

**Bericht über den Besuch der
PARSEGHIAN SCIENTIFIC CONFERENCE FOR NIEMANN-PICK TYPE C
RESEARCH, South Bend, Indiana
9.-11. Juni 2011**

Diese Konferenz wird jedes Jahr von der Ara Parseghian Medical Research Foundation und - dieses Jahr erstmalig - von der University of Notre Dame in South Bend ausgerichtet. Die von der Foundation unterstützten NPC-Forscher präsentieren hier ihre aktuellen Forschungsergebnisse. Durch das persönliche Zusammentreffen der Wissenschaftler untereinander - aber auch mit den betroffenen Eltern - gibt es auch außerhalb der Vorträge einen sehr guten Informationsaustausch.

Kurze Vorgeschichte:

Familie Parseghian (Mike und Cindy) hat drei von vier Kindern durch die Krankheit verloren. Ara Parseghian, der Vater von Mike Parseghian, ist in den USA ein sehr berühmter ex-Football Coach, der nach der Diagnose seiner Enkel sein ganzes Streben darauf ausgerichtet hat, die Krankheit zu erforschen und zu heilen. Die Parseghian Foundation sammelt jährlich enorme Beträge, die sie der Wissenschaft zur Verfügung stellt und richtet diesen Wissenschaftskongress unter anderem aus, um eine gute Vernetzung zwischen den Wissenschaftlern zu fördern und Ergebnisse sichtbar zu machen.

Teilnehmer des Kongresses:

- ◆ Familie Parseghian (Ara, Cindy, Mike)
- ◆ NPC-Forscher international, u.a. Peter Pentchev, Dan Ory (Washington University), Denny Porter (NIH), Jean Vance (University of Alberta), Fred Maxfield (Weill Cornell Medical College), Olaf Wiest (University of Notre Dame - per Videoschaltung), Suzanne Pfeffer (Stanford University of Medicine), Judith Storch (Rutgers University), Guosheng Liang (University of Texas Southwestern Medical Center), Heiko Runz, (Humangenetisches Institut der Uniklinik Heidelberg), Andrew Munkacsi (Columbia University Medical Center), Ron Browne (SOAR Coordinator) uvm.
- ◆ Karen und Gene Quandt, NNPfD + andere Mitglieder der Organisation
- ◆ Jim Green, INPDA
- ◆ Bill Owen, Mitglied der britischen Selbsthilfegruppe
- ◆ Familie Pessoa, Brasilien - zwei Töchter werden seit einem Jahr mit Cyclodextrin behandelt
- ◆ Camilo Vieira - ihr behandelnder Arzt (Federal University of Bahia)
- ◆ Sabine und Michael Fornfeist, Mitglieder dt. Selbsthilfegruppe

Es gab fast 30 Vorträge. Im Folgenden haben wir, nach Themen geordnet, unsere mitgebrachten Erkenntnisse und Eindrücke der NPC-Forschung in den USA und den aktuellen Stand der Therapieansätze zusammengefasst:

SOAR-NPC

Das Soar-Programm (Support of Accelerated Research) wurde 2008, von US-Familienorganisationen unterstützt, gegründet und hat zum Ziel, den Austausch von Daten und Forschungsergebnissen der beteiligten Forschungszentren zu fördern, um so schneller an eine Therapie von NPC zu kommen. Auf Forscherseite beteiligt sind Dan Ory, Steve Walkley, Yiannis Ioannou und Frances Platt.

Viele chemische Substanzen wurden auf ihre mögliche Wirksamkeit gescreent und 18 vielversprechende Kandidaten am Maus-Modell getestet, unter anderem auch Miglustat (Wirkstoff von Zavesca) - hierzu gab es auch eine klinische Studie am NIH (National Institute of Health).

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Erforschung potentieller Biomarker (z.B. Oxysterolen),

die einerseits zur Früherkennung, aber auch zum Nachweis der Wirksamkeit von Therapien zwingend notwendig sind.

