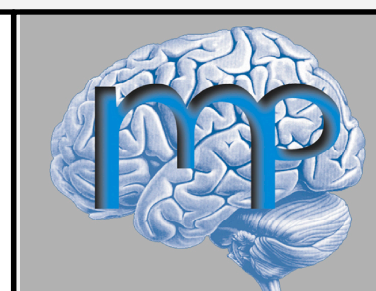
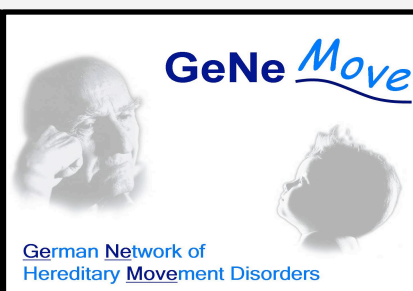


Translationsforschung - Translationale Medizin

Jörg B. Schulz

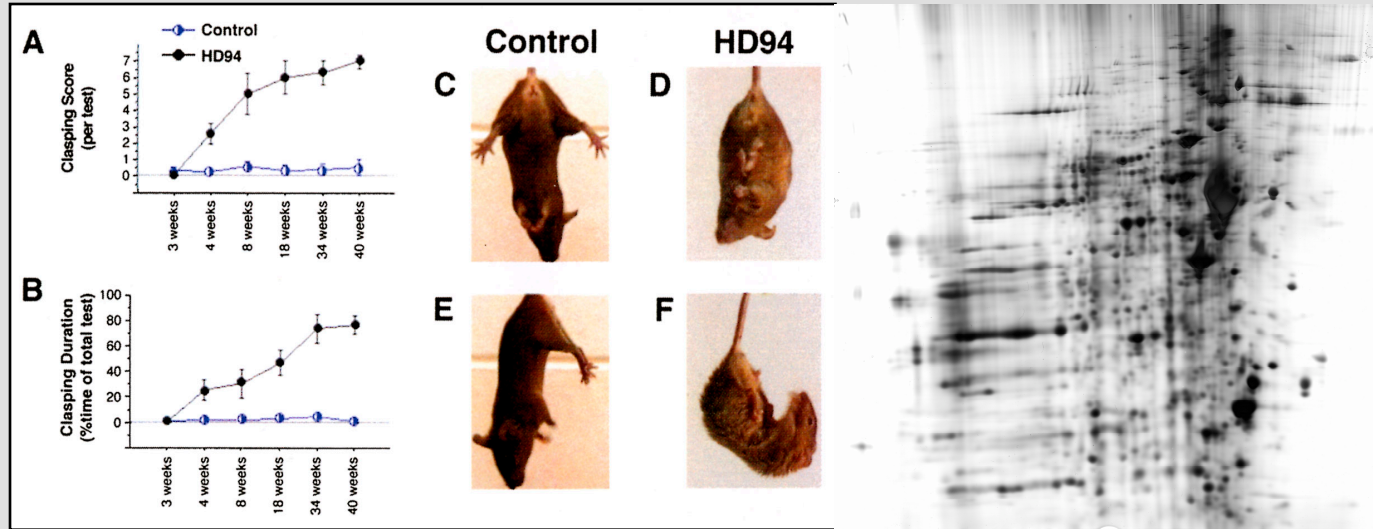
*Abteilung für Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung
DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns
und Zentrum für Neurologische Medizin*

***Deutsches Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove)
Kompetenznetz Degenerative Demenzen
Universität Göttingen***

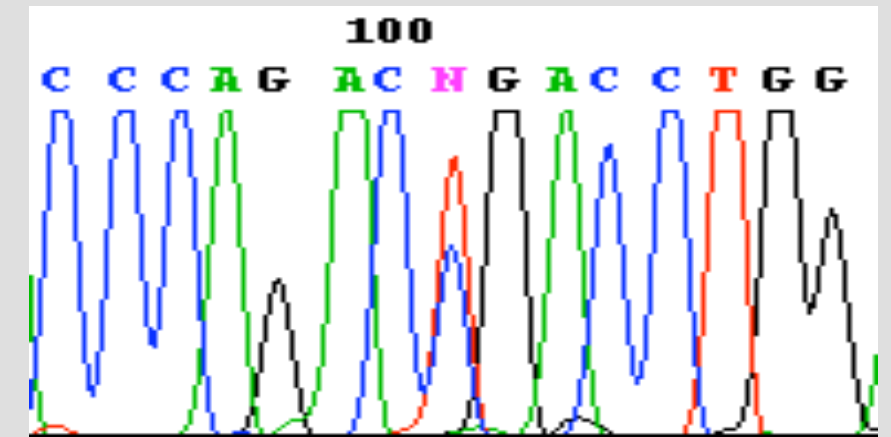


- Kenntnisse der Grundlagenforschung sollen in die praktische Anwendung übertragen werden
 - Methoden und Techniken
 - Diagnostik
 - Therapie
- *from bench to bedside*
- *from bench to bedside and back again*

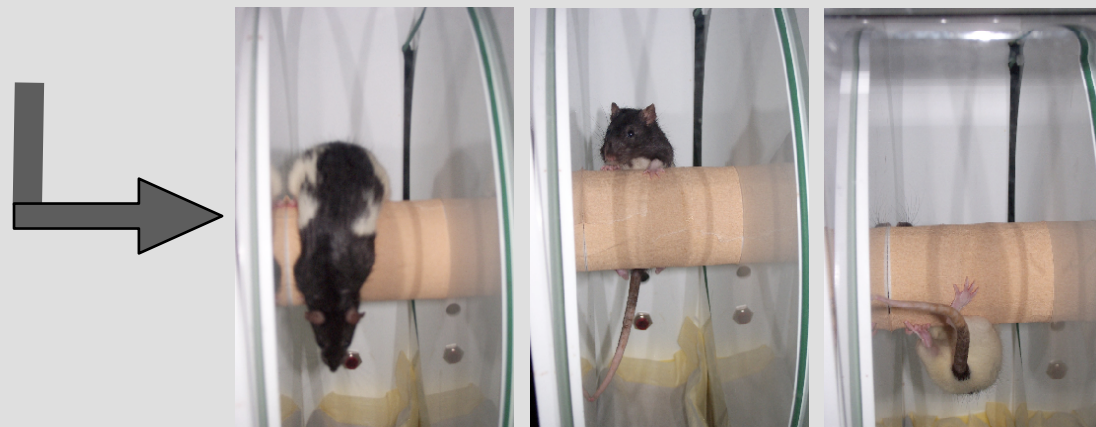
Von molekularen Analysen zur Therapie



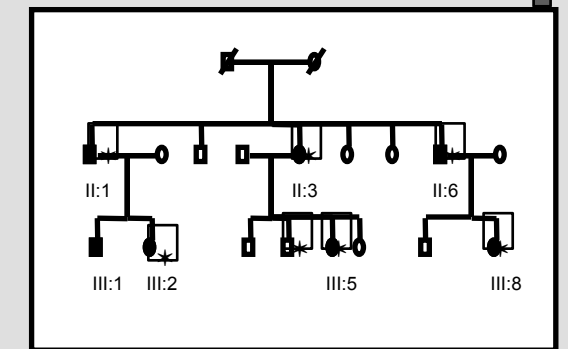
Funktionelle Analyse



Genotypisierung

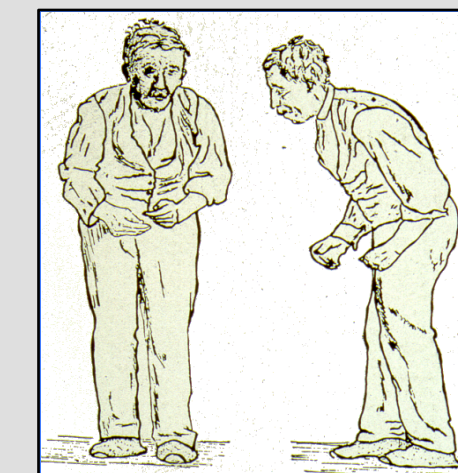
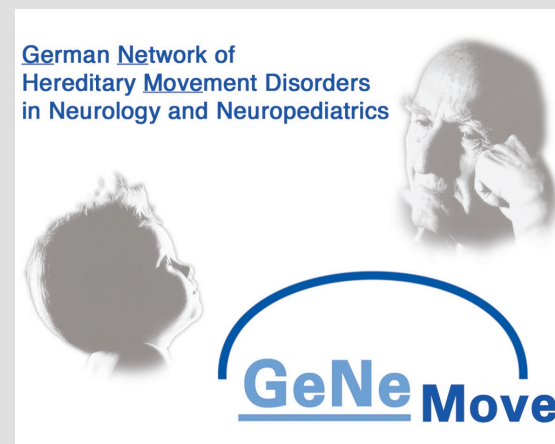


