



ERFOLGE IN DER FORSCHUNG

Forschung ist keine gerade Linie

Das Schweizer Pharmaunternehmen Santhera gehört zu den wenigen Firmen, die ausschliesslich Medikamente für seltene Krankheiten entwickeln. Begonnen hatte alles am Biozentrum in Basel. Dort beschäftigte sich der junge Forscher Thomas Meier seit Jahren mit neuromuskulären Krankheiten. 2001 gründete der Jungforscher seine eigene Firma, die spätere Santhera. Die FSRMM beteiligte sich mit einem namhaften Betrag und ermöglichte Meier so, die Entwicklung eines Wirkstoffes namens Idebenone gegen Friedreich-Ataxie. Bei dieser seltenen Muskelkrankheit ist die intrazelluläre Energieübertragung in den Mitochondrien gestört. Dem Team um Meier gelang es, das Medikament für Friedreich-Patienten in Kanada zugänglich zu machen. Für eine Marktzulassung in den USA und Europa fehlte nur noch die Bestätigung der Wirksamkeit in einer weiteren Studie. Auch wenn das danach nicht gelang und das Programm in der Folge eingestellt wurde, hat die Forschung von Santhera viele neue Erkenntnisse über die Friedreich-Ataxie geschaffen.

Dieses Wissen kam seither anderen Forschungsprojekten zugute. «Forschung verläuft nie gradlinig. Man startet mit einer These und versucht, diese im Labor oder der Klinik zu bestätigen. Bei seltenen Krankheiten sind die Zusammenhänge meist nicht bekannt, auch weil sich zuvor kaum jemand damit beschäftigt hat», erklärt Meier die Herausforderungen.

Auf diesem Gebiet hat die Forschung in den letzten Jahren riesige Fortschritte gemacht. Dank der Entschlüsselung einzelner Gene und noch viel mehr seit der Sequenzierung des menschlichen Genoms werden die Ursachen seltener Krankheiten immer besser verstanden. Am wissenschaftlichen Vorgehen selbst hat sich jedoch wenig geändert. Noch immer stehen am Anfang jedes Projektes eine These und somit die Unsicherheit über den Ausgang der Forschung.

Forschung verläuft nie gradlinig. Man startet mit einer These und versucht, diese im Labor oder der Klinik zu bestätigen.

THOMAS MEIER

Aus dieser Sicht ist selbst ein Scheitern wertvoll, weil es nachfolgende Forschungsarbeiten (und -gelder) in eine andere Richtung lenkt. Das war auch bei Santhera der Fall, wo man die Wirkungsweise von Idefenone besser verstand und diese Erkenntnisse für Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie testete, eine anderen mitochondrialen Krankheit. Mit Erfolg: Seit 2019 ist das Medikament zugelassen. Betroffene dieser seltenen Form von erblicher Blindheit profitieren davon, dass Idefenone den Verlust der Sehkraft stoppt und teils gar umkehrt. Mit ihren zahlreichen klinischen Programmen hat sich Santhera den Ruf einer Spezialistin für seltene Krankheiten geschaffen. Kein Wunder ist das Unternehmen für grosse Pharmafirmen wie Novartis und Idorsia als Forschungspartnerin interessant. Diese suchten genau diese Kompetenzen zur Entwicklung ihrer eigenen Wirkstoffe. Mittlerweile längst nicht nur bei neuromuskulären Krankheiten, denn Santhera hat dank Studien mit Duchenne-Patienten viel Erfahrung mit einem klinisch wichtigen Funktionsparameter der Lunge gesammelt, was das Unternehmen als Partnerin für die Entwicklung eines Medikamentes gegen Cystische Fibrose prädestiniert.

«Wissenschaft heisst so, weil Forschung immer neues Wissen schafft. So wächst unser Verständnis über Krankheiten, Wirkstoffe und deren Mechanismen», erklärt Meier. «Der Weg einer Forschungsinvestition lässt sich nie durchgängig bis zum Medikament verfolgen. Das Geld ist jedoch nie verloren, weil es unseren Horizont immer erweitert und so, direkt oder indirekt, betroffenen Menschen zugutekommt.»

Wissenschaft heisst so, weil Forschung immer neues Wissen schafft.



