



18. SMA-Kongress der Families of SMA

National Harbor, Washington D.C., USA, 12.-14. Juni 2014

18. wissenschaftliches Treffen von SMA Forschern bei der Internationalen Jahrestagung der Families of SMA (FSMA). Neben den Veranstaltungen, bei denen die Wissenschaftler und Mediziner weitgehend unter sich blieben, gab es z. T. gemeinsame Veranstaltung mit der 18. Tagung der SMA-Familien, wie z.B. die öffentliche Diskussion u. a. mit Vertretern der Biotech- und Pharmafirmen oder die Postersitzung von Wissenschaftlern für betroffene Familien.

Teilnehmer: Betroffene Familien aus aller Welt + über 200 internationale Wissenschaftler aus akademischen Einrichtungen und der Industrie

Themen: Aktueller Stand der SMA-Forschung, zukünftige Entwicklungen, gesundheitspolitische Rahmenbedingungen für klinische Studien.

Nächstes 19. internationales Treffen: Kansas City, MO, USA, 19.-22. Juni 2015

Zusammenfassung der wichtigsten Themen aus dem wissenschaftlichen Teil der Tagung:

1. Neue Strategien für molekulare SMN-unabhängige bzw. abhängige Therapieansätze, u. a. durch Vergleich mit therapeutischen Fortschritten bei anderen Erkrankungen als SMA
2. Besseres molekulares Verständnis der spezifischen Funktionen des SMN-Gens
3. Zellbiologische Veränderungen im SMA-Krankheitsverlauf
4. Identifizierung klinischer Biomarker: Voraussetzung für klinische Therapiestudien
5. Klinische Therapiestudien: Status quo und Ausblick
6. Klinische Forschung: Ernährung, Bewegung und Lebensqualität
7. Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen: Verständigung zwischen regulatorischen Behörden, Familien, Wissenschaftlern und pharmazeutischer Industrie.

1. Strategien zur Identifizierung molekularer therapeutischer Ansätze, auch durch Vergleich mit Entwicklungen bei anderen Krankheiten als SMA.

1.1 SMA Therapien im Überblick

Kenneth Fischbeck (NIH Distinguished Investigator, Bethesda, USA) fasste die zumindest in Zell- bzw. Tiermodellen bereits existierenden Therapieansätze für SMA, sowohl SMN-abhängig als auch SMN-unabhängig zusammen. Da SMA durch fehlendes funktionelles SMN Eiweiß (Protein) verursacht wird, sind bisherige Therapieansätze hauptsächlich auf das SMN-Gen ausgerichtet:

A Erhöhung der Menge an SMN mRNA (abgelesene Geninformation) durch gesteigertes Ablesen (Transkription) des noch vorhandenen *SMN2*-Gens, Stabilisierung des Transkripts (prä-mRNA) und Korrigieren des Spleißens (Umwandlung von prä-mRNA in mRNA). Da aus SMN mRNA das SMN-Protein gebildet wird, wird erwartet, dass diese Ansätze zur gesteigerten SMN-Proteinproduktion führen sollten. (Verweis auf „Histon-Deacetylase Inhibitoren (HDACi)“, „Antisense-Oligonucleotide (ASO)“, „splice-modifier“; s.u.)

B Ersatz des SMN1-Gens durch ein „gesundes“ *SMN1*-Gen von außen (Gentherapie) , sodass funktionelles SMN-Protein gebildet wird. (Verweis auf „AAV-Gentransfer“)

C Verbesserte Stabilität der bereits vorhandenen, aber geringen Mengen an SMN-Protein, sodass sein Abbau verlangsamt wird und es länger seine biologischen Funktionen erfüllt. (Verweis auf Bortezomib, Mib1 inhibitor)

Nicht auf das SMN-Gen gerichtete Therapieansätze für SMA sollen dem bei SMA charakteristischen Verlust von Motoneuronen und der Muskelschwäche direkt entgegenwirken, entweder durch unspezifische neuroprotektive Substanzen (Verweis auf Olesoxime) oder durch symptombezogene Behandlung der auftretenden Muskelschwäche (Verweis auf Tirasemtiv, IGF1 Aktivierung) das Muskelwachstum stimulieren.

Für einige dieser Therapieansätze gibt es Studien, deren Ergebnisse z. T. im Laufe der Konferenz vorgestellt wurden (s.u.). K. Fischbeck betonte die Möglichkeit, dass eine Kombination mehrerer verschiedener Ansätze evtl. synergistische (wirkungverstärkende) Effekte hat.

1.2 Neue Therapieansätze - Was lernt man von anderen neurodegenerativen Erkrankungen?

Einige neurodegenerative Erkrankungen haben einen ähnlichen Pathomechanismus, sodass vielleicht dort schon erfolgreiche Therapieansätze krankheitsübergreifend angewendet werden könnten. Jeehye Park (Arbeitsgruppe Zoghbi, Houston, USA) stellte Techniken vor, wie sog. Modifier-Gene identifiziert werden können, die das krankheitsursächliche Genprodukt (bei SMA das SMN-Protein) in seiner Menge regulieren. Bei SMA sucht man nach modifizierenden Faktoren, welche die Halbwertszeit des SMN-Proteins erhöhen und zu einer Stabilisierung des SMN-Proteins führen. Solche Modifier würden ein therapeutisches Ziel für SMA darstellen.

Die Gruppe um Livio Pellizzoni (Columbia University, New York, USA) sucht nach Genen, deren Funktion durch das SMN-Protein beeinflusst wird (downstream targets), das heißt nach mRNAs, deren Spleißen von SMN abhängig ist und welches in den Zellen bei SMA dementsprechend fehlgesteuert ist. Hierzu gehören Gene mit grundlegenden Aufgaben in der Genregulation (Li et al., 2014). *Stasimon* wird als potentiell therapeutisches Ziel vorgeschlagen (Lotti et al., 2012), da es in SMA-Modellorganismen herunterreguliert ist und dadurch vermutlich zum Krankheitsprozess in den wichtigen Motoneuronzellen des Rückenmarks beiträgt. Nach Wiederherstellung der *Stasimon*-Proteinproduktion in einem SMA-Mausmodell wurde eine deutliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten beobachtet. (www.knowledgeny.org/Profiles/Grants?Grantid=48231). Sog. downstream targets (von SMN beein-