Experimentelle Therapie

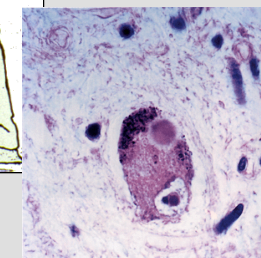


Familienanalyse

Klinische Studien



Phänotyp



Genetik der Parkinsonsyndrome



Lokus	Chromosomale Lokalisation	Gen Produkt	Vererbungs-Modus	Lewy Körper Pathologie	Spezielle klinische Symptome
PARK 1, 4	4q21-23	α -Synuklein	AD	Ja	Demenz, häufig DLB Charakteristika
PARK 2	6q25.2-27	Parkin	AR	Nein	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung nach Schlaf, Fuß-Dystonien
PARK 3	2p13	?	AD, IP	Ja	Demenz
PARK 5	4p14	UCH-L1	AD	Unbekannt	nicht beschrieben
PARK 6	1q35-36	Pink-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Tremor dominant
PARK 7	1q36	DJ-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
PARK 8	12cen	LRRK2/ Dardarin	AD	Ja, aber auch Tau-Pathologie	Tremor dominant, später Beginn, gutes Ansprechen auf L-Dopa
PARK 9	1p36	ATPase (13A2)	AR	Unbekannt	atypisch, sehr früher Beginn, Demenz, Pyramidenbahnläsion
PARK 10	1p32	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 11	2q36-q37	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 13	2p12	HtrA2/Omi	?	Suszeptibilität	klassisch

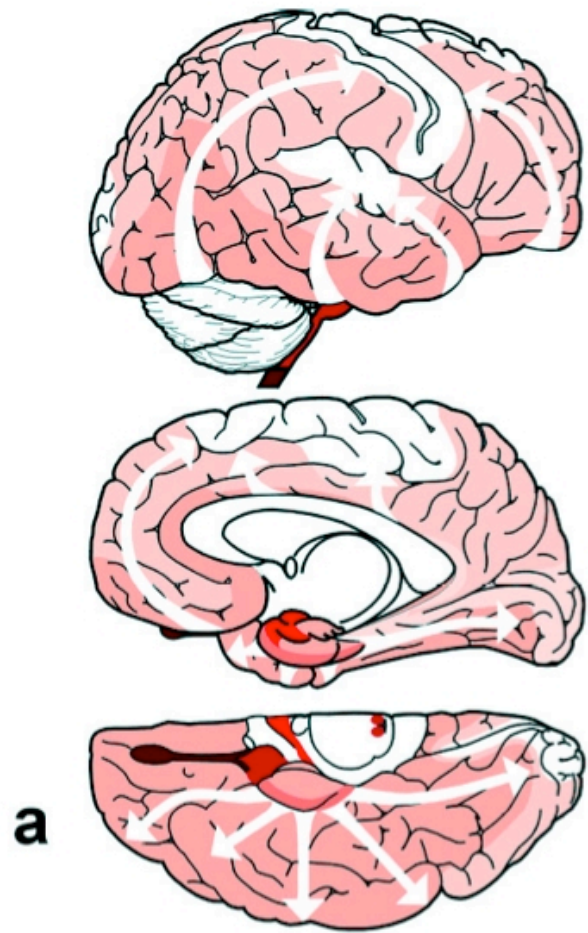
Genetik der Parkinsonsyndrome



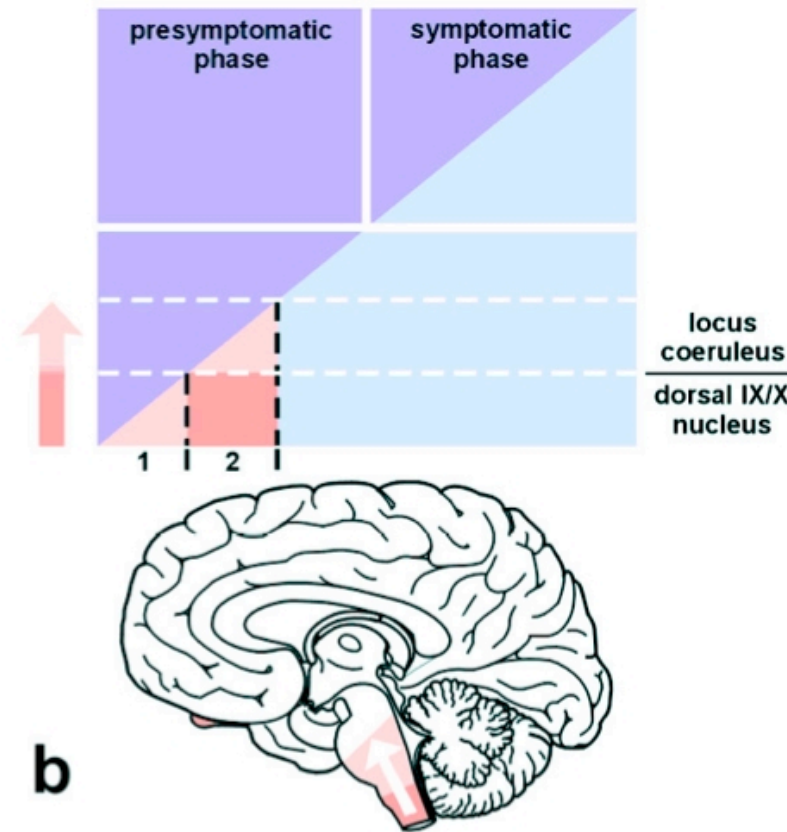
Lokus	Chromosomale Lokalisation	Gen Produkt	Vererbungs-Modus	Lewy Körper Pathologie	Spezielle klinische Symptome
PARK 1, 4	4q21-23	α -Synuklein	AD	Ja	Demenz, häufig DLB Charakteristika
PARK 2	6q25.2-27	Parkin	AR	Nein	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung nach Schlaf, Fuß-Dystonien
PARK 3	2p13	?	AD, IP	Ja	Demenz
PARK 5	4p14	UCH-L1	AD	Unbekannt	nicht beschrieben
PARK 6	1q35-36	Pink-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Tremor dominant
PARK 7	1q36	DJ-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
PARK 8	12cen	LRRK2/ Dardarin	AD	Ja, aber auch Tau-Pathologie	Tremor dominant, später Beginn, gutes Ansprechen auf L-Dopa
PARK 9	1p36	ATPase (13A2)	AR	Unbekannt	atypisch, sehr früher Beginn, Demenz, Pyramidenbahnläsion
PARK 10	1p32	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 11	2q36-q37	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 13	2p12	HtrA2/Omi	?	Suszeptibilität	klassisch

Phasen der intraneuronalen α -Synuklein Einschlüsse

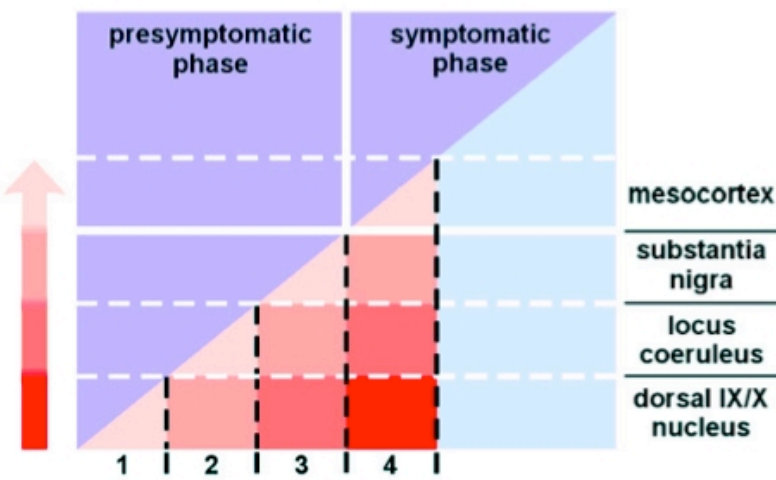
Braak et al.,
 J. Neurol. 2002; 249: III/1-III/5
 Neurobiol. Aging 2003; 24: 197-211



