

Neustart des Immunsystems

Bis vor kurzem galt multiple Sklerose als unheilbar. Das könnte sich ändern. Der Neurologe Roland Martin und sein Team arbeiten an vielversprechenden neuen Therapien gegen die Autoimmunkrankheit. Von Thomas Gull

Kann die Autoimmunkrankheit multiple Sklerose (MS) geheilt werden? Roland Martin überlegt einen Moment. Dann sagt er: «Vor zehn Jahren hätte ich die Idee für vermessen gehalten. Jetzt spricht ein Kollege aus London offen darüber.» Martin, Professor für Neurologie an der UZH und Co-Direktor des Klinischen Forschungsschwerpunkts Multiple Sklerose (KFSP^{MS}), hat fast sein ganzes Wissenschaftlerleben der Erforschung von MS gewidmet. Er erinnert sich an seine Anfänge als junger Arzt an der Universitätsklinik in Würzburg. «Damals, 1985, gab es keine zugelassenen Therapien gegen MS. Oft kamen Patienten zu uns, die bereits eine Gehbehinderung hatten. Der Arzt, der sie schickte, hatte ihnen gesagt, sie hätten wohl MS, da könne man ohnehin nichts machen.» Alles, was man damals tun konnte, war, bei Schüben Cortison zu verabreichen, um die Entzündung zu dämpfen. Das ist heute noch die Standardtherapie. Doch nun, dreissig Jahre später, steht Roland Martin vor dem Durchbruch, der Heilung oder dem Stopp einer bisher als unheilbar erachteten Krankheit.

Multiple Sklerose ist eine tückische Erkrankung, von der oft junge Menschen und besonders Frauen betroffen sind. Bei MS spielt das Immunsystem verrückt. Die Immunzellen greifen körpereigene, gesunde Zellen an – wie Soldaten, die auf ihre Kameraden statt auf den Feind schießen. Diese fehlgeleitete Immunantwort führt dazu, dass Immunzellen die Schutzschicht der Nervenzellen, die Myelinschicht, im Gehirn angreifen und zerstören. Als Folge davon werden Nervenzellen und Nervenbahnen beschädigt, was zu körperlichen Störungen führt. MS kann mit einer Entzündung der Sehnerven und Sehstörungen, Gefühlsstörungen oder Lähmungen beginnen und endet bei aggressivem Verlauf mit

schweren körperlichen Behinderungen, deren Begleiterscheinungen zum Tod führen können.

Bisher ist die Krankheit unheilbar. Seit in den 1990er-Jahren Interferon beta eingeführt wurde, kann ihr Verlauf jedoch gebremst werden. In den letzten zehn Jahren habe die Behandlung von MS grosse Fortschritte gemacht, betont Roland Martin. «Mittlerweile gibt es dreizehn Therapien, die zum Teil sehr wirksam sind.» Ziel dieser Behand-

MULTIPLE SKLEROSE

Feuer einstellen!

Bei MS greifen Immunzellen gesunde körpereigene Zellen an. Mit einer neuen Therapie soll das Immunsystem wieder tolerant gemacht werden. Den Immunzellen wird beigebracht, dass diese Zellen harmlos sind und nicht attackiert werden müssen.

lungen ist, die Entzündungen so weit wie möglich zu blockieren, die durch die Fehlreaktion des Immunsystems ausgelöst werden. Die eingesetzten Medikamente greifen Immunzellen wie B- und T-Lymphozyten an oder sie verhindern, dass diese Zellen ins Gehirn gelangen und dort das Myelin schädigen.

Gravierende Nebenwirkungen

Die Crux dieser Therapien ist jedoch, dass sie das Immunsystem unterdrücken oder schwächen. Sie können deshalb gravierende Nebenwirkungen verursachen. Wenn die Immunantwort zu stark abgeschwächt wird, können insbesondere Infektionskrankheiten auftreten, etwa durch ein bei rund 70 Prozent der Bevölkerung vorhandenes, normalerweise harmloses Virus. Dieses so genannte JC-Polyoma-Virus führt bei immunologisch gesunden Personen nie zu einer Erkrank-

kung. Wird jedoch das Immunsystem geschwächt, zum Beispiel bei einer Krebsbehandlung, einer Infektion mit dem HI-Virus, einer Transplantation oder der Therapie mit bestimmten MS-Medikamenten, dann kann dieses Virus mutieren und das Gehirn infizieren. Die dann entstehende sogenannte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) führt nicht selten zum Tod des Patienten. «Die richtige Balance zwischen Risiken und Wirksamkeit einer Behandlung zu treffen, ist deshalb ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von MS», betont Roland Martin.