flusste Moleküle, die ihrerseits den Krankheitsprozess vorantreiben) sind also eine weitere Entwicklungsmöglichkeit von Therapien und sind potentiell auch neue Messgrößen (Biomarker) für den individuellen SMA-Krankheitsprozess. Das spinale Motoneuron ist Teil eines bei SMA funktionell gestörten Netzwerkes von Nervenzellen, die den sog. sensor-motorischen Schaltkreis (sensory motor neuron circuit) bilden. Pellizonis Gruppe konnte im Fruchtfliegenmodell für SMA nachweisen, dass medikamentöse Stimulation von speziellen Zellen (propriozeptive ~ und Interneuronen) dieses Schaltkreises die durch SMN-Proteinmangel verursachten Funktionseinbußen etwas ausgleichen kann (Imlach et al., 2012). Mittlerweile wird das Medikament (Fampridin = 4-AP), ein Kaliumkanalblocker, der für Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose zugelassen ist, in einer plazebokontrollierten Phase 2 / 3 Studie bei 12 Patienten mit SMA Typ III (Alter 18-50 Jahre) auf seine krankheitsabschwächende Wirkung untersucht. Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01645787>.

1.3 Genetisch modifizierende Faktoren in neurodegenerativen Erkrankungen und ihr therapeutisches Potential

Genetisch modifizierende Faktoren können den Krankheitsverlauf stark beeinflussen, was bis zum vollständigen Schutz gegen krankheitsverursachende Mutationen reichen kann (sog. protective modifier). Genetische Modifier sind somit potentielle therapeutische Angriffspunkte.

Martin Steinberg (University School of Medicine, Boston, USA) hat Sichelzellanämie mit SMA verglichen. Die Sichelzellanämie wird ähnlich wie bei SMA, wo ein bestimmter Mutationstyp (nämlich Verlust des SMN1-Gens) ursächlich ist, durch eine Schwerpunktmutation im *β-Hämoglobin*-Gen verursacht. Beide Erkrankungen werden durch die Funktion von Ersatzgenen (*HbF*-Gen im Fall der Sichelzellanämie, *SMN2*-Gen bei SMA) in ihrer Ausprägung mit bestimmt. Parallel sind daher auch die Therapieansätze: Die Produktion von HbF bzw. SMN-Protein zu erhöhen. Kevin Flanigan (Center for Gene Therapy at Nationwide Children´s Hospital, Ohio, USA) berichtete über neue Erkenntnisse zum Krankheitsmechanismus bei Duchenne bzw. Becker Muskeldystrophie (DMD bzw. BMD), einer ebenfalls schweren muskulären Erbkrankheit im Kindesalter. Bei DMD und den milder betroffenen BMD Patienten ist das *Dystrophin* Gen mutiert, welches die Information für ein Muskelstrukturprotein liefert. Im „United Dystrophinopathy Project“ um Flanigan wurden Modifier-Gene entdeckt, die mitbestimmen, wie schwer der Krankheitsverlauf individuell ausfällt. Varianten (sog. SNPs) in einem auf den ersten Blick gar nicht funktionell muskelrelevanten Gen, dem *LTBP4*-Gen, zeigten eine partiell protektive Wirkung zugunsten besserer motorischer Fähigkeiten von DMD-Patienten (Flanigan et al., 2013). Seit man den Wirkungsmechanismus von LTBP4 besser aufgeklärt hat, stellt es auf Grund seines krankheitsmodifizierenden Potentials einen neuen Angriffspunkt für zukünftige Therapiestudien bei DMD/BMD dar.

1.4 Genetisch modifizierende Faktoren in der SMA – ein möglicher Therapieansatz?

Brunhilde Wirth (Institut für Humangenetik, Köln, Deutschland) schilderte die Bedeutung von Modifier-Genen und deren therapeutisches Potential speziell bei SMA (Wirth et al., 2013). Das von Brunhilde Wirths Gruppe entdeckte Modifier-Gen *Plastin3* (*PLS3*) (Oprea et al., 2008) bewirkte bei Überexpression im Zebrafisch und SMA-Mausmodell eine deutliche Verbesserung des Phänotyps (Ackermann et al., 2013). Brunhilde Wirth erklärte, dass ein modifizierender Faktor bei SMA sein volles Wirkungspotential nur dann entfalten kann, wenn eine Mindestmenge von SMN-Protein vorhanden ist, wie bei Typ II und III-Patienten. Brunhilde Wirth rief daher dazu auf, bei der Entwicklung von

Therapien für SMA-Patienten grundsätzlich zwischen SMA Typ I einerseits und SMA II und III andererseits zu unterscheiden. SMA Typ I sollte als multisystemische Erkrankung gesehen werden, bei der infolge der extrem niedrigen SMN-Mengen nicht nur eine gestörte Reifung des neuromuskulären Systems und seine frühzeitige Degeneration den Krankheitsverlauf bestimmen, sondern auch andere Organsysteme in noch nicht verstandenem Ausmaß betroffen sind. Daher müsste bei SMA I eine zukünftige effektive Therapie wahrscheinlich systemisch (im ganzen Körper) wirken. SMA Typ II und III hingegen seien zumindest im Anfangsstadium hauptsächlich neurodegenerative Erkrankungen, bei denen die primären zellulären Funktionsstörungen wahrscheinlich über viele Jahre nur die hochspezialisierten Motoneuronen betreffen, so dass eine Korrektur der Funktionsstörung in den Motoneuronen als therapeutische Zielsetzung bei SMA II und III vermutlich ausreiche.

In der anschließenden Diskussion war eine von vielen Teilnehmern unterstützte Ansicht, dass der Krankheitsprozess bei SMA infolge von modifizierenden genetischen Faktoren (und von zusätzlich zum Motoneuron noch anderen betroffenen Zelltypen; s.u. Kapitel 3) voraussichtlich deutlich komplexer ist als ursprünglich angenommen. Das bedeute aber auch mehr Ansatzpunkte für die Entwicklung von Therapien, so dass möglicherweise in der Zukunft auch verschiedene therapeutische Ansätze bei einem Patienten kombiniert werden könnten, in der Hoffnung, additiv zu wirken.