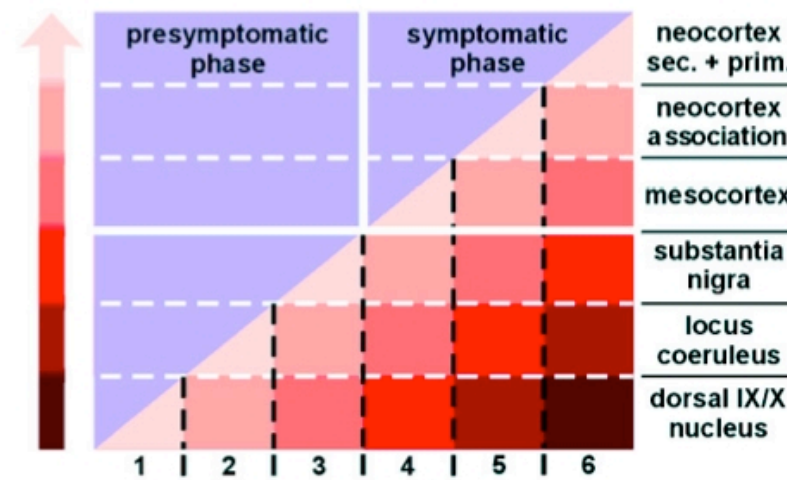
a



b

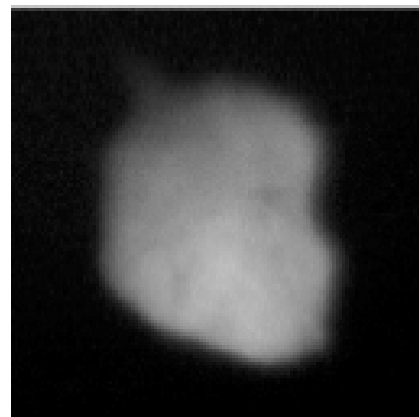
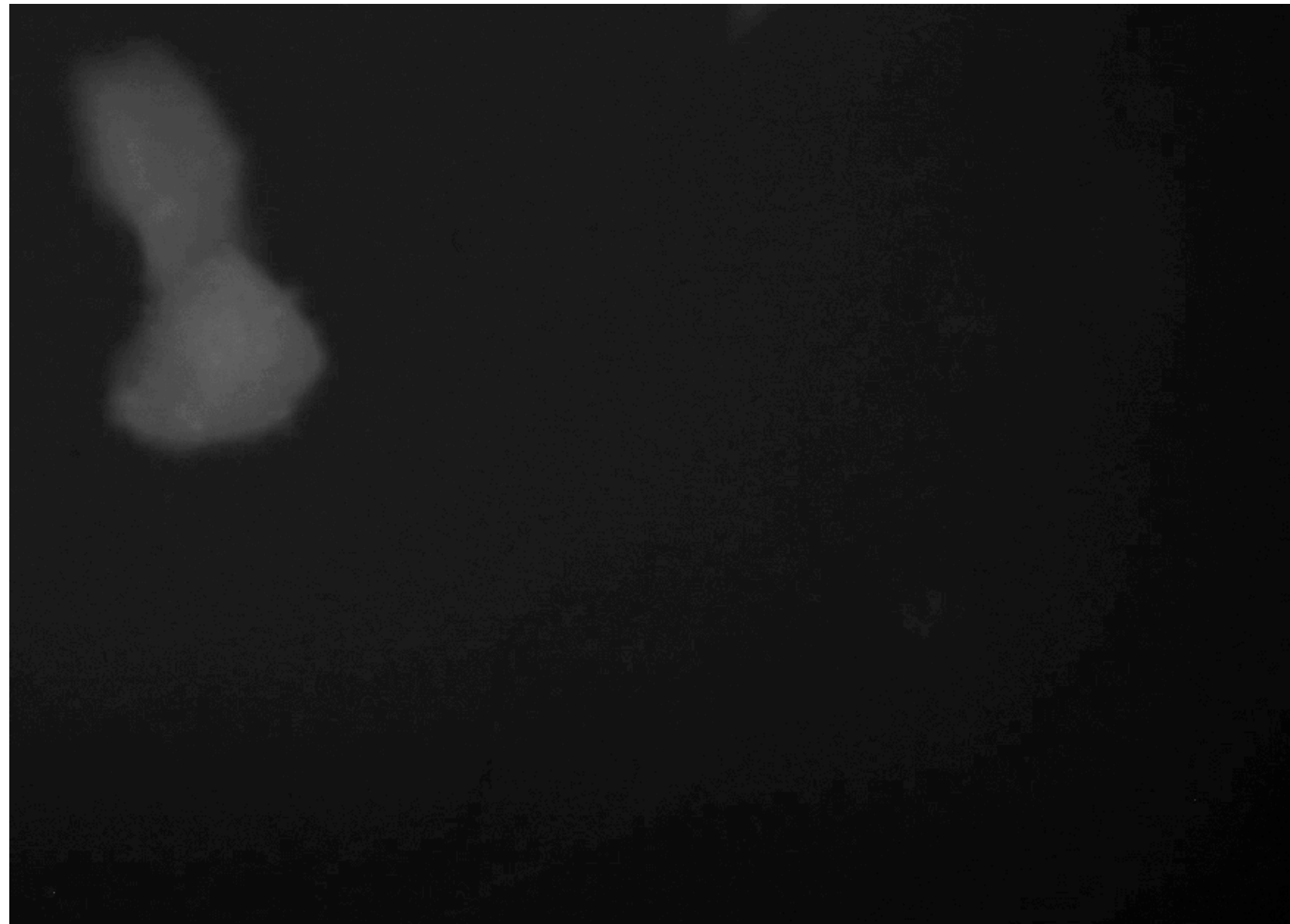


c

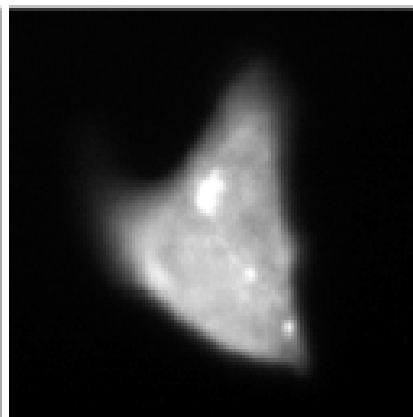


d

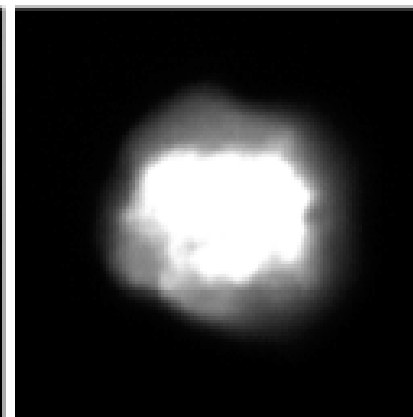
Time lapse imaging



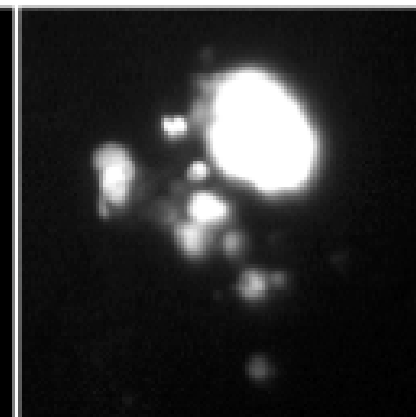
33h
Homogen



35h
Aggregate



42h
Präapoptose

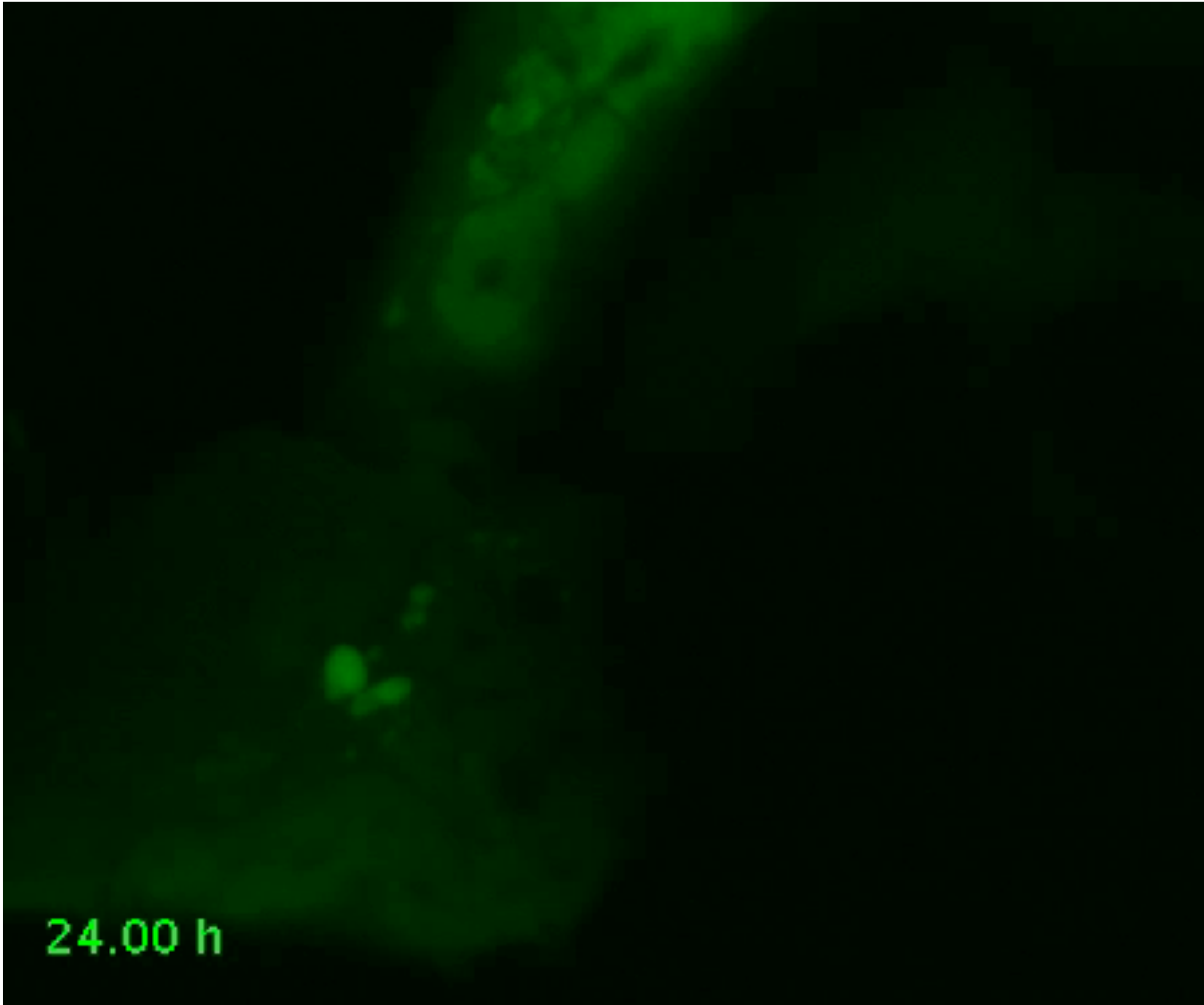
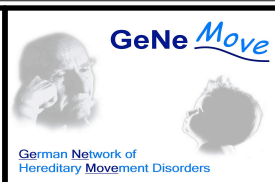


