

Gentherapie zur Behandlung der Alzheimerdemenz – hält sie ihre Versprechen?

Datum: 24.07.2018

Original Titel:

Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2)-Nerve Growth Factor for Patients With Alzheimer Disease

Prinzipiell zeigt die Studie, dass die Gentherapie zur Behandlung der Alzheimerdemenz machbar und auch kontrolliert durchführbar ist - hier im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie, in der manche Patienten die Gentransfer-Operation, andere aber nur eine Scheinbehandlungs-Operation erhielten. Die Behandlung selbst schien dabei auch gut verträglich zu sein - im Vergleich zur Scheinbehandlung aber leider wirkungslos. Unklar ist dabei, ob die Platzierung der Injektion ausreichend genau war und ob die Gene tatsächlich auch von den Zellen des Nucleus basalis als Arbeitsanweisung genutzt wurden. Schließlich sollte das Gen zur Herstellung des Nervenwachstumsfaktors genutzt werden - im Ergebnis zeigte sich dies jedoch nicht. Weiter Studie werden nun klären müssen, woran Virustransporter und Nervenwachstumsfaktor gescheitert sind, und ob trotzdem weiterhin auf eine Gentherapie für die Alzheimerdemenz gehofft werden kann. In der Theorie ist dieser Ansatz immer noch vielversprechend.

Wie könnte die Alzheimererkrankung besiegt werden? Ein innovativer Ansatz liegt im Gentransfer: dabei wird sozusagen eine Korrekturanleitung in das Erbgut des erkrankten Menschen eingebracht. Dieser Transfer findet mit Hilfe von Viren statt, die ausschließlich das helfende Genmaterial in eine Zelle einschleusen sollen. Aber welche korrigierende Information könnte bei einer Alzheimererkrankung helfen, und funktioniert dies dann auch tatsächlich so wie erhofft?

Genreparatur bei der Alzheimerdemenz: geht das?

Eine Möglichkeit bietet der Nervenwachstumsfaktor (NGF, kurz vom englischen *nerve growth factor*), der gegen Zelltod aktiv wird und auch spezielle (cholinergische) Zellen unterstützen kann. Diese cholinergischen Nervenzellen werden speziell bei der Alzheimererkrankung zunehmend angegriffen und können so nach und nach ihrer Aufgabe, der Abgabe des Gehirnbotenstoffs Acetylcholin, nicht mehr nachkommen. Die Folge ist der bekannte zunehmende Gedächtnisverlust und die Abnahme von Alltagsfähigkeiten. Anfänglich können noch Medikamente zum Ausgleich des Mangels an der Substanz Acetylcholin gegeben werden: die sogenannten Cholinesterase-Hemmer (beispielsweise Donepezil oder Rivastigmin), die das Enzym Cholinesterase daran hindern, den Botenstoff Acetylcholin zu zerstören. Dadurch kann die geringe Menge Botenstoff länger wirken und so einige Funktionsverluste verhindern. Den allmählichen Verlust der Zellen können diese Medikamente jedoch nicht aufhalten.

Nervenwachstumsfaktor-Gen gegen Zelltod soll spezielle Hirnzellen auffrischen

Um zu untersuchen, ob ein Gentransfer zur Förderung der cholinergischen Zellen im Gehirn wirksam und sicher gegen den Abbau der Denkleistung bei milder bis moderater Alzheimerdemenz

helfen kann, führten US-amerikanische Forscher in San Diego nun eine Multizentrenstudie mit betroffenen Patienten durch. In dieser klinischen Studie der Phase II wurden 49 Teilnehmer mit diagnostizierter Alzheimerdemenz zufällig entweder einer Behandlung oder einer Scheinbehandlung zugeordnet.

Die 49 Teilnehmer zwischen 55 und 80 Jahren wurden zwischen November 2009 und Dezember 2012 in die Studie aufgenommen und in 10 verschiedenen US-Instituten behandelt und beobachtet. Bei allen Patienten wurde eine Operation durchgeführt. Die Hälfte der Patienten erhielt dabei eine Injektion in das Gehirngewebe mit der Nervenwachstumsfaktor-Information, die durch ein speziell vorbereitetes Virus transportiert wurde. Diese Injektion wurde mit Hilfe genauer Koordinaten genau in einem kleinen Gehirnteil platziert, dem sogenannten Nucleus basalis, einem der sogenannten Gehirnerkerne, in dem eigentlich besonders viel Acetylcholin vorliegt und in dem sich der Botenstoffmangel besonders drastisch bemerkbar macht.

Gentransporter-Injektion in das Gehirngewebe von Patienten mit Alzheimerdemenz

Wie wirkte sich diese Behandlung nun auf die Patienten aus? Die Denkleistung der Teilnehmer wurde über 2 Jahre beobachtet. Dazu wurde der ADAS-Cog-Fragebogen genutzt, der allgemeine Denkleistungen und geistige Funktionen abfragt. 21 (43 %) der Teilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter der Patienten war 68 Jahre. Allgemein wurden die Operation und die Behandlung mit dem Virustransporter und Nervenwachstumsfaktor gut vertragen. Im Denkleistungstest fand sich allerdings kein messbarer Unterschied zwischen den Patienten, deren cholinergischen Zellen theoretisch starker gefördert wurden, und den Patienten, die lediglich zum Schein behandelt worden waren. Beide waren zwei Jahre nach Beginn der Studie vergleichbar schwer von der Erkrankung betroffen und hatten ihre Denkleistung ähnlich stark weiter eingebüßt.

Denkleistungstest: kein messbarer Unterschied über 2 Jahre

Prinzipiell zeigt die Studie, dass die Gentherapie zur Behandlung der Alzheimerdemenz machbar und auch kontrolliert durchführbar ist - hier im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie, in der manche Patienten die Gentransfer-Operation, andere aber nur eine Scheinbehandlungs-Operation erhielten. Die Behandlung selbst schien dabei auch gut verträglich zu sein - im Vergleich zur Scheinbehandlung aber leider wirkungslos. Unklar ist dabei, ob die Platzierung der Injektion ausreichend genau war und ob die Gene tatsächlich auch von den Zellen des Nucleus basalis als Arbeitsanweisung genutzt wurden. Schließlich sollte das Gen zur Herstellung des Nervenwachstumsfaktors genutzt werden - im Ergebnis zeigte sich dies jedoch nicht. Weiter Studie werden nun klären müssen, woran Virustransporter und Nervenwachstumsfaktor gescheitert sind, und ob trotzdem weiterhin auf eine Gentherapie für die Alzheimerdemenz gehofft werden kann. In der Theorie ist dieser Ansatz immer noch vielversprechend.

Referenzen:

Rafii MS, Tuszynski MH, Thomas RG, et al. Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2)-Nerve Growth Factor for Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* March 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0233.