



Heidelberg, den 16. Februar 2011

Mukoviszidose: Von der Genmutation zur Therapie

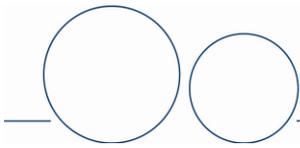
Hoffnung auf vorbeugende Behandlung: Frühzeitige Inhalation von Amilorid verhindert chronische Lungenerkrankung im Mausmodell

Die Entwicklung in den vergangenen gut 20 Jahren ist enorm: 1989 wurde das CFTR-Gen ("Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator"-Gen) entdeckt. Veränderungen in diesem Gen sind Ursache für alle Symptome bei Mukoviszidose. Heute laufen präklinische und klinische Studien, in denen Ärzte verschiedene therapeutische Ansätze untersuchen, die direkt an den Folgen der Genmutationen ansetzen. So ist es Heidelberger Wissenschaftlern erstmals gelungen, schwere Lungenschäden bei Mukoviszidose im Tiermodell zu verhindern, indem sie jungen Mäusen den Wirkstoff Amilorid in die Lunge gesprayed haben.

Erhalten Mäuse von den ersten Lebenstagen an eine Inhalationstherapie mit dem Medikament, bilden sich keine Schleimpfropfen in der Lunge, Atemwegsentzündungen und chronische Lungenschäden bleiben aus. Die Wissenschaftler am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg haben somit erstmals gezeigt, dass eine präventive Therapie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose möglich ist.

Häufigste Erbkrankheit bislang ohne kausale Therapie

Mukoviszidose oder Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste tödlich verlaufende Erbkrankheit in Westeuropa und Nordamerika.



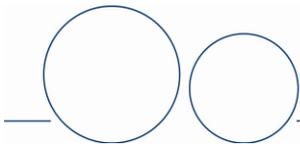
In Deutschland leiden rund 8.000 Menschen daran; weitere fünf Prozent der Bevölkerung, also rund vier Millionen Menschen, sind gesunde Merkmalsträger, die diese Erkrankung weitervererben können - meist ohne es zu wissen.

Ursache für alle Symptome bei Mukoviszidose sind Fehler an einer bestimmten Stelle im Erbgut: Eine Veränderung im sogenannten CFTR-Gen ("Cystis Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator"-Gen) führt zu verstärktem Salz- und Wasserentzug von den Oberflächen der Schleimhäute in Lunge, Darm und anderen Organen; es bildet sich „trockener“, zäher Schleim, der verklumpt und nicht abtransportiert werden kann. Chronische Lungenentzündung sowie schwere Störungen von Atmung und Verdauung sind die Folge. Derzeit steht noch keine Therapie zur Verfügung, die direkt am Ursprung der Erkrankung ansetzt; es können lediglich Symptome wie Lungenentzündungen, Atemnot und Sauerstoffmangel behandelt werden.

Amilorid hemmt „hyperaktive“ Natrium-Kanäle und verhindert Austrocknung der Schleimhäute

Mit Hilfe eines von ihm entwickelten Mausmodells hat Professor Dr. Marcus Mall, Leiter des Heidelberger Mukoviszidose-Zentrums, bereits gezeigt: Für die verstärkte Aufnahme von Salz und Wasser durch die Schleimhäute sind – neben gestörten Chlorid-Kanälen - bestimmte Natrium-Kanäle auf den Atemwegszellen verantwortlich; sie sind „hyperaktiv“.

Der Wirkstoff Amilorid hemmt diese hyperaktiven Natrium-Kanäle. Die Befeuchtung der Atemwegsoberflächen verbessert sich und Lungenschäden kann entgegengewirkt werden.