Vielversprechende Transplantation

Die wirksamste Therapie gegen MS ist die Transplantation von körpereigenen, sogenannten autologen Stammzellen, eine Methode, die bei der Behandlung von Leukämie und anderen Erkrankungen eingesetzt wird. Bei der autologen Stammzelltransplantation bei MS (abgekürzt aHSCT) werden dem Körper Blutstammzellen entnommen. Dann wird das bestehende Immunsystem des Patienten mit seinen Zellen, die sich gegen das Gehirn richten, beseitigt, das heisst alle Immunzellen werden abgetötet. Nach diesem Schritt werden die vorher entnommenen körpereigenen Stammzellen injiziert, die das Immunsystem neu aufbauen. Der Erfolg ist durchschlagend, wie ein Reihe von Studien in den vergangenen Jahren belegt haben. Wie die im Sommer dieses Jahres in der Fachzeitschrift «The Lancet» publizierte Arbeit einer kanadischen Forschergruppe zeigt, wurden bei 25 untersuchten Patienten innerhalb von sieben Jahren nach der Stammzellentransplantation keine neuen Krankheitsaktivitäten festgestellt.

Doch weshalb wird diese Therapie nicht standardmässig eingesetzt? Martin nennt zwei Hindernisse: Das eine ist das Risiko, daran zu sterben. Die Mortalität ist allerdings stark zurückgegangen; von 7 Prozent im Jahr 2000 auf etwa 0,5 Prozent heute. «Seit 2011 gab es keinen registrierten Todesfall eines mit aHSCT behandelten MS-Pati-

enten mehr», betont Roland Martin. Das zweite Problem ist, dass die Therapie in der Schweiz noch nicht zugelassen ist. «Wir versuchen seit zehn Jahren, eine Zulassungsstudie zu organisieren», sagt Martin. Bisher sei das nicht gelungen, weil die finanziellen Mittel fehlten. Eine Phase-3-Studie mit einer grossen Zahl an Patientinnen und Patienten, die für die Zulassung verlangt wird, ist sehr teuer. Da keine patentgeschützten Medikamente eingesetzt werden, ist die aHSCT für Pharmaunternehmen, die üblicherweise solche Studien finanzieren, nicht interessant. MS-Spezialisten wie Martin versuchen nun gemeinsam mit Transplantationsexperten in Zürich und in anderen europäischen Ländern eine gemeinsame Zulassungsstudie mit 150 bis 200 Patienten zu organisieren. Auch die National Institutes of Health, eine Forschungseinrichtung der US-Regierung, planen gerade eine Phase-3-Studie, die dann zur Zulassung der aHSCT führen soll.

Solange die Stammzelltransplantation nicht zugelassen ist, muss jeder einzelne Fall bewilligt werden. In der Schweiz sind zudem die Kosten sehr hoch, rund 160 000 Franken. In Italien kostet die gleiche Behandlung bei ausgewiesenen Experten rund 45 000 Franken. Patienten, die bereit sind, die Transplantation selbst zu bezahlen, weichen deshalb ins Ausland aus.

Immunsystem wieder tolerant machen

Das Problem bei MS sind fehlgeleitete Immunzellen, die den eigenen Körper angreifen. Wenn man sie daran hindern könnte, wäre es möglich, MS zu heilen. Davon ist Roland Martin überzeugt. Er und sein Team arbeiten an einer weiteren, neuen Therapie, deren Ziel eine Reprogrammierung des Immunsystems ist. Sie wollen das Immunsystem wieder tolerant machen für die körpereigenen Zellen, in diesem Fall die Myelinzellen im Gehirn. Für diese so genannte Tolerisierung wird ein Prozess genutzt, der im Körper tagtäglich unzählige Male abläuft: Körpereigene Zellen sterben den programmierten Zelltod, die so genannte Apoptose. Andere Zellen nehmen diese auf und zeigen sie den Immunzellen mit der Botschaft: Regt euch nicht auf, das ist körpereigenes Material, ihr müsst darauf nicht mit einer Immunreaktion antworten! Ohne diese Information würden Immunzellen dauernd gegen körpereigenes Gewebe vorgehen und Schäden verursachen.

