

## Auszeichnung für Therapie bei Muskelschwäche

### **Adrian Krainer und Richard Finkel erhalten K.J. Zülch-Preis für die Entwicklung und Erprobung eines Medikaments bei Spinaler Muskelatrophie**

Die Spinale Muskelatrophie gehört zwar zu den seltenen Erkrankungen, ist aber die häufigste genetisch bedingte Todesursache von Kindern. Die Gertrud Reemtsma Stiftung zeichnet dieses Jahr einen Wissenschaftler und einen Mediziner mit dem K.J. Zülch-Preis aus, die ein neues Medikament gegen diese Erkrankung erforscht und in klinischen Studien getestet haben: Adrian Krainer vom Cold Spring Harbor Laboratory hat mit seinem Forschungsteam sogenannte Antisense-Wirkstoffe gegen Spinale Muskelatrophie entwickelt und an Mäusen getestet. Die großen Erfolge dieser Versuche führten zur Erprobung des Wirkstoffs Nusinersen in klinischen Studien, die von dem Mediziner Richard Finkel vom Nemours Children's Hospital geleitet wurden. Zum ersten Mal verbesserte ein Medikament die Bewegungsfähigkeiten und verlängerte das Überleben der Patienten deutlich. Nusinersen ist seit 2016 zugelassen, und mehr als 7500 Betroffene haben von dessen Wirkung profitiert. Der mit 50.000 Euro dotierte K.J. Zülch-Preis wird am 12. September 2019 in Köln verliehen.

Jedes Jahr kommen in Deutschland etwa 300 Kinder mit spinaler Muskelatrophie zur Welt, einer degenerativen Erkrankung bestimmter Nervenzellen. Noch vor wenigen Jahren war die Diagnose für viele Neugeborene ein Todesurteil.

Etwa die Hälfte der Patienten erkranken an der schwerwiegenden Typ I-Form der Erkrankung. Diese Kinder entwickeln entweder schon im Mutterleib oder innerhalb der ersten Lebensmonate erste Symptome der Muskelschwäche. Sie lernen nie zu sitzen oder zu krabbeln und sterben meist vor ihrem zweiten Geburtstag an Atemschwäche oder den damit verbundenen Infektionen. Kinder mit der intermediären Form Typ II werden meist älter und können selbständig sitzen, sind jedoch ihr Leben lang an den Rollstuhl gebunden und besitzen eine geringere Lebenserwartung. Bei den leichten Formen Typ III und Typ IV setzt die Erkrankung erst im späteren Kindes- oder Erwachsenenalter ein und erlaubt den Betroffenen ein weitgehend normales Leben.

Gemeinsam haben alle Patienten mit spinaler Muskelatrophie einen genetischen Defekt: Ihnen fehlt das SMN1-Gen, das für die Produktion des Proteins SMN (survival of motorneurons) verantwortlich ist. Dieses Protein verhindert, dass immer mehr Nervenzellen im Rückenmark und im Hirnstamm sterben, die für die Weiterleitung der Signale des Gehirns an die Muskulatur des Körpers zuständig sind. Der Mensch besitzt jedoch mit dem SMN2-Gen eine nahezu identische zweite Genversion. Von diesem Gen wird jedoch eine weitgehend defekte Abschrift erstellt und dadurch nur eine geringe Menge funktionsfähigen Proteins produziert. Je mehr Kopien des SMN2-Gens ein Patient besitzt, umso mehr funktionales SMN-Protein kann von diesem Backup-Gen produziert werden und umso milder fällt die Erkrankung aus. Verschiedene Forschungsansätze konzentrieren sich daher darauf, die Proteinherstellung durch das SMN2-Gen zu steigern.

### **Fehler beim Spleißen**

Adrian Krainer ist Biochemiker und erforscht seit Jahrzehnten, wie Gene in Proteine umgeschrieben und übersetzt werden und wie sich die zugrundeliegenden Mechanismen beeinflussen lassen. Bei der Abschrift eines Gens in RNA müssen Sequenzen, die Informationen für das Protein enthalten,

sogenannte Exons, von nicht kodierenden Abschnitten (Introns) getrennt und aneinandergesetzt werden. Dieser Editierungsvorgang wird als RNA-Spleißen bezeichnet. Bei der Abschrift des SMN2-Gens wird während dieses Spleißens jedoch durch eine Mutation in einem Exon des SMN2-Gens in den meisten Fällen ein Exon ausgelassen und so nur ein verkürztes Protein hergestellt, das schnell wieder abgebaut wird.