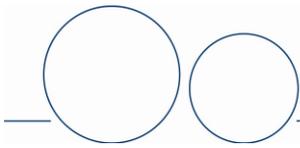
Dabei konnten Professor Mall und sein Team zeigen: In den ersten Lebenstagen verabreicht, verhindert Amilorid im Mausmodell die typischen Symptome der Mukoviszidose sowie die Ausbildung/Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung. Waren die Symptome allerdings bereits vorhanden, trat keine Besserung durch die Behandlung ein. „Ein chronischer Lungenschaden verhindert offensichtlich die Wirkung von Amilorid. Das deutet darauf hin, dass die Veränderungen, die die Erkrankung in der Lunge auslöst, möglicherweise irreversibel sind“, erklärt Professor Mall.

Schulterschluss mit Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose

„Mit Amilorid könnte erstmals eine vorbeugende Therapie der Mukoviszidose möglich sein, die direkt am Basisdefekt angreift. Dazu müssen betroffene Kinder allerdings sehr früh identifiziert werden“, sagt der Arzt und Forscher. Bei den betroffenen Patienten zeigen sich die ersten Symptome der Erkrankung jedoch oftmals erst im Alter von mehreren Monaten oder Jahren. Dann ist es zu spät für die präventive Therapie.

Hier könnte der erfolgreiche Heidelberger Mukoviszidose-Test greifen: Eine Studie hat gezeigt, dass mit Hilfe eines neu entwickelten Screeningtests Mukoviszidose bei Neugeborenen erfolgreich entdeckt werden kann. Der biochemische Screeningtest könnte zukünftig eine Genanalyse überflüssig machen, die bislang zur endgültigen Diagnose auffälliger Kinder notwendig aber aufgrund der strengen Vorschriften des deutschen Gendiagnostikgesetzes umstritten ist.

In der Studie wurde bisher durch das Screening bei 19 Kindern kurz nach ihrer Geburt eine Mukoviszidose diagnostiziert.



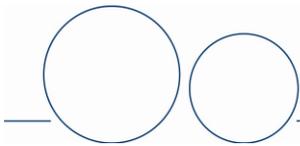
Dank frühzeitiger Therapie entwickeln sich die kleinen Patienten gut. Die Behandlung verschafft ihnen eine gute körperliche Konstitution, um sich – zusätzlich zu den notwendigen Therapien – gegen die Lungen-Infektionen, die mit der Mukoviszidose verbunden sind, zu wappnen.

Die Studie, die seit 2008 bisher mehr als 100.000 Neugeborene aus dem Südwesten Deutschlands umfasst, wird von der Dietmar Hopp Stiftung mit rund 330.000 Euro finanziert (*Weitere Informationen siehe Beitrag Neuer Mukoviszidose-Test bietet Chance auf frühzeitige Behandlung*)

Weitere Wirkstoffe in der Pipeline

Weltweit laufen präklinische und klinische Studien, die verschiedene pharmakologische Strategien verfolgen. So sollen bestimmte Wirkstoffe die Funktion der durch die Genmutation gestörten Chlorid-Kanäle verbessern. Somit würde sich auch der Salz- und Flüssigkeitstransport in den Atemwegen und in anderen Organen normalisieren. „Wir haben erstmals realistische Aussichten, in den nächsten Jahren eine effektive Mukoviszidose-Therapie in die klinische Anwendung zu bringen, die an den Ursachen der Erkrankung angreift“, blickt Professor Mall optimistisch in die Zukunft.

Wenn dieser nächste Schritt erfolgreich vollzogen werden kann, wäre die Mukoviszidose auch ein Paradebeispiel dafür, wie eine angeborene tödliche Erkrankung durch eine enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und klinischer Forschung in eine behandelbare Erkrankung verwandelt werden kann.



Literatur:

Zhou Z, Treis D, Schubert SC, Harm M, Schatterny J, Hirtz S, Duerr J, Boucher RC, Mall MA*. Preventive but not late amiloride therapy reduces morbidity and mortality of lung disease in ENaC-overexpressing mice. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1245-1256

Ansprechpartner:

Professor Dr. Marcus Mall

Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin
am Universitätsklinikum Heidelberg

Tel.: 06221 / 56 88 40

E-Mail: Marcus.Mall@med.uni-heidelberg.de

www.kinderpneumologie.uni-hd.de