2. Was gibt es Neues vom SMN Protein?

2.1 Neue Erkenntnisse über die SMN-Proteinfunktion

Eine Hauptfunktion des SMN-Proteins ist das Zusammenfügen von snRNPs, die essentielle Moleküle für das Spleißen von prä-mRNAs zu mRNAs sind. Zudem spielt das sehr mobile SMN-Protein beim Transport von mRNAs entlang der Nervenzellfortsätze (Axone der Motoneuronen) eine Rolle (Fallini et al., 2011) und steuert demnach auch die lokale Proteinsynthese (Translation) (Fallini et al., 2014). Die Gruppe um Wilfried Rossoll (Emory University School of Medicine, Atlanta, USA) zeigte zum ersten Mal, dass der mRNA-Transport entlang der Axone bei SMA-Motoneuronen, gewonnen aus humanen induzierten Stammzellen, gestört ist. Aufgrund des verringerten mRNA-Transports wurde auch erstmals eine reduzierte lokale Proteinproduktion in SMA-Motoneuronen nachgewiesen.

2.2 Regulierung der SMN-Stabilität – ein Signalweg mit therapeutischer Relevanz

Da die Anreicherung von SMN-Protein ein optionaler Therapieansatz für die SMA ist, hat die Gruppe um Lee Rubin (Columbia University, New York, USA) nach regulatorischen Faktoren für das SMN-Protein gesucht. Dabei wurden humane (menschliche) Fibroblasten (Hautzellen), sowie murine (Maus)-Stammzellen genutzt. Die Glykogen-Synthase-Kinase-3 (GSK-3) erwies sich als ein wichtiger Regulator für die SMN-Proteinstabilität. In zusätzlichen Studien wurde gezeigt, dass ein weiterer Signalweg zum Abbau von Proteinen in der Zelle (Cullin E3 Ubiquitin Ligase Signalweg) die SMN-Stabilität reguliert. Eine pharmakologische Hemmung dieses Signalweges, die auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson erforscht wird, führte zu erhöhten SMN-Mengen in humanen gezüchteten Motoneuronen und schützt diese vor dem Zelltod.

3. Neues zu den zellulären Krankheitsmechanismen (Pathogenese) bei SMA

3.1 Gestörte Autophagie (Müllentsorgung) in SMA-Zellen

Die Gruppe um Elliot Androphy (Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA) berichtete, dass in einer den Motoneuronen ähnlichen Zelllinie die notwendige Autophagie, der Abbau von „Abfallprodukten“ der Zelle, bei Herunterregulierung von SMN reduziert ist. Gestörte Autophagie ist ein bekannter Mechanismus auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Androphys Gruppe stellte einen Defekt im sog. vesikulären Transport in SMA Zellen fest, so dass sich Autophagosomen in den Zellen ansammeln, zu intrazellulärem Stress führen und dadurch zur Motoneuronen-Erkrankung bei SMA beitragen können. Die schon früher berichtete positive Wirkung eines SMN-bindenden Proteins, des sog. α -COP, auf das Wachstum von Zellfortsätzen (Neuriten) in SMA-Motoneuronen wurde jetzt dadurch erklärt, dass α -COP die gestörte Autophagie in SMA-Zellen partiell wieder herstellen kann (Custer and Androphy, 2014).

3.2 Fehlfunktion der Mitochondrien in SMA

Eine strenge Regulierung der intrazellulären Kalziumkonzentration (Kalzium-Homöostase) ist notwendig, um die verschiedenen Kalzium-induzierten Signalwege zu ermöglichen, sowie die neuronale Erregungsweiterleitung zu gewährleisten. Eine dauerhaft erhöhte Kalziumkonzentration führt zum Zelltod.

In vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass in SMA die Kalzium-Homöostase beeinträchtigt ist (Ruiz et al., 2010). Da Mitochondrien wesentlich an der Kalzium-Homöostase beteiligt sind, hat die Gruppe um Yong-Chao Ma (Stanley Manne Children's Research Institute, Chicago, USA) durch Videomikroskopie die Bewegung von Mitochondrien in Motoneuronen vom $\Delta 7$ SMA-Mausmodell studiert. Hierbei wurden ein deutlich verminderter Transport der Mitochondrien entlang der Axone und eine gestörte Mitochondrienfunktion festgestellt. In spinalen SMA-Motoneuronen wurde ein erhöhtes Maß an stationären Mitochondrien gefunden, welche unfähig waren, die Kalzium-Homöostase und Energieproduktion über alle Abschnitten der Axone bis hin zur neuromuskulären Synapse hin zu gewährleisten. Dieser neue Mechanismus kann erklären, warum gerade die spinalen Motoneurone bei SMA so anfällig sind.

3.3 SMA – Keine reine Motoneuron Erkrankung

Jüngste Studien zeigen, dass neben den Motoneuronen des Rückenmarks auch andere Zelltypen zum SMA-Krankheitsprozess beitragen. (McGivern et al., 2013). Die Gruppe um Christian Lorson (University of Missouri Health System, Columbia, USA) stellte die Expression von SMN spezifisch in den Astrozyten (Stütz- und Nährzellen; sog. Gliazellen des zentralen Nervensystems) in SMA-Mausmodellen mittels viralem Gentransfer wieder her. In einem intermediären SMA-Mausmodell wurde dadurch das Überleben gesichert; im $\Delta 7$ SMA-Mausmodell mit nur sehr kurzer Überlebenszeit ergab sich zumindest eine Abschwächung des Krankheitsbildes. Auf zellulärer Ebene demonstrierten die Wissenschaftler eine verbesserte Bildung der neuromuskulären Endplatten der Motoneurone. Zudem wurde die Produktion von entzündungsauslösenden Botenstoffen, die im Rückenmark von SMA-Patienten und Mausmodellen auftritt, reduziert. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der SMN-Mangel nicht nur in Motoneuronen, sondern auch in Astrozyten zur SMA-Pathogenese beiträgt. Die entzündliche Aktivierung von Astrozyten tritt bei SMA sogar vor den ersten Hinweisen auf eine Erkrankung der Motoneurone auf. Damit rücken die Astrozyten als ein Ziel-Zelltyp für therapeutische Bemühungen in den Fokus.