Wir wurden abends zu einem Treffen der SOAR-Runde eingeladen. Anwesend waren alle angereisten Eltern sowie Dan Ory, Ron Browne und Camilo Viera. Es wurde nochmals ausführlich über Chancen einer Cyclodextrin-Behandlung gesprochen und über die Vor- und Nachteile bzgl. einer Ausnahmegenehmigung für einen sofortigen Beginn der Behandlung oder des Abwartens des NIH-Versuchs. Die Elternrunde vertrat unterschiedliche Meinungen (natürlich auch abhängig von dem Gesundheitszustand der betroffenen Kinder, auch den amerikanischen Eltern fällt die Entscheidung sehr schwer). Außerdem wurde besprochen, dass die SOAR-Forscher sich jetzt auch auf die Entwicklung anderer Wirkstoffe konzentrieren sollen, weil Cyclodextrin nun in das TRND-Programm aufgenommen wurde und dort weiterfinanziert wird.

TRND-Cyclodextrin

In Zusammenarbeit und auf Anregung der Soar Collaboration wird, im Rahmen des TRND-Programm (=Therapeutics for Rare and Neglected Disease - dazu gibt es bereits einen Artikel auf unserer Homepage), einem hochdotierten Programm des NIH, glücklicherweise auch NPC erforscht. Federführend hier sind v.a. Dan Ory (Washington University) und Denny Porter vom NIH. Dies haben wir vor allem dem großen Interesse und dem vielversprechend weiten Anwendungsbereich von Cyclodextrinen zu verdanken.

Am NIH betreibt Dr. Denny Porter bereits eine Studie mit 55 NPC-Patienten, die überwiegend der Datensammlung dient. An dieser Studie können auch Europäer teilnehmen (wir haben das mit unserer Tochter Lili vor).

Eine klinische Studie am Patienten mit dem Cyclodextrin HPBCD ist in Planung, sie wird aber nicht vor 2012 durchgeführt. Diese Studie wird besonders sorgfältig vorbereitet, da es, vorausgesetzt HPBCD erweist sich als so wirksam wie erhofft, darum gehen wird, für diesen Wirkstoff eine Zulassung der FDA (Food and Drug Administration) als Medikament zu bekommen. Bisher hat dieser Wirkstoff nur den "Orphan Drug Status", im Juni 2011 hat HPBCD diesen Status auch in Europa von der EMA (European Medicines Agency - EMA/OD/033/11) bekommen. Dieser Status bedeutet aber nicht mehr als eine positive Einschätzung von HPBCD als möglichen Wirkstoff zur Behandlung von NPC.

Es ist also immens wichtig, dass bei diesem Versuch am Patienten keinerlei Fehler gemacht werden, denn das könnte die Entwicklung des Medikaments um Jahre zurückwerfen.

HDACs:

Histon-Deacetylasen sind Inhibitoren (Hemmer), die die Level der umgebenden Proteine des defekten Genabschnitts NPC1 manipulieren, um so den fehlenden Cholesteroltransport in der Zelle wiederherzustellen.

Sie waren ein großes Thema bei den Vorträgen, der Inhibitor LBH 589 des Krebsmedikamentes Panobinostat hatte im Labor die vielversprechendste Wirkung, allerdings nur auf synthetischen Fibroblasten von bestimmten NPC1-Mutationen, hier korrigierte er die Funktion nahezu vollständig.

Leider konnte die Funktion der NPC2-Mutation nicht beeinflusst werden; es ist auch nicht bekannt, ob die Korrektur bei neuronalen Zellen funktioniert.