46h
Apoptose

Schicksal von Aggregaten

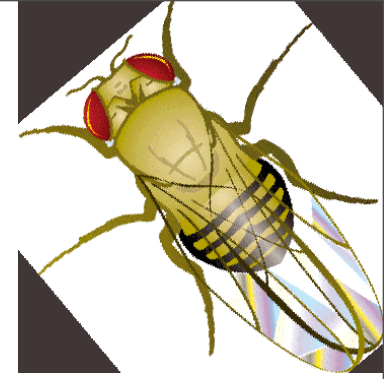


Kompetenznetz
Degenerative Demenzen

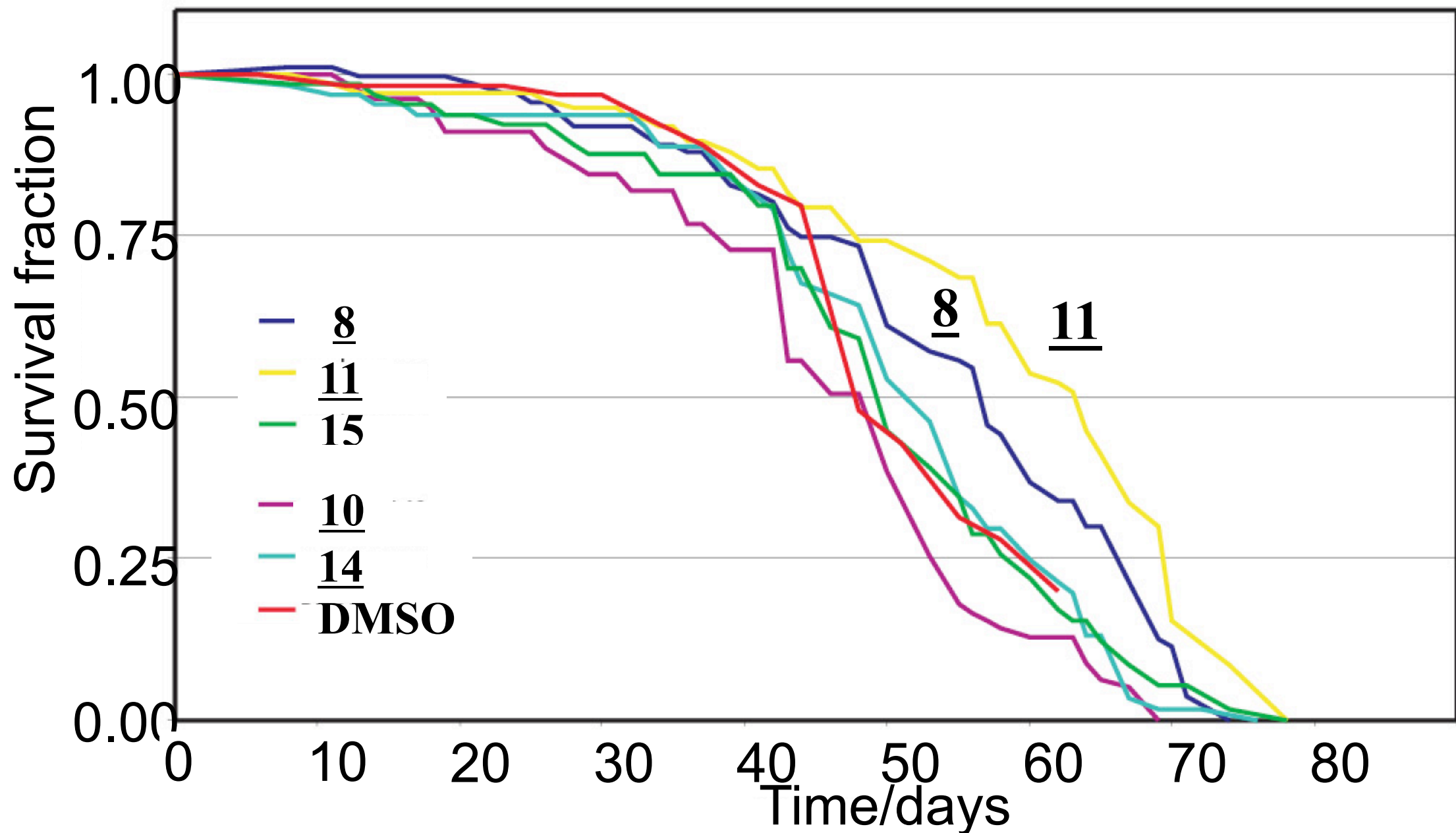


24.00 h

Aggregation, Toxizität und Therapie



Überleben von A53T α -Synuclein Fliegen

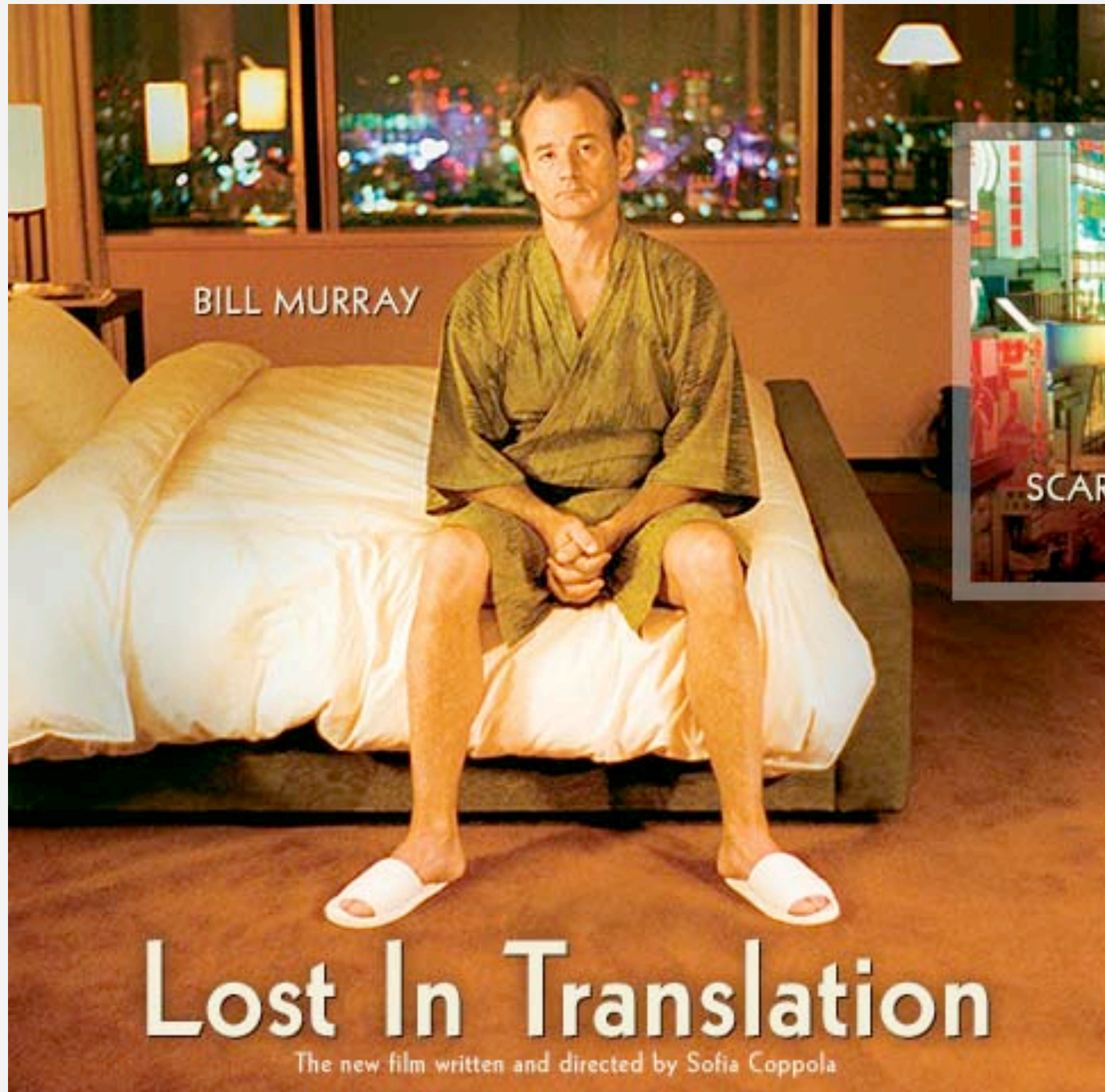


Wo bleibt der Erfolg

cmpb



DFG



Definition Neuroprotektion

- **Patienten/Angehörige:** Verbesserung der Alltagsfunktionen und der Lebensqualität
- **Allgemeinärzte:** Verbesserung der Alltagskompetenz
- **Neurologen:** Verlangsamung der Erkrankungsprogression
- **Neurowissenschaftler:** Verhinderung der Neurodegeneration
- **Zulassungsbehörden:** Verlangsamung der Erkrankungsprogression gemessen mit funktionellen Skalen und Biomarkern

Klinische Studien - Phase I

- In der Regel wird diese an einer kleinen Gruppe (20-80) gesunder Freiwilliger oder an Patienten durchgeführt. In dieser Studie wird die Sicherheit, Tolerabilität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Therapie untersucht. Phase I Studien umfassen Dosisfindung; dabei wird jedoch meist nur ein Bruchteil der Dosierung verwendet, die in Tierversuchen zu Schäden führt.