3.4 Unterschiedliche Anfälligkeit von Motoneuronen in SMA

Es ist bekannt, dass bei SMA sowohl beim Menschen als auch im Mausmodell verschiedene Muskelgruppen unterschiedlich stark betroffen sind (Ling et al., 2012). So bleibt z.B. die Beweglichkeit der Augenmuskeln und des Zwerchfells vom Krankheitsverlauf lange unbeeinträchtigt. Parallel wurde jetzt von Justin Lee (Arbeitsgruppe Henderson, New York, USA) berichtet, dass im SMA-Mausmodell mit nur sehr kurzer Überlebenszeit die entsprechenden Motoneurone eine unterschiedlich starke Anfälligkeit für SMN-Proteinmangel aufweisen. Das Ausmaß der unterschiedlichen Empfindlichkeit unmittelbar benachbarter Motoneuronpopulationen war beeindruckend: bestimmte Motoneurongruppen im $\Delta 7$ SMA-Mausmodell wiesen schon bei Geburt der Maus einen 35-50 %igen Verlust an Motoneuronen auf, während andere Motoneurongruppen in den gleichen Mäusen auch danach noch völlig unbeeinträchtigt waren. Die entsprechenden Motoneurongruppen beim Menschen verhalten sich identisch wie im Mausmodell, wie Lee und Kollegen durch sehr detaillierte Untersuchungen an verstorbenen SMA I-Patienten bestätigten. Diese Differenzierung in empfindliche und resistente Motoneurongruppen könnte sehr wichtig werden, wenn man erst einmal versteht, welche (genetischen) Faktoren für die unterschiedliche Empfindlichkeit verantwortlich sind. Die Gruppe um Rashmi Kothary (Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Kanada) hat daher unterschiedlich stark betroffene Motoneurone aus einem milderen SMA-Mausmodell isoliert, um in diesen Zellen nach einem Signalweg zu suchen, welcher die unterschiedliche Anfälligkeit für niedrige SMN-Expression erklärt. Es wurden mehrere zelluläre Signalwege aufgedeckt, die in Frage kommen und detaillierter studiert werden sollen.

4. Entwicklung klinischer Biomarker als Voraussetzung für Erfolgsmessung von Therapien

Um den klinischen Verlauf der SMA und die Wirksamkeit neuer Therapien messen zu können, sind klinische, laborchemische, elektrophysiologische oder molekulare Messgrößen (Biomarker) erforderlich.

4.1 Elektrophysiologische Messungen erfassen Motoneuron-Genesung im SMA-Mausmodell nach Behandlung mit Antisense-Oligonukleotiden (ASOs)

David Arnold (Ohio State University) ist einer der Experten für elektrophysiologische Messungen am Patienten, aber auch am SMA-Mausmodell. Er hatte früher demonstriert, dass 2 Messgrößen, CMAP und MUNE, im $\Delta 7$ SMA-Mausmodell 6 Tage nach Geburt reduziert sind. Aktuell liefert er Daten, die eine Erholung der Motoneurone in Form von normalisierten CMAP und MUNE belegten, wenn ein Therapieversuch mit ASOs bald nach Geburt (am 4. Tag) gestartet wurde. Eine späte MUNE Normalisierung nach frühem ASO-Therapiebeginn warf die Hypothese auf, dass evtl. bereits geschädigte Motoneuronen durch eine früh einsetzende Therapie langfristig gerettet werden könnten. Bei späterem Therapiebeginn (6. Tag nach Geburt) war keine komplette Normalisierung von CMAP und MUNE im Rahmen der Überlebenszeit (13-14 Tage) mehr erkennbar.

4.2 Entwicklung von standardisierten Fragebögen und physiotherapeutischen Tests zur Standortbestimmung des Krankheitsverlaufs beim individuellen SMA Patienten.

Drei Gruppen trugen ihre Erfahrungen mit unterschiedlichen Messwerkzeugen vor: Amy Pasternak (Boston Children's Hospital, Harvard Medical School Boston, USA) berichtete, dass der computerisierte sog. PEDI-CAT Fragebogen, der von Eltern bzw. Pflegepersonen ausgefüllt wird, bei SMA III-Patienten den Behinderungsgrad im täglichen Aktivitätsradius, bei spezifischen motorischen Leistungen und bei Teilnahme am sozialen Leben gut widerspiegelte, aber für SMA I- und SMA II-Patienten noch zu hohe Leistungen abfragt und für diese beiden Patienten-

gruppen noch auf geringere Restfunktionen angepasst werden muss (z.B. Rollstuhlmobilität als neue Frage). Kristin Kroschell präsentierte Daten aus Langzeituntersuchungen von mehr als 45 SMA I-Patienten, bei denen Ergebnisse für CMAP und MUNE mit den Ergebnissen einer physiotherapeutischen Testbatterie (sog. TIMPSI score) verglichen wurden. Alle drei Messwerkzeuge bildeten den raschen Krankheitsverlauf bei SMA I-Kindern vergleichbar ab, wobei der Tiefpunkt lt. CMAP und MUNE schon nach 2-4 Monaten erreicht war. Der TIMPSI score war empfindlich genug, um schon im Alter von 4-5 Wochen nach Geburt verlässlich zwischen gesunden und SMA I-Kindern zu unterscheiden. Der Nachteil des TIMPSI-Scores, nämlich, dass der Säugling durch diese physiotherapeutischen Messungen ermüdet wird und seine Leistungen z.B. abhängig von Tageszeit oder Mahlzeiten schwanken, war Anlass für Lindsay Alfano und Mitarbeiter (Research Institute at the Nationwide Children's Hospital, Ohio, USA), einen völlig anderen Test zu entwickeln. Diese Forschergruppe möchte Bewegungsmuster durch standardisierte Videoaufnahmen des SMA-Säuglings quantifizieren. Erste Erfahrungen mit diesem sog. ACTIVE-Test, der zuerst bei Muskeldystrophie-Patienten eingesetzt wurde (Lowes et al., 2013), bestätigen den geringen Aufwand und die hohe Empfindlichkeit: Erkrankte SMA I-Säuglinge würden wahrscheinlich schon innerhalb der ersten 15 Lebensstage verlässlich allein an charakteristisch veränderten Bewegungsmustern, u. a. auch Atemmustern, im Vergleich zu gesunden Kindern erkannt. Die Hoffnung ist u. a., dass die videographische Quantifizierung der Motorik von SMA I-Patienten mittel ACTIVE es ermöglichen wird, selbst geringe Verbesserungen des Krankheitsverlaufs bei Patienten zu erkennen, die z.B. im Rahmen einer klinischen Studie eine neuartige Therapie erhalten.