Ein weiterer Nachteil ist, dass diese Inhibitoren noch nicht spezifisch genug wirken, es werden daher auch Proteine anderer Genabschnitte "mitmanipuliert", was zu Nebenwirkungen führen kann. Da diese Inhibitoren jedoch schon in anderen, bereits zugelassenen Medikamenten Verwendung finden, werden sie intensiv weiter erforscht, denn sie könnten durch die bereits erfolgte Zulassung (z. B. in der Krebstherapie) viel schneller auf den Markt und zum Patienten gebracht werden als komplett neue Wirkstoffe.

Therapien zu NPC?

So wie wir es **aus unserer Sicht als Nicht-Wissenschaftler** beurteilen können, wird die notwendige weitere Erforschung der Proteine, die mit der Funktion der beiden NPC-Gene und den damit zusammenhängenden Transportmechanismen (z. B. Forschung v. H. Runz und vielen Forschern weltweit) sicher einmal zu einer echten Gentherapie führen, die die krankheitsverursachende Mutation korrigiert. Wann das sein wird kann man nicht sagen.

Um jedoch den Verlauf der Krankheit zu stoppen, scheint Cyclodextrin (HPBCD) derzeit am vielversprechendsten zu sein.

In den Vorträgen wurden die Ergebnisse mehrerer Labore gezeigt, die den wieder funktionierenden Abtransport von Cholesterol durch HPBCD im Mausmodell bestätigten. Ein Ergebnis war, dass das HPBCD dabei die Rolle des defekten NPC2-Gens übernimmt. Das Wiederherstellen des Cholesterolabtransports konnte auch bei neuronalen Zellen im Mausmodell nachgewiesen werden, allerdings nur bei direkter Injektion ins Gehirn der Mäuse. Dieser funktionierende Transport führte zu einer erheblich höheren Lebenserwartung der Testmäuse.

Soweit wir verstanden haben, gibt es weltweit zwei Familien, die auf Grundlage einer außerordentlichen Genehmigung ihre betroffenen Kinder mit HPBCD behandeln lassen und deren Behandlung dokumentiert ist.

Familie Hempel (USA)

Chris Hempel, die Mutter von den Zwillingen Addi und Cassi hat diese Genehmigung bei der FDA erwirkt, was sicher ein enormer Kraftakt war.

Zeitlicher Ablauf:

Beginn intravenöser Gaben April 2009 - Alter der Zwillinge: 5 Jahre, 2 Monate

Es wurde berichtet, dass die Zwillinge zu diesem Zeitpunkt Sprach- und Kommunikationsverlust und eine Ataxie entwickelt hatten. Kurz zuvor wurde eine Therapie mit Zavesca begonnen, aber der neurologische und neurokognitive Abbau schritt fort. Die Dosierung von HPBCD wurde intravenös (iv) schrittweise erhöht - dabei wurden keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt, jedoch subjektive Verbesserungen (kurzfristig ging die Ataxie zurück und die Zwillinge erschienen aufmerksamer). Während der iv-Gaben wurden Plasmaoxysterole als verringert gemessen. Auch hier wird im Moment an potentiellen Biomarkern geforscht.

Der Umstand, dass nur wenig Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke überwand (die Krankheit schritt weiterhin fort) und das direkte Injizieren von HPBCD in das CSF (Liquor) von Mäusen und Katzen eine komplette Aufhebung der Ataxie und eine drastische Lebensverlängerung gezeigt hatte, bewog die Hempels dazu, eine intrathekale (it) Verabreichung von HPBCD zu beginnen. Der erste 12-wöchige Zyklus mit der intrathekalen Verabreichung von HPBCD begann im Oktober 2010 (Alter der Zwillinge: 6 Jahre, 9 Monate). Sie bekamen je 6 Injektionen alle zwei Wochen ohne Auftreten jeglicher Toxizität. Zusätzlich erhielten sie wöchentliche iv-Gaben HPBCD sowie Miglustat (Zavesca). Nach Klärung mit der FDA wurde eine zweite Reihe vierzehntägiger intrathekaler HPBCD-Gaben mit doppelter Dosis eingeleitet. Es werden nach wie vor Biomarkerwerte gesammelt und ausgewertet, um die klinische Wirkung messbar zu machen - die Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor. Bis zum jetzigen Zeitpunkt werden bedeutende klinische Verbesserungen bei dem Hörvermögen, der Anfallssituation und bezüglich der Ataxie beobachtet.