Adrian Krainer hat einen Molekültyp erforscht, durch den fehlerhaftes RNA-Spleißen wieder korrigiert werden kann. Bei den sogenannten Antisense-Oligonukleotiden handelt es sich um kurze RNA-ähnliche Segmente, die an spezifische Stellen in der Abschrift eines Gens binden und so beeinflussen, wie die genetische Information in ein Protein umgesetzt wird. Im Falle des defekten RNA-Spleißens des SMN2-Gens hat Krainer ein 18 Nukleotide langes Molekül entdeckt, mit dessen Hilfe das komplette Protein gebildet wird.

Zusammen mit Ionis Pharmaceuticals testete Krainer ein Nusinersen genanntes Antisense-Oligonukleotid an Mäusen, die kein eigenes SMN-Protein produzieren, sondern zwei Kopien des menschlichen SMN2-Gens besitzen. Diese Mäuse erkrankten an schwerer spinaler Muskelatrophie und verstarben bereits zehn Tage nach der Geburt. Verabreichte Krainer den Mäusen jedoch Nusinersen vor dem Auftreten von Symptomen, entwickelten sie keine Muskelatrophie und überlebten über 250 Tage.

### **Klinische Studien mit Nusinersen**

Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen untersuchte Richard Finkel in klinischen Studien Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Nusinersen. Auch hier zeigten sich erstaunliche Ergebnisse. In einer Studie an Säuglingen mit der Typ I-Erkrankung sollte ursprünglich ermittelt werden, ob sich das Überleben der Patienten ohne Beatmungsgerät durch die Gabe von Nusinersen verlängert. Schnell zeigte sich jedoch, dass sich auch die Patienten durch Nusinersen gut entwickelten.

Die Ergebnisse einer Zwischenanalyse der Studie waren so positiv, dass es ethisch nicht vertretbar war, der Placebo-Gruppe Nusinersen vorzuenthalten. Diese Säuglinge wurden darauf in eine andere Studie aufgenommen, damit auch sie von dem Wirkstoff profitieren konnten. Finkel erkannte, dass erstmals ein Medikament die Bewegungseinschränkungen der Patienten deutlich mildert oder sogar verbessert und das Überleben verlängert. Aufgrund der erfolgreichen klinischen Studien wurde Nusinersen Ende 2016 in den USA als Medikament zugelassen, inzwischen werden rund 7500 Patienten damit behandelt.

### **Die Preisträger**

Adrian Krainer studierte Biochemie an der Columbia University und erlangte seinen Doktor in Biochemie und Molekularer Biologie an der Harvard University. Für seine weitere Forschungskarriere ging er an das Cold Spring Harbor Laboratory, wo er zuerst als Postdoc forschte und dann die Professorenlaufbahn einschlug. Dort ist er seit 1994 Professor und seit 2009 St. Giles Foundation Professor.

Richard Finkel ging nach dem Studium der Chemie und Medizin an die Harvard Medical School und spezialisierte sich dort auf Pädiatrie und Neurologie. Anschließend war er als Pädiater und Neurologe in Krankenhäusern in Denver und Philadelphia tätig. Aktuell ist er Professor für Neurologie an der University of Central Florida und Leiter der Neurologie am Nemours Children's Hospital in Orlando.

### **Der K. J. Zülch-Preis**

Die Verleihung des K. J. Zülch-Preises 2019 findet am 12. September 2019 um 16:30 Uhr im Hansasaal des Historischen Rathauses zu Köln statt. Im Anschluss an die Laudatio von Brunhilde Wirth von der Universität zu Köln berichtet Adrain Krainer über neue präzise Methoden zur Behandlung neurologischer Erkrankungen. Nach der Laudatio von Stephan Zierz von der Universität Halle-Wittenberg spricht Richard Finkel über die die Behandlung von spinaler Muskelatrophie mit Antisense-Oligonukleotiden.