4.3 Natürlicher Krankheitsverlauf (natural history) bei SMA I-Kindern innerhalb der ersten beiden Lebensjahre – NeuroNEXT Biomarker-Studie

Das National Institute for Neurological Diseases and Stroke (NINDS) hat ein Netzwerk von klinischen Studienzentren in den USA für neurologische Forschung finanziert (NeuroNEXT). Dank dieser Infrastruktur konnte im November 2012 die SMA Infant Biomarker-Beobachtungsstudie an 25 US-amerikanischen Studienzentren begonnen werden, über deren Fortschritte jetzt Stephen Kolb (Ohio State University/Wexner Medical Centre, Columbus, Ohio, USA) berichtete. Schneller als erwartet wurden fast alle SMA I-Patienten und alle geplanten Kontrollprobanden (27 Säuglinge ohne SMA) rekrutiert. Alle Patienten und Probanden werden bei insgesamt 6 Visiten über 2 Jahre untersucht u. a. mittels TIMPSI, CMAP und Blutentnahmen für Messungen SMA-spezifischer (SMN mRNA und SMN Protein) und nicht SMN-assoziiertes Biomoleküle. Die in ca. 2 Jahren zu erwartenden Daten sollen den natürlichen Krankheitsverlauf bei SMA I dokumentieren und als Bezugspunkt für zukünftige Therapiestudien dienen. Eine andere, weniger umfangreiche SMA I-Beobachtungsstudie einer kleineren Studiengruppe zwischen 2005 bis 2009 ohne Kontrollprobanden hatte bereits einige wertvolle Hinweise zum natürlichen Krankheitsverlauf ergeben (Finkel et al.; 2014).

5. Prä-/klinische Therapiestudien für SMA: Aktueller Stand und Zukunft

Präsentiert wurden Experimente zur Optimierung von Therapien an SMA-Tiermodellen, Aufmerksamkeit erregten aber vor allem erste Ergebnisse der klinischen Studien mit Patienten.

5.1 Viele wichtige Fragen an SMA-Tiermodelle : Optimale Technik zur Korrektur des alternativen SMN2 Splicing? Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen? Spätester Zeitpunkt, an dem ein Therapiebeginn noch Wirkung zeigt? Therapieeffekte außerhalb des neuromuskulären Systems? Optimale Verabreichung von therapeutischen Molekülen, die nicht über die Nahrung aufgenommen werden können?

Im menschlichen *SMN2*-Gen sind an einigen wenigen, aber funktionell wichtigen Positionen um / im Exon 7 andere DNA-Basen eingebaut als im *SMN1*-Gen. Dadurch kommt es physiologisch überwiegend zu alternativem Splicing, d.h. dass bei der Bildung der mRNA (Zwischenstufe zur SMN-Protein Produktion) das Exon 7 verloren geht. Als sog. Splice-Modifier-Moleküle werden derzeit Antisense Oligonukleotide (ASO), die spezifische Splice-Silencer blockieren, und kleine Moleküle (small molecules), die ebenfalls das alternative Splicing korrigieren (auf z.T. noch nicht verstandene Weise) und damit die SMN-Produktion steigern sollen, für den therapeutischen Einsatz bei SMA favorisiert. Zahlreiche Gruppen, darunter insbesondere das Team von Christian Lorson (University of Columbia, Missouri, USA) sowie eine Kollaboration zwischen den Firmen PTC und Roche mit der SMA Foundation stellten Experimente zur Verbesserung der ASO bzw. small molecule Technologien vor. Dabei geht es darum, auf welche Splice-Silencer gezielt werden soll, welche Konzentrationen der ASO / small molecules optimal sind, und ob eine chemische Modifizierung der ASO eine Steigerung der Wirksamkeit erbringt. (Osman et al., 2014; Naryshkin et al., 2014; Cherry et al., 2014)

Die Frage der zeitlichen Abhängigkeit eines Organismus von ausreichend SMN-Protein wurde von Umrao Monanis Team (Columbia University, New York, USA) in einem besonderen SMA-Mausmodell untersucht, in dem die SMN-Proteinproduktion willkürlich in verschiedenen Lebensaltern ausgeschaltet werden kann (Kariya et al., 2014). Die Wissenschaftler fanden, dass zumindest die Maus in der frühen Lebensphase bis zur Ausreifung der neuromuskulären Synapsen bzw. in der Phase des stärksten Wachstums des Organismus am empfindlichsten für einen SMN-Mangel ist. Ab einem Alter, in dem das neuromuskuläre System ausgereift ist, nimmt die Anfälligkeit für SMN-Mangel deutlich ab. Sollten diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sein, würde dies die Bedeutung gerade einer früh einsetzenden Therapie unmittelbar nach Geburt bis zur Ausreifung der neuromuskulären Verbindungen betonen. Dass der Entzug einer seit früher Kindheit mehrjährig durchgeführten SMA-spezifischen Therapie eine klinische Verschlechterung auslösen kann, wurde durch Fallbeobachtungen von SMA II-Patienten belegt, die (aus unterschiedlichen Gründen) nach Abbruch eines individuellen Heilversuchs mit Valproat und L-Carnitin quantifizierbare deutliche Funktionsverluste erlitten (Kathryn Swoboda und Kollegen, Univ. of Utah Pediatric Motor Disorders Research Programm, Salt Lake City, Utah, USA). Das würde für eine länger bestehende Empfindlichkeit der Motoneurone beim Menschen sprechen.

Die Gruppe um Brian Kaspar und Arthur Burghes (Ohio State University und Gene Therapy Center, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA) etablierten ein SMA-Säugetiermodell, nämlich ein Hausschwein (<http://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm> : admin IC NS083804). Die Bedeutung liegt darin, dass das vorgestellte SMA-Tiermodell nicht nur den menschlichen Phänotyp sehr genau reproduziert, sondern auch die Größenverhältnisse im Schwein eher dem des Menschen ähneln, so dass Fragen z.B. ob das Therapeutikum (in diesem Modell viraler Gentransfer) die Zielzellen erreicht, verlässlicher auf den menschlichen Patienten übertragbar sein werden als das vom Mausmodell zu erwarten ist. Erste Daten zu behandelten SMA-Schweinen ergaben, dass ein Therapiebeginn selbst einige Zeit nach Manifestation der typischen Muskelschwäche noch einen (begrenzten) klinischen Benefit erzielt.