Familie Pessoa (Brasilien)

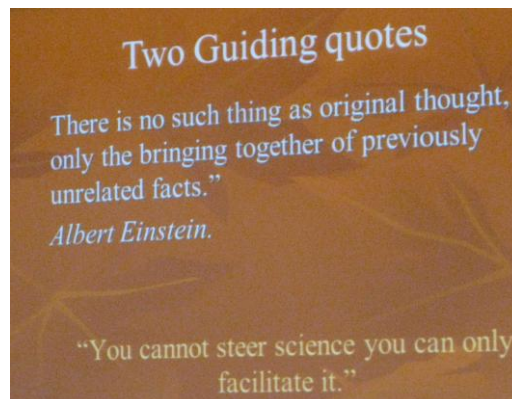
Zwei betroffene Mädchen im Alter von 12 (Beginn der Symptome im Alter von 7 Jahren) und 16 Jahren (Beginn der Symptome im Alter von 5 Jahren) - beide erhalten auch Miglustat. Beide zeigten starke Verbesserungen nach 10-monatiger Behandlung mit Cyclodextrin, v.a. betreffend der Motorik, Auffälligkeiten bzgl. der Psyche und des Verhaltens, Kataplexie, EEG sowie hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten und der Gedächtnisleistung. Die Daten werden gestützt durch neuropsychologische Testreihen, EEGs, Arztberichte, Filmaufnahmen vor und nach der Behandlung.

Beginn der iv-Behandlung Januar 2010 nachdem die Behandlung der Hempelzwillinge durch die FDA bewilligt worden war. Die erste Behandlung fand auf der Intensivstation statt. Zwei Monate lang wurde die iv-Gabe im Krankenhaus durchgeführt, danach zuhause mit einer ständig anwesenden Krankenschwester und unter Überwachung eines Arztes.

Es werden alle 6 Monate das Hörvermögen getestet, Lungen-CT und PET-Scans durchgeführt. Die Mädchen erhalten Cyclodextrin auch intrathekal, die Auswertung wird derzeit erstellt und voraussichtlich noch in diesem Jahr vorgelegt.

INPDA

Jim Green hat einen Vortrag gehalten, in dem er die Arbeit und die Bedeutung der INPDA geschildert hat. Die Leitmotive der INPDA sind



Die Erkenntnis, dass Eltern Ärzte brauchen, Ärzte wiederum Wissenschaftler, Wissenschaftler Patienten, Pharmakonzerne wiederum Wissenschaftler führte zu einer Vernetzung zwischen diesen Gruppen - die ersten Stiftungen wurden fast zeitgleich in UK und den USA 1991/92 gegründet. Die Gründung der INPDA war daraus nur eine logische Folge (Unterstützung der weltweiten Vernetzung).

Das erste Treffen der INPDA fand Oktober 2009 in Edinburgh statt mit neun verschiedenen Teilnehmerländern (Argentinien, Frankreich, Kanada, Deutschland, Holland, Italien, Spanien, UK, USA). Seitdem haben sich neue Gruppen gegründet, die der INPDA zum Teil schon beigetreten sind (Schweiz, Japan, Brasilien, Norwegen, Australien und China).

Ziele der INPDA:

- Entwicklung Internationaler Netzwerke und Zusammenarbeit
- Stiftungen, Forscher, Ärzte und Vertreter der Industrie anzuhalten, sich regelmäßig zu treffen,
- das Entwickeln gemeinsamer Ziele und das Formulieren allgemeiner Herausforderungen,
- den Zugang zu klinischen Versuchen und Therapien zu koordinieren,
- als gemeinsame starke Einheit aufzutreten.