Klinische Studien - Phase II

- Phase II Studien werden an einer größeren Gruppe (20-300) von Patienten oder Volontären durchgeführt. Sie sind so konzipiert, dass sie erste Hinweise auf die Effekte einer Therapie geben. Ferner werden weitere Sicherheitsdaten gewonnen. Für die Entwicklung von Medikamenten ist diese Studienphase häufig durch den Nachweis eines geringen Wirknachweises oder eines toxischen Effekts limitierend.
- Phase II Studien werden manchmal in Phase IIA und Phase IIB Studien unterschieden. In Phase IIA Studien werden spezifisch Dosierungsaspekte und in Phase IIB Studien Effektivität von Therapien untersucht.

Klinische Studien - Phase III

- Bei Phase III Studien handelt es sich um randomisierte, meist Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studien an einer großen Patientenpopulation (300 - 3.000 oder mehr Patienten). Sie zielen auf eine definitive Aussage über die Effektivität einer neuen Therapie im Vergleich mit derzeit gültigen „Gold-Standards“.
- In der Planung und Durchführung sind die Phase III sind die teuersten und aufwendigsten Studien, besonders wenn es sich um chronische Erkrankungen handelt (Zeitfaktor)

Beispiele

- Parkinson Krankheit
 - Therapie mit Tiefer Hirnstimulation
 - Therapie mit Wachstumsfaktoren
 - Therapie mit Stammzellen
- Alzheimer Krankheit
 - Krankheitsmodifizierende Therapien mit Statinen, Immunisierung, Sekretase-Inhibitoren, Kupfer-Chelatoren
- Friedreich Ataxie

Tiefe Hirnstimulation

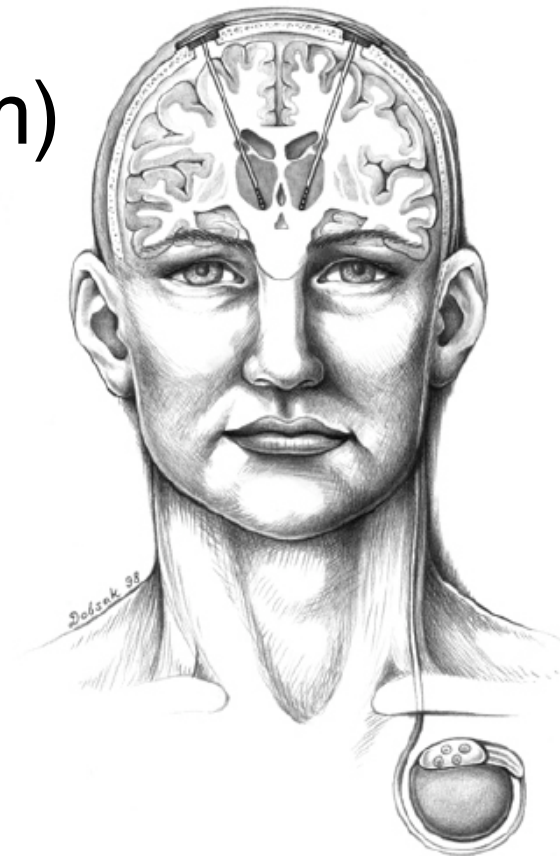
- Elektrodenimplantation

Dauerelektrode:

- 4 Elektrodenkontakte (insgesamt 7.5 mm)
- Durchmesser: 1 mm
- Patient ist wach, arbeitet mit

Stimulator:

- OP in Vollnarkose
- programmierbar

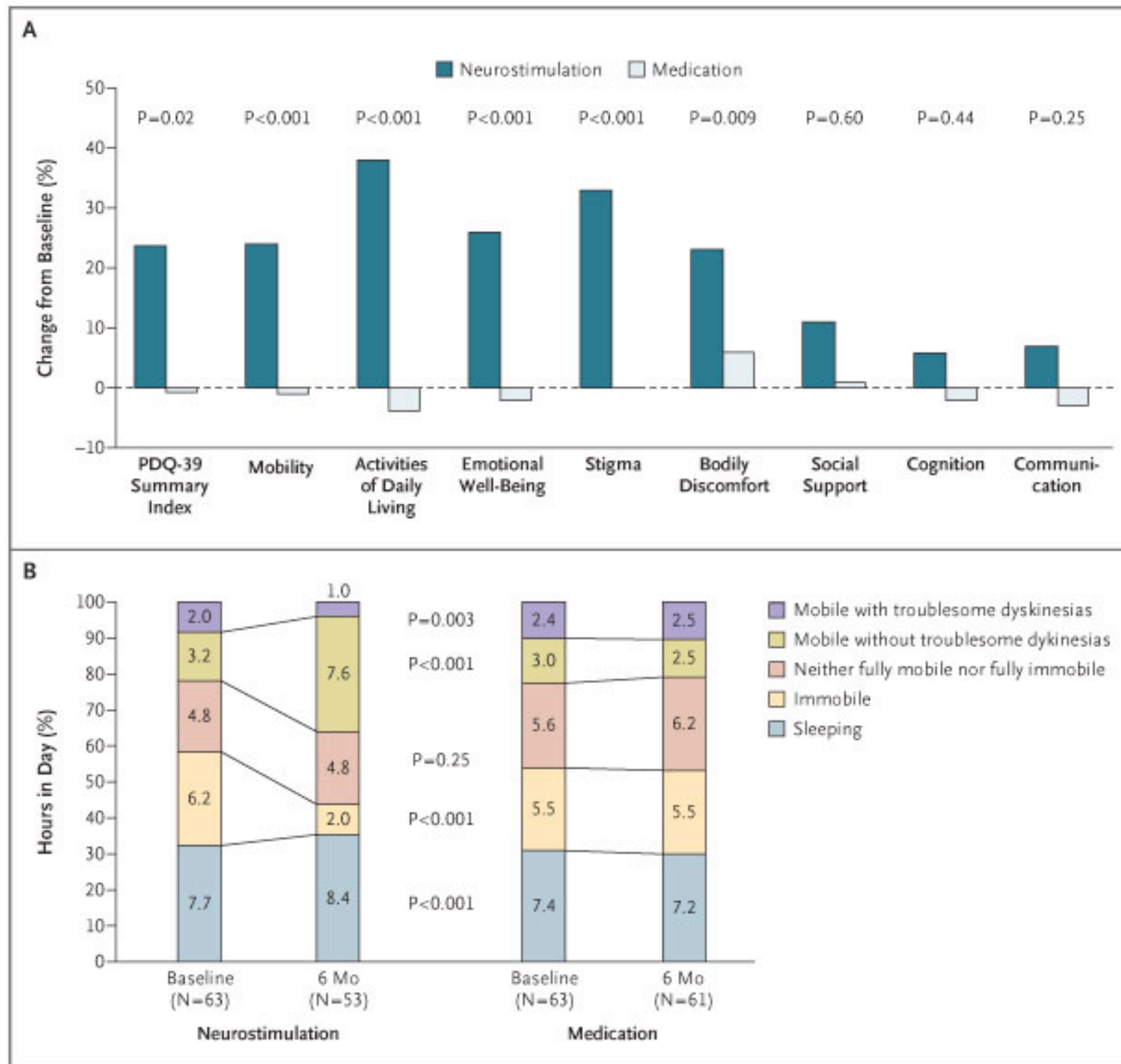


Videobeispiele (I)