Cathleen Lutz (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) und Mitarbeiter benutzen ein intermediäres SMA-Mausmodell (Burgheron Maus). Sie belegten, dass auch ein verzögerter Therapiebeginn deutlich nach Krankheitsausbruch noch eine Wirkung zeigt. Es wurden Therapieeffekte (in diesem Fall mit dem oral verabreichten sog. SMN-C3-Molekül von PTC Therapeutics/Roche) auch außerhalb des neuromuskulären Systems nachgewiesen (z.B. Stop des typischen Gewebsuntergangs im Bereich der Schwanzspitzen von SMA-Mäusen).

Die Frage, ob beim therapeutischen viralen Gentransfer (scAAV9-SMN) die Dosis in die Hirnflüssigkeit, also möglichst in die nähere Umgebung der Motoneuronen gespritzt werden soll, oder ob eine zusätzlich intravenöse Verabreichung die therapeutische Wirkung verstärkt, wird derzeit aufwendig an $\Delta 7$ SMA-Mäusen von Martine Barkats Gruppe (Institut de Myologie Centre de Recherche - INSERM -; Paris) untersucht. Arthur Burghes und Mitarbeiter (Ohio State University, Columbus, Ohio, USA) entwickelten ein modifiziertes $\Delta 7$ SMA-Mausmodell, in dem sie ebenfalls der Frage nachgingen, ob - zumindest in Mäusen - der Ersatz des SMN-Proteins im Nervensystem ausreicht, oder ob der zusätzliche SMN-Ersatz in der Muskulatur zusätzlichen therapeutischen Nutzen bringt. Die beiden Gruppen deuteten widersprüchliche Schlussfolgerungen aus ihren Experimenten an. Diese Frage ist wichtig, um einschätzen zu können, welche Zielzellen - mit der gebotenen Vorsicht bei der Übertragung vom Mausmodell auf den Menschen - voraussichtlich bei SMA-Patienten erreicht werden müssen, um die Erkrankung möglichst wirkungsvoll zu behandeln. Bei Verwendung eines Splicing-modifizierendem ASO fanden Corti und Kollegen (Neurowissenschaftler; Universität Mailand, Italien), dass eine gleichzeitige Gabe in die Hirnventikel (lokal) und in die Blutbahn (systemisch) bessere therapeutische Ergebnisse im $\Delta 7$ SMA-Mausmodell erzielte als die ausschließlich lokale Verabreichung (Nizzardo et al., 2014)

5.2 Europäische multizentrische Therapiestudie mit Olesoxime bei SMA II/III-Patienten (Trofos, Frankreich; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01302600) und Ausblick

Olesoxime (TRO19622) beeinflusst die Funktion der Mitochondrien und stabilisiert darüber die Motoneuronen (neuroprotektive Wirkung). Durch diese Placebo-kontrollierte, doppel-verblindete Phase II-Studie sollten Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanz bei SMA II- und III-Patienten (Alter 3-25 Jahre) untersucht werden. Teilnehmende Studienzentren aus Deutschland waren die Neuropädiatrien der Unikliniken Essen und Freiburg, sowie das Friedrich-Baur Institut in München. Insgesamt liegen jetzt die Daten von 100 mit Olesoxime behandelten Patienten und 50 Placebo-behandelten Patienten zur Auswertung vor. Da die 2 jährige Studie zu Ende gebracht werden konnte, war Olesoxime offensichtlich gut verträglich. Die sehr detaillierten begleitenden Untersuchungen auch der Placebo-behandelten Patienten bedeuten, dass die Ergebnisse von diesen Patienten als „historische“ Kontrollgruppe für zukünftige Studien eingesetzt werden können. Ob die Ergebnisse überzeugend genug für eine Zulassung von Olesoxime zur Behandlung von SMA bei der FDA / EMA sind, war noch nicht eindeutig. Placebo und Verumgruppe unterschieden sich im Ausmaß des motorischen Funktionsverlusts und einer elektrophysiologischen Messgröße, während andere „outcome measures“ keinen Unterschied aufwiesen. Die Entscheidung der FDA/ EMA wird auch davon abhängen, ob die Substanz in ausreichender Menge für alle SMA-Patienten hergestellt werden könnte.

5.3 Nordamerikanische multizentrische Therapiestudie mit Antisense Oligonukleotid (ASO) ISIS 396443 (auch ISIS-SMNRx genannt; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01494701) und Ausblick

Antisense Oligonukleotide (ASO) modifizieren das Spleißen der von den SMN2-Genkopien abgelesenen RNA derart, dass Exon 7 nicht herausgeschnitten und somit funktionell einwandfreies SMN-Protein gebildet wird. ASO-Moleküle passieren beim Menschen nicht die Bluthirnschranke, was die Verabreichung durch eine Lumbalpunktion erforderlich macht, aber auch bedeutet, dass das Verteilungsvolumen auf das zentrale Nervensystem (Rückenmark und Gehirn) beschränkt bleibt und sich nicht auf den ganzen Körper erstreckt. Dies wird als ein Grund für die lange Halbwertszeit der ASO von mehreren Monaten gesehen (keine unmittelbare Verstoffwechslung in der Leber oder Ausscheidung über die Nieren). Ein Biomarker-Assay zur Quantifizierung von funktionellem SMN-Protein im Hirnwasser ist entwickelt worden.

Eine vorausgegangene open-label Phase I-Studie mit einmaliger ASO-Injektion in verschiedenen Dosen bei SMA II / III-Kindern hatte eine gute Verträglichkeit bis einschließlich der höchsten Dosis von 9mg/kg Körpergewicht ergeben. Auch wenn nicht darauf ausgerichtet, konnte in dieser Studie ein motorischer Funktionsgewinn per sog. HFSME score gemessen werden. Dieser Funktionsgewinn trat spätestens nach 3 Monaten auf und hielt nach einmaliger Gabe maximal 14 Monate lang. Daher werden aktuell Phase I/II-Studien mit 2-5 Jahre alten SMA II- bzw. III-Kindern und mit 15 SMA1-Säuglingen durchgeführt, bei denen mehrfache Gaben mit Dosen bis zu 12mg/kg/KG pro Lumbalpunktion verabreicht werden. Zwischenauswertungen ergaben keine Sicherheitsbedenken, und wiesen auf einen gut nachweisbaren Zusammenhang zwischen Dosis und Funktionsverbesserung hin. Klinisch zeichnet sich eine längere Überlebenszeit ohne dauerhafte Beatmungsnotwendigkeit ab.