Aufgaben der INPDA

- Telefonkonferenzen alle drei Monate
- Informationsaustausch
- Unterstützung bei der Gründung neuer Stiftungen und Gruppen
- Förderung der Zusammenarbeit von Forschern und Ärzten

- Websitepflege
- Sammeln von statistischen Daten
- persönliches Treffen alle zwei Jahre
- ist in der Lage, wenn nötig, schnell mit allen Patienten zu kommunizieren.

Trent Smith

Ein Vater von drei betroffenen NP-C-Kindern aus den USA hat einen Vortrag über seine Familie im Umgang mit der Krankheit gehalten und durch eine Videovorführung untermalt. Dieser Vortrag war für die Anwesenden sehr berührend und hat die Forschergemeinde - offensichtlich - auch stark bewegt. Das Ende auf dem Video zeigte, wie zwei seiner betroffenen Kinder in die Kamera sprechen, sich bei den Forschern für Ihr Engagement bedanken und sie bitten, schnell weiterzumachen, da die Zeit drängt.

Unser persönliches Fazit:

Es wurden viele Vorträge gehalten, uns liegen alle Abstracts vor, die wir bei Bedarf gerne weiterreichen. Da wir keinen wissenschaftlichen Hintergrund haben, möchten wir auf die anderen Ansätze nicht weiter eingehen. Für uns war die Teilnahme auch schon deshalb sehr interessant, um die Krankheit besser verstehen zu lernen - wenn wir natürlich bei weitem nicht alles verstanden haben. Begeistert hat uns das Feuer der Wissenschaftler. Es ist eine Community, die alles daran setzt, den Betroffenen zu helfen und Dinge schnell auf den Weg zu bringen. Wir wurden als Eltern in dieser hochrangigen Gemeinschaft direkt integriert, standen zu keinem Zeitpunkt alleine da und konnten in den Pausen unsere Fragen stellen, die niemals belächelt wurden.

Greg Crawford, der Dekan der Universität von Notre Dame, ist - wie schon im letzten Jahr - auf eine Fahrradtour durch mehrere amerikanische Bundesstaaten aufgebrochen, begleitet von dem Universitätsbus, auf dem betroffene Familien unterschrieben und Grüße hinterlassen haben. Er wird auf seiner "Road to Discovery - Riding for the Lives of Children" Tour viele Familien und Organisationen besuchen, die mit Niemann Pick zu tun haben bzw. davon betroffen sind und natürlich viele Gelder sammeln.

Man kann seinen Blog verfolgen unter:

<http://blogs.nd.edu/gregcrawford/>



Sehr stark beeindruckt hat uns Peter Pentchev, der - obwohl schon im Ruhestand - nach wie vor alles daran setzt, Informationen zu bündeln und die Forscher zu ermutigen, weiterzumachen und sich auszutauschen. Ebenso die Parseghian Familie, die trotz ihres persönlichen Verlustes nie aufgegeben hat und ohne deren Hingabe die Wissenschaft noch nicht so weit in diese Krankheit und ihre Heilungschancen eingedrungen wäre.

Peter Pentchev ist absolut überzeugt von der Wirksamkeit Cyclodextrins.



von links nach rechts:

Peter Pentchev, Kasturi Haldar (University of Notre Dame), Mrs. Pentchev, Karen Quandt (NNPDG), Camilo Viera (University of Bahia), Jim Green (INPDA), Roberto Pessoa (NP C-Vater), Phil Marella (NP C-Vater - Gründungsmitglied von SOAR), Jonathan Jacoby (NP C-Vater - Gründungsmitglied von SOAR), Michael und Sabine Fornfeist (NP C-Eltern), Marcella und Natalia Pessoa (betroffene Kinder), Renata Pessoa (NP C-Mutter), Bill Owen (SHG UK)