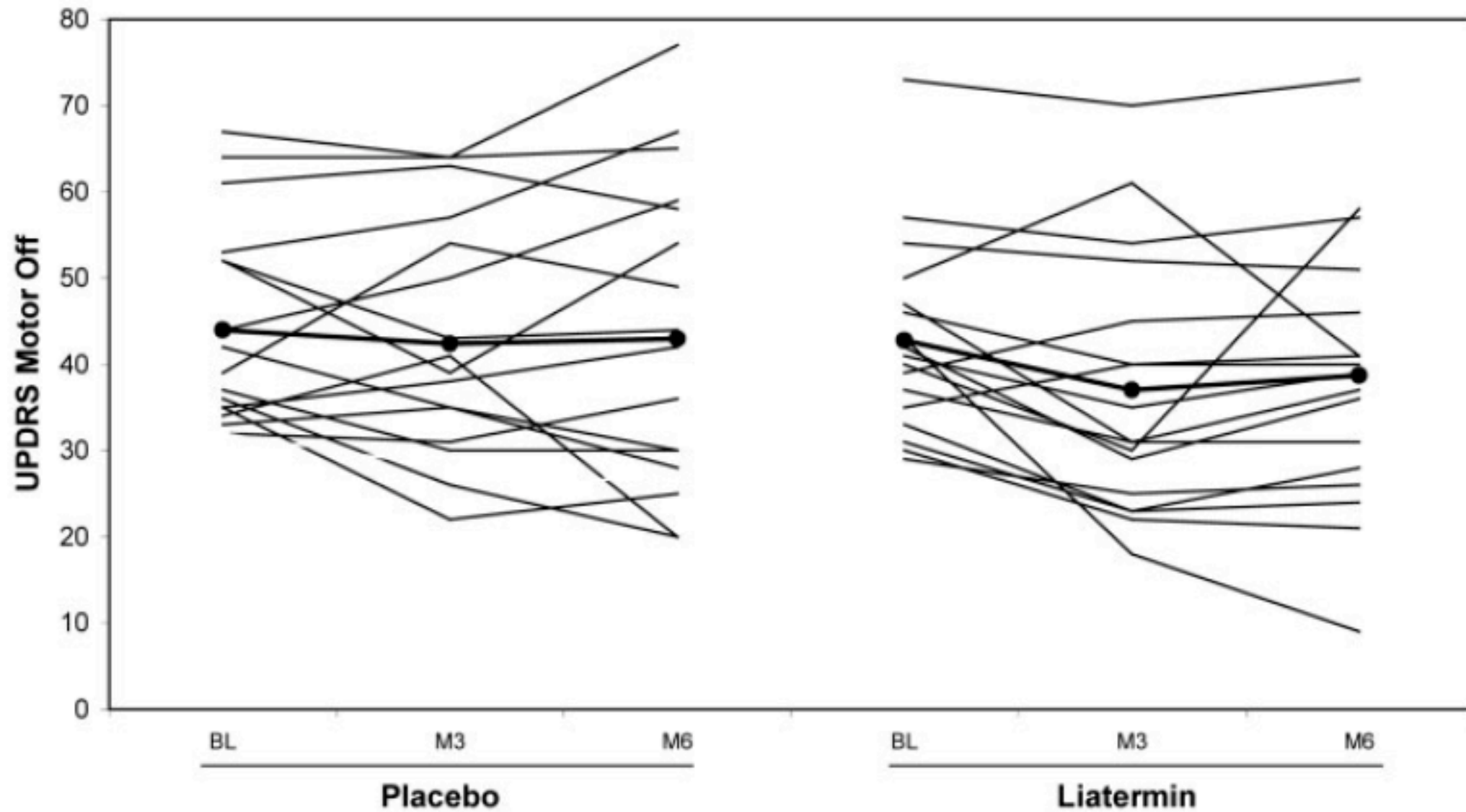


Park8 (LRRK2) positiver Patient

Effekte der Tiefen Hirnstimulation



Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line–derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease (Ann. Neurol. 2006, 59: 459-466)

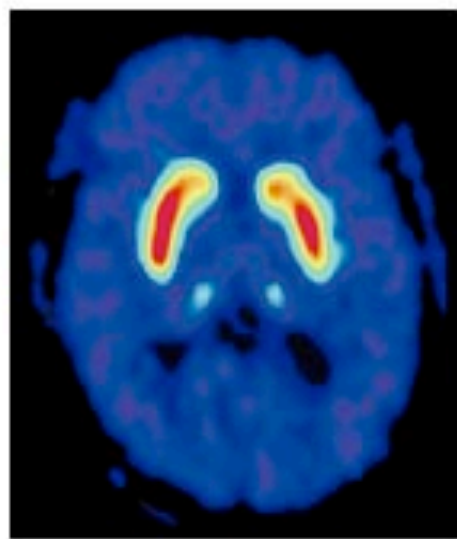


n = 34, Beobachtungszeitraum 6 Monate
 18F-Dopa-PET positiv

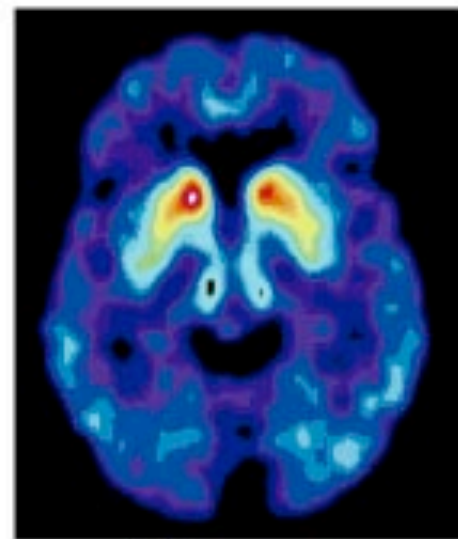
Die Transplantation erhöht biochemische dopaminerge Marker (^{18}F Fluorodopa-PET)

Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons

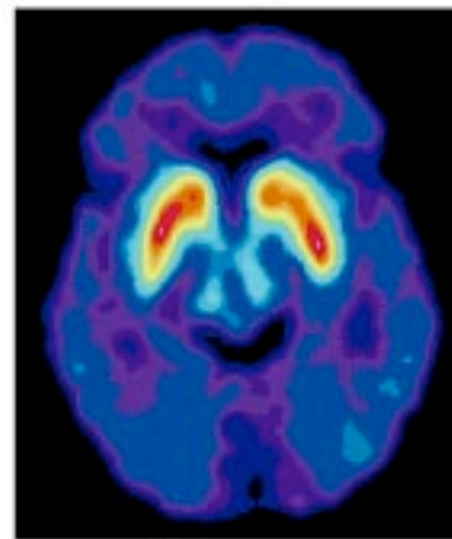
Fluorodopa PET Scans



Normal

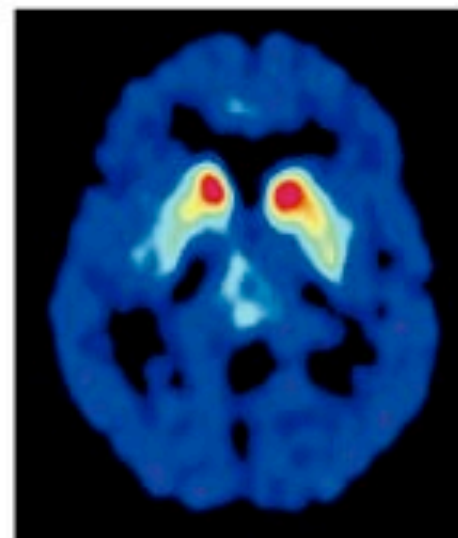


Before surgery

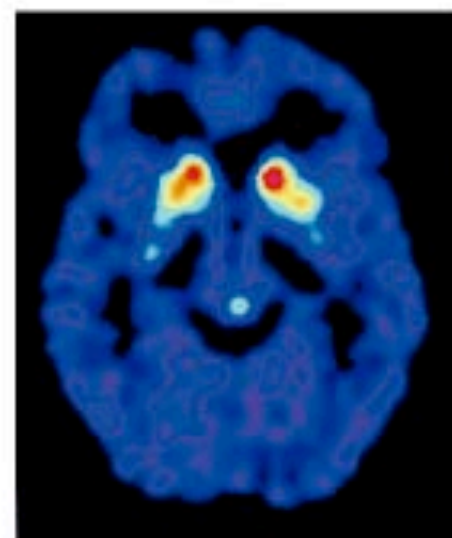


After surgery

Sham Surgery



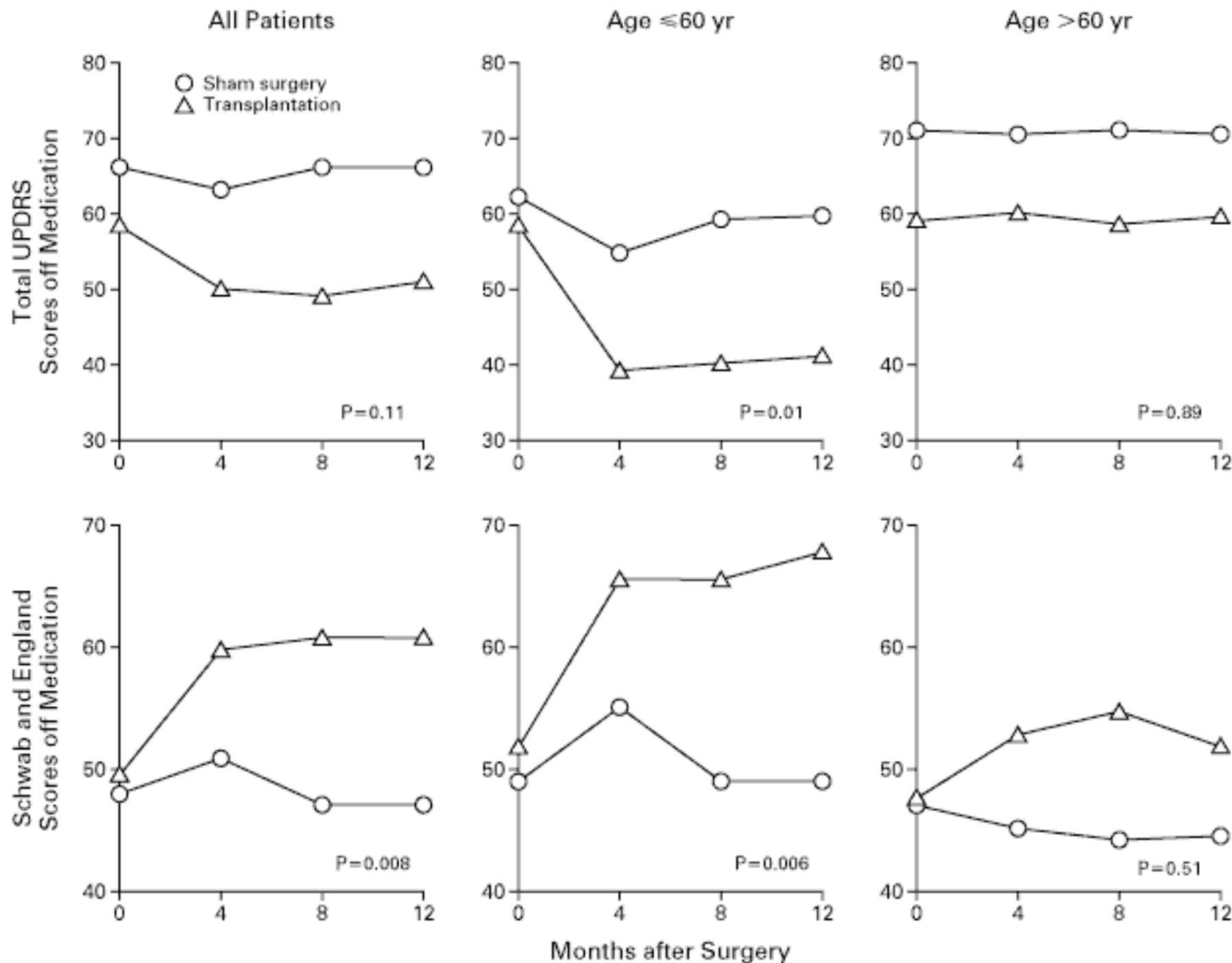
Before surgery



After surgery

Freed et al., NEJM,
2001; 344: 710-719

Transplantation ist nur effektiv bei jungen Patienten (< 60 Jahre)