Angesichts dieser ermutigenden Ergebnisse sind internationale doppelblinde Plazebo-kontrollierte Phase III-Therapiestudien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02193074) mit mehrfachen SMNRx Gaben pro Patient in 31 Zentren (Nordamerika, Europa, Australien, HongKong, Tawain, Südkorea und Japan) begonnen worden bzw. geplant: eine 13monatige Studie mit geplanten 110 SMA I-Patienten, nicht älter als 7 Monate, hat im Juli 2014 zuerst in den USA begonnen und soll voraussichtlich im Juli 2017 abgeschlossen werden. Eine 15monatige Studie mit geplanten 120 SMA II / III-Kindern soll im Winter 2014/15 beginnen. Das Verhältnis von Patientenzahl in der Verumgruppe zur Plazebogruppe soll jeweils 2:1 betragen.

5.4 Oral verfügbares kleines Molekül (small molecule) RG7800 (PTC/Roche) in Phase Ia Studie

Die Sicherheit dieses SMN2 splice modifiers (keine Details bekannt) wurde an 48 gesunden Probanden (Plazebo versus einmalige RG7800 Injektion unterschiedlicher Dosen) bestätigt. Zuvor war die Wirksamkeit in präklinischen Studien an Mäusen durch Steigerung des Verhältnisses Volllänge SMN2 mRNA : SMN2 mRNA ohne Exon 7 belegt worden. Somit kann eine Phase II-Therapiestudie avisiert werden, die in Vorbereitung ist.

5.5 Therapeutischer Gentransfer durch intravenöse Gabe des scAAV9.CB.SMN Virus (auch chariSMA genannt; Phase 1, NCT02122952)

Geplant ist eine einmalige Gabe an 9 SMA I-Patienten, die jünger als 9 Monate alt sind. Drei Patienten werden eine niedrige Virusdosis erhalten, bei guter Verträglichkeit erhalten die anderen 6 Patienten eine 5mal höhere Virusdosis. Der erste Patient wurde im Juni 2014 behandelt. Die Nachbeobachtung wird 2 Jahre betragen, so dass mit einem Studienabschluss 2017 zu rechnen ist.

6. Klinische Forschung: Bewegung, Ernährung und Lebensqualität

6.1. Nutzen von Bewegungstraining für SMA III Patienten

Was einleuchtend erscheint, nämlich, dass maßvolles Bewegungstraining möglicherweise den Verlust motorischer Funktionen bei SMA-Patienten verlangsamen kann, wurde durch Montes und Kolleginnen an 12 SMA III-Patienten in einer kontrollierten Studie über 6 Monate und nachfolgender Beobachtung von 9 dieser Patienten über weitere 19 Monate nachgewiesen (*Neurology* 82 (10) Supplement S16.003; 2014). Das Bewegungstraining hatte keine unerwünschten Nebenwirkungen, führte allerdings nur zu leichten Verbesserungen der Armkraft und der maximalen Sauerstoffaufnahme über die Lungen (VO₂max), nicht aber der Ergebnisse im 6 minute walk test (6MWT).

6.2 Metabolische Besonderheiten bei SMA II-Patienten

Nachdem es mehrere Untersuchungen zur ernährungsmedizinischen Aspekten wie z.B. Vitamin D Mangel bei SMA I-Kindern gegeben hat (Aton et al., 2014), stellte Kathryn Swoboda's Arbeitsgruppe (Univ. of Utah Pediatric Motor Disorders Research Program, Salt Lake City, USA) eine Pilotstudie zur Glukose-Toleranz und dem Körperfettanteil bei SMA II-Patienten vor. Die ersten Patienten wurden bereits aufgenommen. Sie werden hinsichtlich ihres Glukose-Metabolismus mittels oralem Glukose-Toleranz-Test und kontrolliertem Fasten untersucht und hinsichtlich ihrer Körperzusammensetzung mittels der Körpermaße und sog. DEXA-Scan. Es soll geprüft werden, ob möglicherweise eine erhöhte Neigung zu Über- oder Unterzuckerung (letzteres z.B. nach Operationen) besteht und ob für Stoffwechselfparameter wie Body Mass Index und HbA_{1c} (eine Art „Langzeitblutzucker“) die gleichen Normalbereiche wie bei Gesunden angewendet werden sollten.

6.3 Lebensqualität bei SMA I-Patienten

Angesichts des derzeit noch in den meisten Fällen tödlichen Verlaufs einer SMA I mit aktuell durchschnittlich ca. 13monatiger Überlebenszeit (ohne nichtinvasive oder invasive Beatmung) steht bei der Betreuung von SMA I-Säuglingen und Kindern die Lebensqualität so sehr im Zentrum, dass mit Rücksicht auf die Lebensqualität unter Umständen nach Verständigung zwischen Eltern und medizinischem Personal von lebensverlängernden Maßnahmen abgesehen wird. Aber wie adäquat schätzen Eltern und Ärzte/Pflegepersonal die Lebensqualität wirklich ein? Dieser wichtigen Frage ging eine italienische Studie unter der Leitung von Fermín Jesús González-Melado (Respiratory Unit, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italy) nach, in dem sie Fragebögen zu über 100 SMA I-Patienten auswerteten, die von den Eltern ausgefüllt wurden, und sofern die Patienten mindestens 5 Jahre alt waren, auch von den Patienten selbst in vereinfachter Form. Die Ergebnisse wurden analysiert auf eine mögliche Korrelation mit invasiver versus nicht-invasiver Beatmung und mit der Einschätzung der Lebensqualität durch das betreuende ärztliche Personal verglichen. In der Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die Eltern oder die älteren Kinder selbst war kein Unterschied zwischen invasiver oder nichtinvasiver Beatmung. Es bestand jedoch ein erheblicher Unterschied in der Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch Eltern/Kinder einerseits und betreuende Ärzte andererseits (Eltern / Kindern schätzten die Lebensqualität doppelt so hoch ein wie die Ärzte). Möglicherweise müssen die medizinischen Betreuer von SMA I-Patienten ihre Einschätzung hinsichtlich der Lebensqualität und der Behandlung von SMA I-Kindern kritisch hinterfragen.