Forschung kommt Schritt für Schritt voran

Tamoxifen ist ein Arzneistoff mit einer erstaunlichen Karriere. In den 1970er Jahren zur Behandlung von Brustkrebs entwickelt und zugelassen, hat sich das Medikament zwischenzeitlich zum Hoffnungsträger für Muskelkranke entwickelt. Wie so oft in der Forschung half dabei auch der Zufall. Aufgrund der Wirkmechanismen von Tamoxifen vermutete der Pharmakologe Dr. Olivier Dorchies, dass der Wirkstoff auch bei Duchenne-Muskeldystrophie helfen könnte.

Dr. Dorchies forscht seit 2008 am Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland der Universität Genf an der Duchenne-Muskeldystrophie, einer verheerenden Myopathie bei Kindern. Mit Tamoxifen, so seine Hypothese, liessen sich für den Muskelaufbau zuständige Gene aktivieren und somit die Muskeln stärken. Von der FSRMM 2013 und 2015 finanziell unterstützt, konnte Dr. Dorchies zeigen, dass die Muskeln von Duchenne-Mäusen dank Tamoxifen tatsächlich signifikant mehr Ausdauer hatten als unbehandelte Duchenne-Mäuse in der Kontrollgruppe. Damit war der präklinische Nachweis erbracht, dass das Medikament den Krankheitsverlauf bei Duchenne zumindest beeinflussen, wenn nicht gar verbessern konnte.

Mit seinen Resultaten erregte Dr. Dorchies international grosse Aufmerksamkeit. Ein Leser seiner wissenschaftlichen Publikationen war der Basler Neurologe Prof. Dr. Dirk Fischer, der sich am Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB seit Jahren mit der klinischen Forschung an neuromuskulären Krankheiten beschäftigte.

Ermutigt durch die Berichte zu Tamoxifen initiierte er 2018 als leitender Prüfarzt die klinische Phase-3-Studie TAM-DMD an elf Universitätskliniken in sieben europäischen Ländern. Finanziert wurde die Studie vom europäischen Forschungsnetzwerk für seltene Krankheiten E-RARE und Patientenorganisationen aus Grossbritannien, den Niederlanden, Monaco und der FSRMM. Letztere sicherte 2019 die Finanzierung für den Einschluss von 15 Duchenne-Knaben aus der Schweiz.

Das Besondere an der FRSMM ist, dass sie sowohl die Grundlagenforschung wie auch translationale, klinische Anwendungen unterstützt.

DR. DIRK FISCHER

«Das Besondere an der FRSMM ist, dass sie sowohl die Grundlagenforschung wie auch translationale, klinische Anwendungen unterstützt», ist Dr. Fischer überzeugt. Damit kann die Stiftung vielversprechende Projekte über mehrere Jahre begleiten. Das ebenfalls von der FSRMM mitinitiierte und mitfinanzierte Patientenregister erwies sich von zentraler Bedeutung für die schnelle Rekrutierung. «Jede Forschung baut auf den Erkenntnissen früherer Arbeiten auf», erklärt Dr. Fischer. Das Besondere bei akademischen Projekten ist, dass die bisherigen Forschenden oft auch während den nächsten Schritten dabeibleiben. So auch in der Studie von Dr. Fischer, für welche Dr. Dorchies die Analyse der Plasmaspiegel von Tamoxifen und Biomarkern durchführte und an Diskussionen mit Regulatoren und Studiensponsoren teilnahm. «Der grosse Vorteil von Tamoxifen ist, dass es keinen Patentschutz mehr gab, dafür langjährige Erfahrung zur Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffes», erklärt Dr. Fischer. Bei akademischen Studien geht es nicht um kommerzielle Interessen. «In unserer Studie zeigten Patienten mit Tamoxifen eine deutliche, wenn auch nicht statistisch signifikant bessere Entwicklung als die Kontrollgruppe», kommentiert Dr. Fischer die Studienresultate.

Die Daten werden aktuell noch genauer analysiert und könnten vielleicht gut genug sein, um später eine Aufnahme als Pflegestandard zu ermöglichen. In der Schweiz würde das eine Vergütung durch die Invalidenversicherung ermöglichen und das wäre bereits ein grosser Fortschritt für Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie.

Jede Forschung baut auf den Erkenntnissen früherer Arbeiten auf.



