

admedicum®

Experten für Patienten Information

Treatrush – 2014/2 - Freigegeben

Stand: Januar 2015

Um was geht/ging es?

TREATRUSH, ein Projekt zum Usher-Syndrom

Was wurde veröffentlicht?

Die Zusammenfassung zu vorliegenden Zwischenergebnissen eines EU-Projektes.

Wer sind die Autoren und wo wurde veröffentlicht?

Die Informationen wurden von den Mitgliedern des Treatrush-Consortiums unter www.treatrush.eu veröffentlicht.

Was sollte man wissen, damit man die Informationen besser versteht?

Das Usher-Syndrom ist eine seltene komplexe Erbkrankheit, bei der eine sehr früh einsetzende Innenohrschwerhörigkeit oder bereits ab Geburt bestehende Gehörlosigkeit mit einem langsam fortschreitenden Netzhautabbau (Retinadegeneration) einhergeht, die zu fortschreitendem Sehverlust führt.

Ausgehend von den klinischen Symptomen unterscheidet man drei Typen des Usher-Syndroms:

- Der Usher Typ I ist dabei die schwerste Form und verursacht eine angeborene Gehörlosigkeit und damit verbundene Störungen des Gleichgewichts, die eine verspätete Entwicklung beim Sitzen und Laufen und eine fortschreitende Netzhautdegeneration (ähnlich der bei Retinitis pigmentosa) verursacht.
- Der Usher Typ II stellt eine Kombination von mittlerer bis hochgradiger Innenohrschwerhörigkeit ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts und einer meist später einsetzenden Netzhautdegeneration dar.
- Usher Typ III ist eine seltene Form des Usher-Syndroms, die besonders in Finnland beobachtet wurde. Betroffene scheinen von Geburt an ein normales oder beinahe normales Hör- und Sehvermögen zu haben, meist

erst während der Pubertät entwickeln sich Hörverlust und Netzhautdegeneration.

Das Usher-Syndrom ist auch genetisch heterogen. Zu Usher Typ I können Mutationen in mindestens 8 Genen vorkommen, von denen bislang 7 (USH1B-J) bekannt sind. Für Usher Typ II sind bislang drei verantwortliche Gene identifiziert (USH2A-C) und bei Usher Typ III konnte bislang der Defekt in einem Gen bestätigt werden.

Das Usher-Syndrom folgt einem rezessiven Erbgang. Rezessiv bedeutet „nicht in Erscheinung tretend“, d.h. alleine nicht merkmalsausprägend. In unserem Genom liegt jedes Gen in der Regel in zwei Kopien (Allele) vor, die von den beiden Eltern stammen. Erst wenn beide Allele eines rezessiv vererbten Gens einen Defekt aufweisen tritt die Krankheit in Erscheinung. Für das Usher-Syndrom bedeutet dies, dass nur wenn beide Eltern ein Defekt/Mutation in dem entsprechenden Usher-Gen vererben hat das Kind das Usher-Syndrom. Die Eltern sind Merkmalsträger aber gesund.

Zurzeit sind elf verschiedene Gene bekannt, die das Usher-Syndrom tragen, nur wenn beide Eltern Mutationen im gleichen Gen haben hat das Kind das Usher-Syndrom.

Das schleichende Einsetzen des Netzhautabbaus ist häufig Anlass für Fehldiagnosen. Das hat besonders beim Usher Typ I gravierende Folgen für die Betroffenen. Während den von Usher Typ II Betroffenen durch eine beidohrige Hörgeräteversorgung deutlich geholfen werden kann, bietet sich bei vollständig Gehörlosen unter bestimmten Voraussetzungen das Einsetzen eines Cochlea-Implantates, zum Hör- und Spracherwerb an. Dabei hat der Zeitpunkt der Implantation einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg. Je früher das Gehirn akustisch (also durch hörbare Signale) angeregt wird, desto größer ist die Möglichkeit zum hörenden Lernen. Dies hat besonders in Hinblick auf die fortschreitende Sehverschlechterung der Betroffenen eine maßgebliche Bedeutung. Das heißt eine frühe Diagnose hat großen Einfluss auf die Behandlung der Taubheit und ihrer Folgen.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind elf Usher-Gene identifiziert, die funktionelle Untersuchung der Genprodukte hat zur Aufklärung der krankheitsauslösenden Störungen der Schwerhörigkeit geführt hat. Im Gegensatz dazu scheint es aber so zu sein, dass diese Erkenntnisse noch nicht viel dazu beitragen konnten, die Ursachen der Netzhauterkrankung bei Usher aufzuklären. Deshalb sind zur Behandlung der Netzhauterkrankung zurzeit noch keine grundlegenden Therapien bekannt. Vorhandene Therapieansätze können derzeit nur das erhaltene Sehvermögen maximal unterstützen, die zunehmende Sehverschlechterung kann dabei jedoch meist nicht aufgehalten werden.