7. Gesundheitspolitische Rahmenbedingungen: Verständigung zwischen regulatorischen Behörden, Familien, Wissenschaftlern und pharmazeutischer Industrie.

7.1 Gemeinsame Frage-und-Antwort Sitzung unter Beteiligung aller Interessensgruppen

Mit Interessengruppen sind alle gemeint, die die SMA-Forschung voranbringen wollen mit dem gemeinsamen Ziel, eine heilende Behandlung zu entwickeln. Dazu gehören die Patienten und ihre Angehörigen, die Patientenverbände, die Wissenschaftler im akademischen und industriellen Umfeld, die öffentlichen und privaten Geldgeber und die Gesundheitsbehörden, deren regulatorische Instanzen (FDA in USA; EMA in Europa) sozusagen als Schiedsrichter darüber wachen sollen, dass die besonderen Interessen aller Beteiligten gleichermaßen berücksichtigt werden. Während z.B. die Wissenschaftler Wert darauf legten, möglichst gründlich zu arbeiten, um langfristige Erfolge auch für zukünftige von SMA betroffene Familien zu erzielen, hätten die Familien mit SMA-Betroffenen ein verständliches Interesse daran, dass die Forschung möglichst kurzfristig Ergebnisse erbringe, selbst wenn dabei methodische Kompromisse gemacht werden müssten.

In diesem Zusammenhang wurde insbesondere auf die Bewerbungsmöglichkeit bei der FDA um Begutachtung nach dem Prinzip der beschleunigte Medikamentenentwicklung (sog. „expedited drug development program“) hingewiesen (Sherman et al., 2013). Für das Zulassungsverfahren eines potentiellen Medikaments aus der SMA-Forschung ist insbesondere der Modus der „breakthrough-therapy designation“ attraktiv (Bewerbung zur Zulassung einer Substanz, die einen therapeutischen Durchbruch verspricht). Die Voraussetzungen dafür, dass ein Medikamentenzulassungsverfahren von der FDA die „breakthrough-therapy designation“ erhält, sind: a) Es muss sich um eine schwere/lebensbedrohliche Erkrankung handeln; b) Es müssen vorläufige klinische Daten für die Wirksamkeit der Substanz vorliegen z.B. in Gestalt einer abgeschlossenen Phase I-Studie. (Vielversprechende Studienergebnisse an Modellorganismen reichen nicht aus!) Wenn von der FDA der Status einer „breakthrough therapy designation“ vergeben wird, ist dies also keinesfalls schon gleichbedeutend mit der Zulassung der Substanz als Medikament. Es soll vielmehr zunächst die Zusammenarbeit zwischen der jeweiligen Therapiestudienleitung und der FDA dahingehend gefördert werden, dass durch engen Informationsaustausch die Phase III-Studie mit minimal erforderlichem Aufwand (Dauer, Patientenzahlen, optimale outcome measures / Endpunkte) betrieben wird. Außerdem soll der behördliche Zulassungsprozess im Sinne einer „fast-track designation“ für „priority review“ in Frage kommen, bei dem sich die FDA verpflichtet, die Bewerbung um Marktzulassung eines potentiellen Medikaments fast doppelt so schnell wie sonst zu bearbeiten (6 statt 10 Monate).

Bemerkenswert war die Teilnahme hochrangiger Vertreter aus der Gesundheitspolitik und der Industrie, die betonten, dass die SMA-Gemeinschaft beispielhaft für viele andere Patientenverbände sei in dem, was sie erreicht habe.

7.2 Bisher Erreichtes

Jill Jarecki (Research Director, Families of SMA), Peter Schultz (Direktor von CALIBR, dem California Institute for Biomedical Research) und Tom Crawford (Prof. für Neurologie und Pädiatrie; Direktor der Spezialsprechstunde für Neuromuskuläre Erkrankungen, Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA) beendeten die gemeinsame Sitzung von Wissenschaftlern und Familien/Patienten mit einem Resümee der bisherigen Errungenschaften.

Jill Jarecki legte dar, dass die FSMA über die letzten 30 Jahre 55 Millionen US-Dollar (davon alleine 35 Millionen seit 2004) gesammelt und in die folgenden Bereiche investiert hat: Grundlagenforschung (12 Projekte), Medikamentenentwicklung (6 Projekte), Klinische Forschung (8 Projekte), Versorgungsforschung (seit 2014), Jahrestagungen.

Peter Schultz betonte, dass angesichts des durchschnittlichen Aufwands für die Entwicklung eines einzigen neuen Medikaments (1 Milliarde US-Dollar, 10-15 Jahre, nur 1 aus 10 Substanzen in Phase I erhalten Marktzulassung) die bisherigen Erfolge im SMA-Feld weit überdurchschnittlich sind: 15 Substanzen in der Entwicklung, davon 5 in klinischen Studien Phase I – Phase III, 32 Förderungsprogramme der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) und eine 4 Millionen US-Dollar-Zusage des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) für eine Pilotstudie über SMA-Neugeborenen-Screening www.nbstrn.org/supported-projects/spinal-muscular-atrophy.

Tom Crawford unterstrich nochmals, dass klinische Therapiestudien zum Schutz der teilnehmenden Patienten sehr sorgfältig vorbereitet und durchdacht werden müssen. Ergebnisse der klinischen Studien müssen nicht nur messbar sondern vor allem auch klinisch relevant sein. Alle beteiligten Ärzte und Wissenschaftler müssen sowohl das Wohl und Leid ihrer eigenen Patienten als auch der zukünftigen Patienten vor Augen haben und dürfen in diesem Sinne Vereinbarung wie z.B. Ein- und Ausschlusskriterien für klinischen Studien nicht aus Mitleid für eine/n aktuelle/n Patientin/en umgehen.

im September 2014

Dr. med. Raoul Heller, PhD und Eva Janzen, B. Sci.

Humangenetisches Institut

Universität zu Köln