Statine

- Simvastatin Studie, Phase II
- Atorvastatin Studie, Phase III

Immunisierung

- Aktive Immunisierung, Phase II
- Passive Immunisierung, Phase III

Sekretase-Inhibitoren

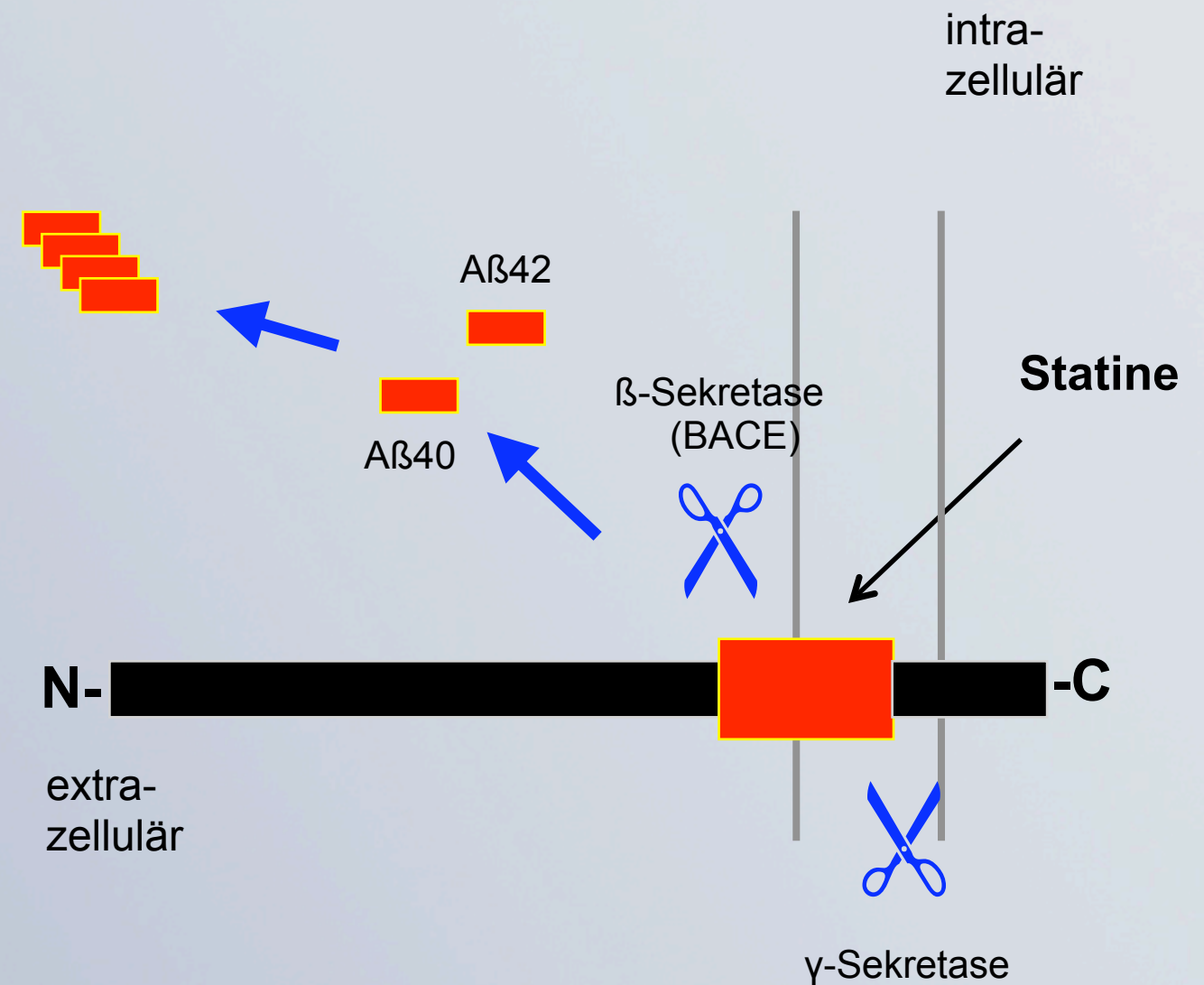
- γ -Sekretase-Inhibitor, Phase III

Kupfer-Supplementierung

- Kupfer-Orotat-Dihydrat

HDAC Inhibitoren

- Phenylbutyrat, Phase II



Statine

- **Simvastatin Studie, Phase II**
- Atorvastatin Studie, Phase III

Immunisierung

- Aktive Immunisierung, Phase II
- Passive Immunisierung, Phase III

Sekretase-Inhibitoren

- γ -Sekretase-Inhibitor, Phase III

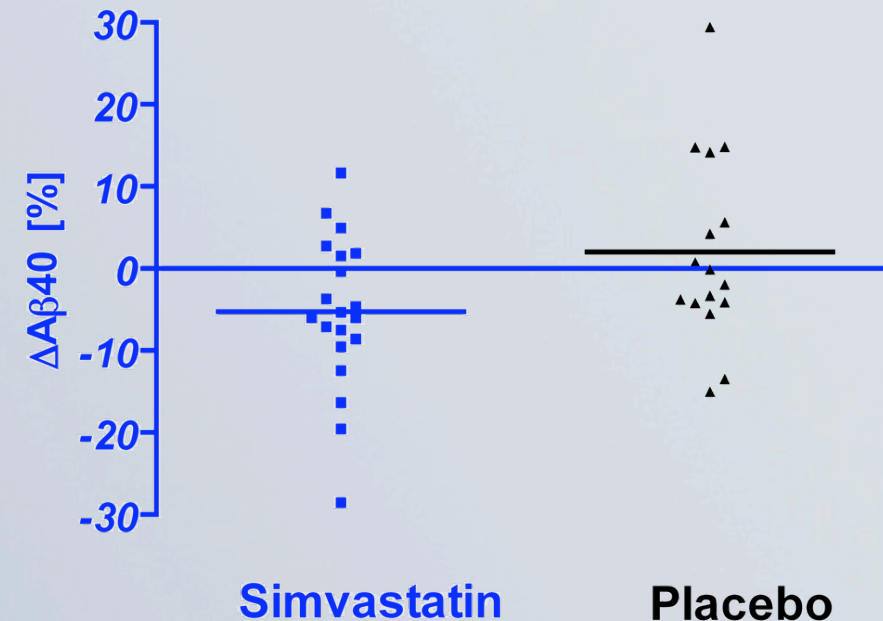
Kupfer-Supplementierung

- Kupfer-Orotat-Dihydrat

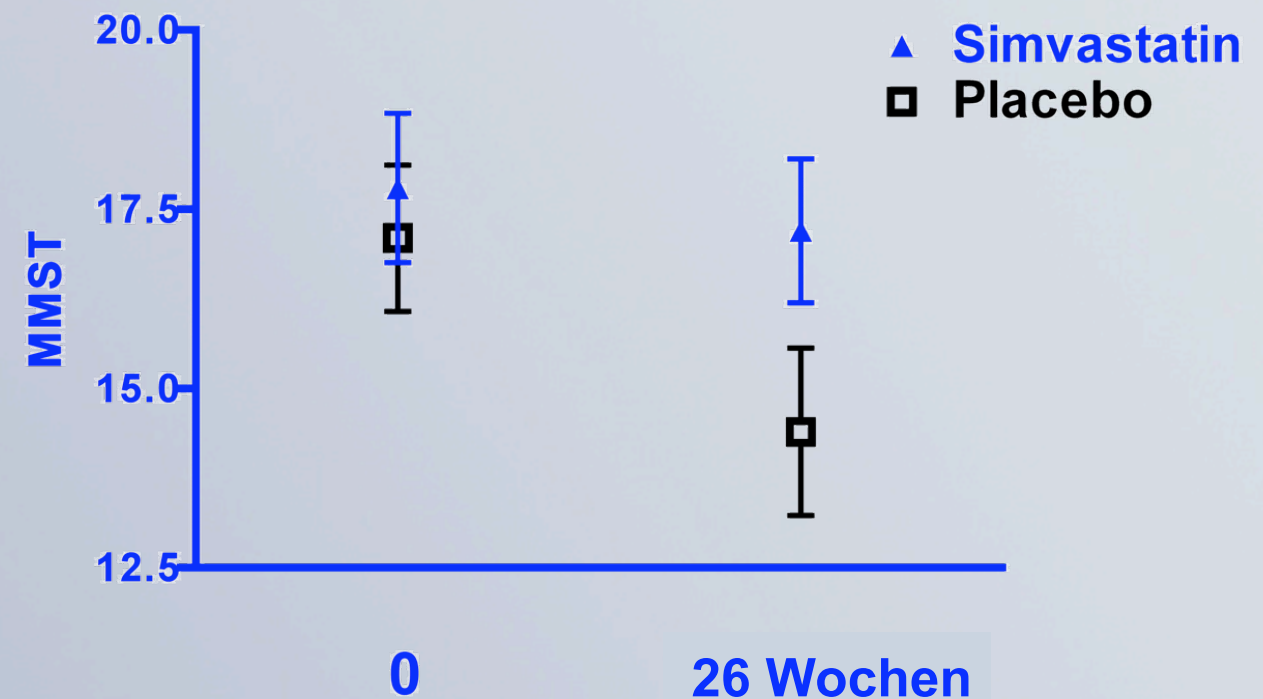
HDAC Inhibitoren

- Phenylbutyrat, Phase II

A β im Liquor



Kognition