Was wurde gemacht und was sind die wesentlichen Ergebnisse?

Das EU-finanzierte Forschungsprojekt „Figthing blindness of Usher syndrome: Diagnosis, pathogenesis and retinal tretament“ kurz TREATRUSH genannt, beschäftigt sich genau mit dem ungelösten Problem der Erblindung beim Usher-Syndrom.

Es soll zum Einen die Frühdiagnose des Usher-Syndroms vereinfachen, damit die Patienten frühzeitig von den Vorteilen vor allem des Cochlea-Implantats profitieren können und gleichzeitig die genetischen und molekularen Grundlagen des Netzhautabbaus aufklären, um später eine Netzhaut-Gentherapie zu ermöglichen. Das Projekt wurde durch die Europäische Kommission für insgesamt 48 Monate im Zeitraum von Februar 2010 bis Januar 2014 mit insgesamt 6 Millionen Euro unterstützt. Der Forschungsverbund bestand aus insgesamt elf Partnern in sechs europäischen Ländern und den USA.

Zu diesem Zeitpunkt liegt ein Bericht zu den Ergebnissen der ersten 18 Monaten vor, der Abschlussbericht steht noch aus. Im Folgenden sollen die Zwischenergebnisse kurz dargestellt werden:

- Für die Frühdiagnose von Usher besonders Typ I bei Kindern unter einem Jahr wurden Möglichkeiten zur Erkennung der mit dem Usher-Syndrom einhergehenden Gleichgewichtsstörungen verbessert, wodurch auch der Erfolg einer Cochlea-Implantation erhöht wird. Gleichzeitig wurde in einer Studie an einer europaweiten Gruppe (eine sogenannte Kohortenstudie) von 400 Patienten (nach Angaben des Konsortiums) eine neue Methode untersucht, die Grundlage für eine zuverlässigere und effizientere Diagnostik für alle Formen der Erkrankung darstellen könnte.
- Im Bereich der Ursachenaufklärung des Netzhautdegeneration hat sich gezeigt, dass die eingesetzten Tiermodelle (also Tiere, die bestimmte Merkmale der Erkrankung aufweisen und für diesen Zweck eigens gezüchtet wurden) für die Untersuchung von Usher Typ I und II Gendefekten nicht geeignet sind. Daher sollten andere Tiermodelle zur Untersuchung der Netzhautdegeneration bei Usher-Syndrom entwickelt werden. In diesen Tiermodellen könnte dann gezeigt werden welche Rolle die veränderten Gene bei der Netzhautdegeneration spielen. Diese Ergebnisse können auf menschliche Fotorezeptorzellen der Netzhaut übertragen werden.
- Darüber hinaus arbeiten die Experten in den Forschungsgruppen an gentherapeutischen Lösungen für die Behandlung des Netzhautabbaus. Hierzu wurden „Genfähren“ (sogenannte Vektoren) auf der Basis von Viren auf ihre Sicherheit und ihre Übertragungsfähigkeit in der Netzhaut getestet.

Im Konsortium wurden Adeno-assoziierte Viren (AAVs) entwickelt, die bei der Gentherapie als sogenannte „Fähren“ dienen, um gesunde Gene in die entsprechenden Zellen (Sehzellen) einzuschleusen. Für die industrielle Herstellung einer solchen „Fähre“ entwickelte eine führende europäische Unternehmensgruppe ein Verfahren für eine Produktion mit international anerkannten Standards für eine „gute Herstellungspraxis“ (sogenannte GMP-Standards).

Was kann das für Patienten/Angehörige bedeuten?

Der Abschlussbericht wird zeigen, ob die erwarteten Fortschritte tatsächlich erreicht werden konnten. Bedeutend sind die Ergebnisse vor allem für die Patienten, bei denen bereits im Kindesalter beide Sinne (Sehen und Hören) betroffen sind. Dabei spielt die Frühdiagnose eine entscheidende Rolle, sowohl für die Chancen eines Cochlea-Implantats als auch für die Möglichkeiten der Gentherapie für die Netzhautdegeneration. Sobald die Ergebnisse des Abschlussberichts zur Verfügung stehen gilt es dies zu überprüfen. Wir haben das Konsortium gebeten, zeitnah den Abschlussbericht zu veröffentlichen. Dann wird diese Information aktualisiert.

Wie wird die Europäische Forschung zum Usher-Syndrom fortgesetzt?