Der Plan von Roland Martin und seinem Team ist, rote Blutkörperchen mit Peptiden der Myelinzellen zu bestücken. Wenn die Blutkörperchen sterben und in Milz und Leber entsorgt werden, sollen dort die Immunzellen lernen, dieses Zellmaterial nicht anzugreifen. Wenn sie die Botschaft verstehen, werden sie künftig auch die Myelinschicht um die Nervenzellen im Gehirn nicht mehr attackieren, weil sie sie wieder wie bei gesunden Menschen als körpereigene Substanz erkennen.

Die Studie, die mit diesem Ansatz arbeitet, wird demnächst gestartet. Geleitet wird sie von Assistenzprofessor Andreas Lutterotti. Der Zeitplan der ETIMS-Studie (Establishing Immune Tolerance in Multiple Sclerosis) ist ehrgeizig: bis in einem Jahr sollen bereits die Studien der Phase I und II abgeschlossen sein. In Phase I wird es darum gehen, die Verträglichkeit nachzuweisen, in Phase II wird untersucht, ob und wie die Therapie wirkt. Zwei Faktoren sprechen für das hohe

«Das Immunsystem könnte auch bei anderen Erkrankungen wie Allergien, Schuppenflechte oder Diabetes wieder tolerant gemacht werden.» Roland Martin, Neurologe

Tempo: Martin und sein Team haben 2013 bereits eine erfolgreiche Phase-I-Studie mit weissen Blutkörperchen durchgeführt. Die neuen Studien werden unter dem Schirm des Wyss Translational Center Zurich laufen und durch dieses finanziert. Diese Förderung erlaubt, die nächsten Schritte relativ zügig zu machen. Martin denkt bereits weiter: «Wenn die Therapie wirkt, werden wir versuchen, möglichst bald eine Phase-IIb-Studie mit 120 bis 140 Patienten zu lancieren, um die Zulassung der Therapie zu ermöglichen.»

Ist er sich denn so sicher, dass sein Ansatz erfolgreich sein wird? Martin: «Die Chancen, dass es gut rauskommt, liegen bei 50 bis 70 Prozent.» Die Erfahrungen mit dem Einsatz weisser Blutkörperchen stimmen ihn zuversichtlich: «Die Therapie wurde gut vertragen und die Wirkung war sehr vielversprechend.»

Wichtig ist für Martin bei dieser Studie, «dass wir nicht nur neue Therapien entwickeln, sondern

uns auch intensiv mit ihren Mechanismen befassen.» Damit können Wirkung und Nebenwirkungen der Behandlung besser verstanden werden. «Wir erhalten aber auch grundlegend neue Einsichten zur Erkrankung oder ganz generell dazu, wie das Immunsystem beim Menschen funktioniert. Um durch diese Therapieexperimente am Menschen möglichst viel zu lernen, sind unsere Studien immer von Untersuchungen im Labor begleitet.» Das sei deshalb so wichtig, betont Martin, weil in der Vergangenheit neue Behandlungsansätze, die nur auf Daten aus Tiermodellen basierten, oft nicht funktionierten, etwa weil zwischen den Immunsystemen von Mäusen und Menschen gravierende Unterschiede bestehen.

Behandlung für Allergien und Diabetes?

Wenn es tatsächlich gelingt, mit der neuen Behandlungsmethode das Immunsystem wieder tolerant zu machen, und dies ohne starke Nebenwirkungen, wäre das ein grosser Durchbruch in der Behandlung der MS. Doch nicht nur das: «Mit der gleichen Methode könnte man das Immunsystem auch bei anderen immunvermittelten Erkrankungen wie schweren Allergien, Schuppenflechte oder Diabetes wieder tolerant machen oder die Abstossung bei Transplantationen verhindern», sagt Roland Martin.

Diese neue Tolerisierungstherapie würde vor allem Patientinnen und Patienten zugutekommen, die neu an MS erkranken. Hat sich bereits eine mittlere Behinderung entwickelt, so «wird es viel schwieriger, in den weiteren Verlauf einzugreifen», sagt Roland Martin. Kann MS also bald geheilt werden? Vielleicht – wenn Roland Martin und sein Team erfolgreich sind. Und sie sind nicht die Einzigen. «Es gibt andere Gruppen, die mit ähnlichen Ansätzen arbeiten», sagt Martin. «Ich bin überzeugt, dass eine dieser Strategien funktionieren wird. Ob es unsere ist, wird sich zeigen.» Nach mehr als dreissig Jahren MS-Forschung weiss er allerdings auch: «Es geht meist länger, als man denkt.» – Und herbe Enttäuschungen sind nicht ausgeschlossen.

Kontakt: Prof. Roland Martin, Roland.Martin@usz.ch