Grundlagenforschung ist langfristig ausgelegt

Kongenitale Myopathien sind äusserst seltene angeborene Muskelkrankheiten, bei der Neugeborene bereits mit einem schlaffen Muskeltonus zur Welt kommen. Verantwortlich ist eine rezessive Mutation im Gen RYR1, welche die normale Muskelfunktion verhindert. Aufgrund der Muskelschwäche bleiben betroffene Kinder in ihrer körperlichen Entwicklung massiv zurück. Bisher gab es keine Chance auf Heilung. Anfang 2022 stellten Dr. Susan Treves und ihr Ehemann Dr. Francesco Zorzato, beides Professoren an der Universität Basel resp. am Universitätsspital Basel, erstmals einen Therapieansatz vor.

Diesem Erfolg liegt jahrelange Grundlagenforschung zugrunde. Sie schafft das nötige Basiswissen zum Identifizieren möglicher Ziele für Wirkstoffe. Ohne diese Grundlagen gibt es keine Fortschritte in der Wissenschaft. Prof. Zorzato vergleicht die Forschung mit einem Blatt Papier mit einem weissen und einem schwarzen Teil, wobei der helle Teil für das Wissen und der dunkle für das Unbekannte steht. «Die Grundlagenforschung steht auf der Grenze zwischen Hell und Dunkel und versucht, Pixel um Pixel, diese Linie zugunsten des weissen Teils zu verschieben.» Oft sind es kleine Fortschritte, nur ganz selten ein grosser Schritt.

Genau das ist dem Forscherehepaar Treves und Zorzato gelungen. Die beiden Forscher ergänzen sich in ihrem Forschungsansatz ideal: Prof. Treves arbeitet eng mit Ärzten zusammen und fokussiert ihre Untersuchungen auf biochemische Veränderungen in Muskelbiopsien von Patienten, während sich Prof. Zorzato auf die molekulare Grundlagen der Krankheiten konzentriert. 1990 war er an der Identifizierung der Mutation im RYR1-Gen beteiligt, welche für kongenitale Myopathie verantwortlich ist. Die Forschungsarbeiten von Profs Treves und Zorzato wurden dabei seit Jahren von der FSRMM finanziell unterstützt.

Mit ihrer Forschung in den letzten zehn Jahren konnte das Team Treves und Zorzato nachweisen, dass rezessive Genmutationen von einer Überproduktion bestimmter Eiweisse begleitet sind, welche die Lesbarkeit von Genabschnitten steuern, insbesondere Histondeacetylasen (HDAC) und DNA-Methyltransferasen (DNMT).

Die Grundlagenforschung steht auf der Grenze und versucht, Pixel um Pixel, diese Linie zugunsten des weissen Teils zu verschieben.

PROFS TREVES / ZORZATO

Diese verhindern die Bildung eines für die Muskelfunktion zentralen Eiweisses. Basierend auf diesen Erkenntnissen untersuchten Profs Treves und Zorzato, ob sich mit HDAC- und DNMT-Inhibitoren die Muskelfunktion von Mäusen mit der RYR1-Mutation verbessern lässt. Die neusten Forschungsergebnisse zeigen, dass sich die Bewegungsfähigkeit der Mäuse dank dieser Behandlung verbesserte, auch wenn diese kleiner als die gesunden Tiere aus dem gleichen Wurf blieben. «Wir haben damit den Bogen geschlagen von der Isolation des betroffenen Gens bis zu einem potenziellen Therapieansatz», erklärt Prof. Treves. Die Resultate sind sehr erfreulich, doch das Forscherehepaar warnt, dass der Ansatz noch Jahre von einer klinisch einsetzbaren Therapie entfernt ist. In den nächsten etwa zwei Jahren soll die Behandlung weiter optimiert und verfeinert werden, unter anderem mit neuen, noch effizienteren Hemmstoffen. Geklärt werden muss auch, wie sich die Erkenntnisse aus den Mausdaten auf Kleinkinder übertragen lassen, insbesondere wann der richtige Zeitpunkt für den Behandlungsstart ist.

Klar ist, dass dies so früh als möglich und so spät als vertretbar sein soll. Viele Fragen sind noch offen. Prof. Zorzato: «Wir sind beide nicht mehr jung genug, um unsere Arbeit bis zur zugelassenen Therapie fortzuführen. Das wird die Aufgabe der nächsten Forschergeneration sein». Dann wird das Blatt Papier deutlich weisser sein.

IMPRESSUM:

Schweizerische Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten
Chemin des Saules 4B . CH-2013 Colombier . info@fsrmm.ch . www.fsrmm.ch

