netzhaut. Mittlerweile wurden zehn CLN6-Patienten mit einer Gentherapie in den USA behandelt, wobei man noch nicht sagen kann, ob dieser Ansatz hilft.

Nach dem Kongress kamen noch große Neuigkeiten von der Firma Amicus, die zehn Gentherapie-Programme gekauft haben, die neben weiteren lysosomalen Speichererkrankungen auch CLN3, CLN6 und CLN8 beinhalten. Bei CLN6 handelt es sich um das oben erwähnte Programm. Die CLN3-Studie steht kurz vor dem Start – das IND-Verfahren bei der FDA war erfolgreich.