Ein weiteres Forschungskonsortium EUR-USH unter der Leitung von Frau Dr. Kerstin Nagel-Wolfrum (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) wird im Rahmen der europäischen Forschungsinitiative für seltene Erkrankungen E-rare mit Mitteln der nationalen Trägern, beispielsweise des BMBFs, gefördert. Die Arbeiten dieses Konsortiums laufen noch bis 2016. Das Projekt unterteilt sich in drei Arbeitsbereiche. Im ersten, der durch zwei portugiesische und zwei französische Arbeitsgruppen durchgeführt wird, soll die klinische und genetische Diagnostik von Usher-Patienten verbessert werden. Der zweite Bereich umfasst Arbeitsgruppen aus den Niederlanden und Deutschland. Er nimmt neue Erkenntnisse zur physiologischen Funktion der USH-Proteine auf und arbeitet an der Entschlüsselung der molekularen Krankheitsentstehung des Usher-Syndroms. Im dritten Bereich werden ebenfalls von den Arbeitsgruppen aus den Niederlanden und Mainz Methoden zur Therapie der Netzhautdegeneration untersucht. Weitere Informationen finden sich auf der EUR-USH Homepage (www.EUR-USH.eu)

Auch wird angestrebt im z.Z. ausgeschriebenen Forschungsprogramm der EU HORIZON 2020 Forschungsinitiativen zum Usher-Syndrom einzubringen. Hierzu sind bereits Vorträge gestellt.

Die Ergebnisse der Arbeiten aus TREATRUSH und dem EUR-USH Konsortium wurden im Sommer beim „International Symposium on Usher Syndrome“ an der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts (USA) vorgestellt und diskutiert. Es ist abzusehen, dass in den nächsten Jahren Gentherapie-Konzepte, wie bereits für Usher Typ 1B (MYO7A) UshStat® (SANOFI (F, EU) und Genzyme (USA)), für weitere Usher-Gendefekte klinische Studien („Clinical Trials“) an Patienten geben wird. Um geeignete Usher-Patienten für diese Vorhaben zu identifizieren werden verlässliche Patientendaten benötigt und in einigen Ländern (z.B. Niederlande) werden zentrale Registrierungen („registries“) von Patienten durchgeführt. Ein solches Register wäre für Deutschland auch anzustreben. Hierfür wäre es hilfreich, die zurzeit an unterschiedlichen Standorten/Kliniken vorhandenen sensiblen Patienten-Daten zu einer einheitlichen zentralen Registrierung zusammenzufassen und durch nicht erfasste Usher-Patienten sukzessive zu ergänzen.

Bitte beachten Sie folgende Hinweise:

Die Erkenntnisse in der Medizin und der Pharmazie unterliegen – wie bei anderen Wissenschaften auch – stetigen Veränderungen durch neue Befunde. Wir haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in dieser Information gemachten Angaben dem derzeitigen Wissenstand entsprechen. Wir können jedoch für die Richtigkeit und Vollständigkeit nicht garantieren. Insbesondere können keine Empfehlungen für Diagnose und Therapie gegeben werden. Wir empfehlen betroffenen Patienten/innen sich mit ihrem Arzt/ihrer Ärztin über evtl. Konsequenzen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für sie persönlich zu unterhalten.

Haftungsansprüche gegen den Verfasser und/oder die admedicum GmbH, welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern seitens des Autors kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt

Autoren/innen dieser Zusammenfassung: Dr.Miriam Schlangen (Bonn)

Fachlicher Review: Prof. Dr. Uwe Wolfrum, Dr. Kerstin Nagel-Wolfrum (Mainz)

Review Patientenorganisation: Andrea Hellgoth (PRO RETINA, AK Usher)

Review der Qualität und Freigabe: Dr.Andreas Reimann (Köln)

Kosten im Zusammenhang der Erstellung dieser Zusammenfassung: ca. 3.200 Euro

Finanzierung/Sponsor: Eine pro-bono Leistung der admedicum® GmbH

**Erklärung zu Interessenkonflikten der Beteiligten dieser Zusammenfassung:
Es bestehen keine materiellen Interessenkonflikte**

Damit wir diesen Dienst aufrechterhalten können, bitten wir die Nutzer/innen um einen freiwilligen Beitrag in selbstgewählter Höhe. Es handelt sich hierbei um ein freiwilliges Nutzungsentgelt und nicht um eine Spende.
Überweisungen erbitten wir auf IBAN: DE83 4306 0967 4080 072300.

Für Rückfragen: info@admedicum.de

admedicum GmbH Ringelnatzstrasse 35, 50996 Köln
HRB 80958, AG Köln
Geschäftsführer: Dr.Andreas L.G. Reimann, Köln