Simons et al., **Ann Neurol** 2002

Statine

- Simvastatin Studie, Phase II
- Atorvastatin Studie, Phase III

Immunisierung

- **Aktive Immunisierung, Phase II**
- Passive Immunisierung, Phase III

Sekretase-Inhibitoren

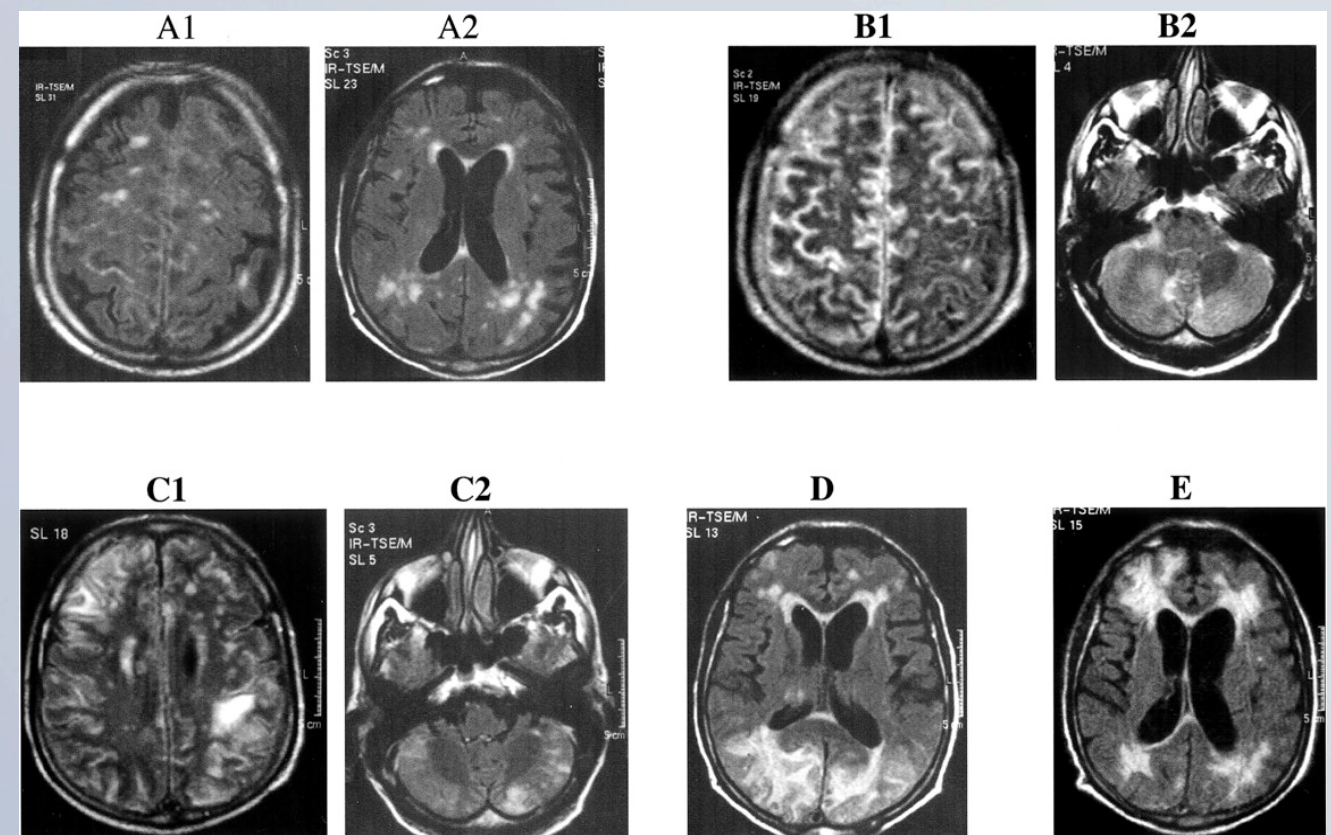
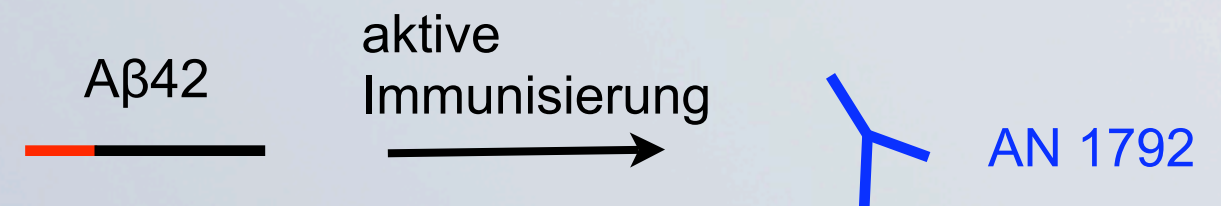
- γ -Sekretase-Inhibitor, Phase III

Kupfer-Supplementierung

- Kupfer-Orotat-Dihydrat

HDAC Inhibitoren

- Phenylbutyrat, Phase II



Neurology 2003, 16: 46-54

Statine

- Simvastatin Studie, Phase II
- Atorvastatin Studie, Phase III

Immunisierung

- **Aktive Immunisierung, Phase II**
- Passive Immunisierung, Phase III

Sekretase-Inhibitoren

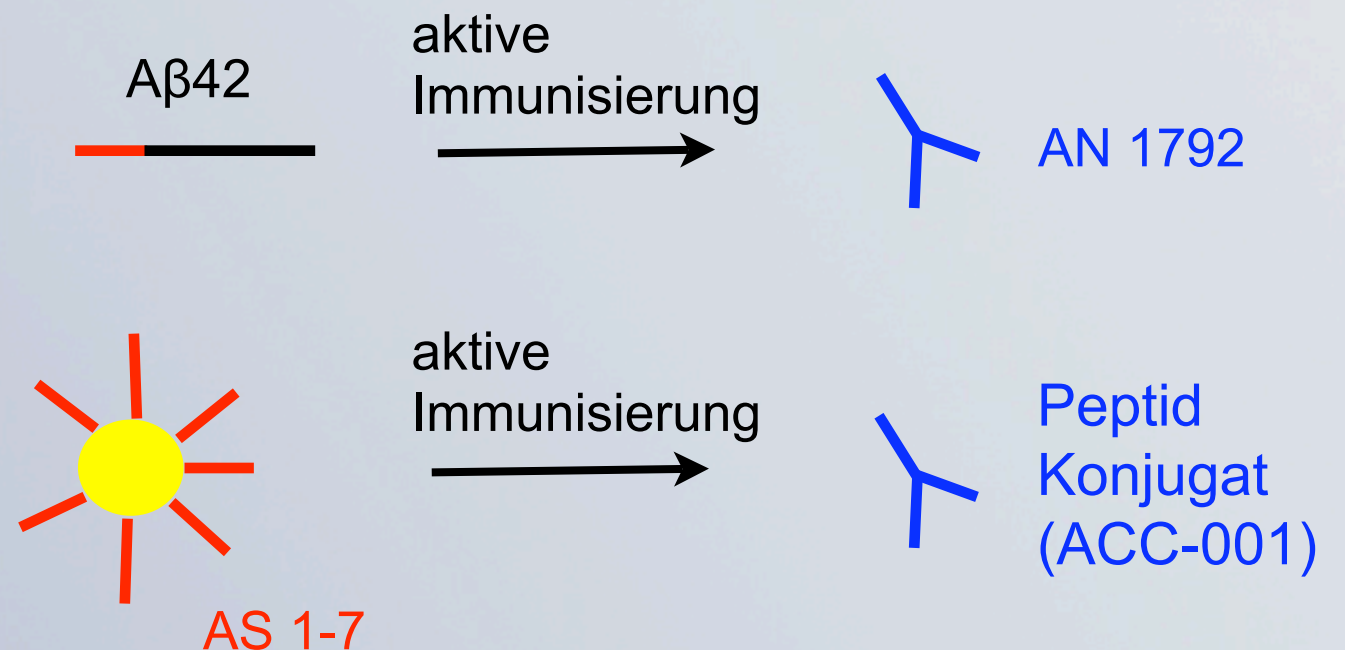
- γ -Sekretase-Inhibitor, Phase III

Kupfer-Supplementierung

- Kupfer-Orotat-Dihydrat

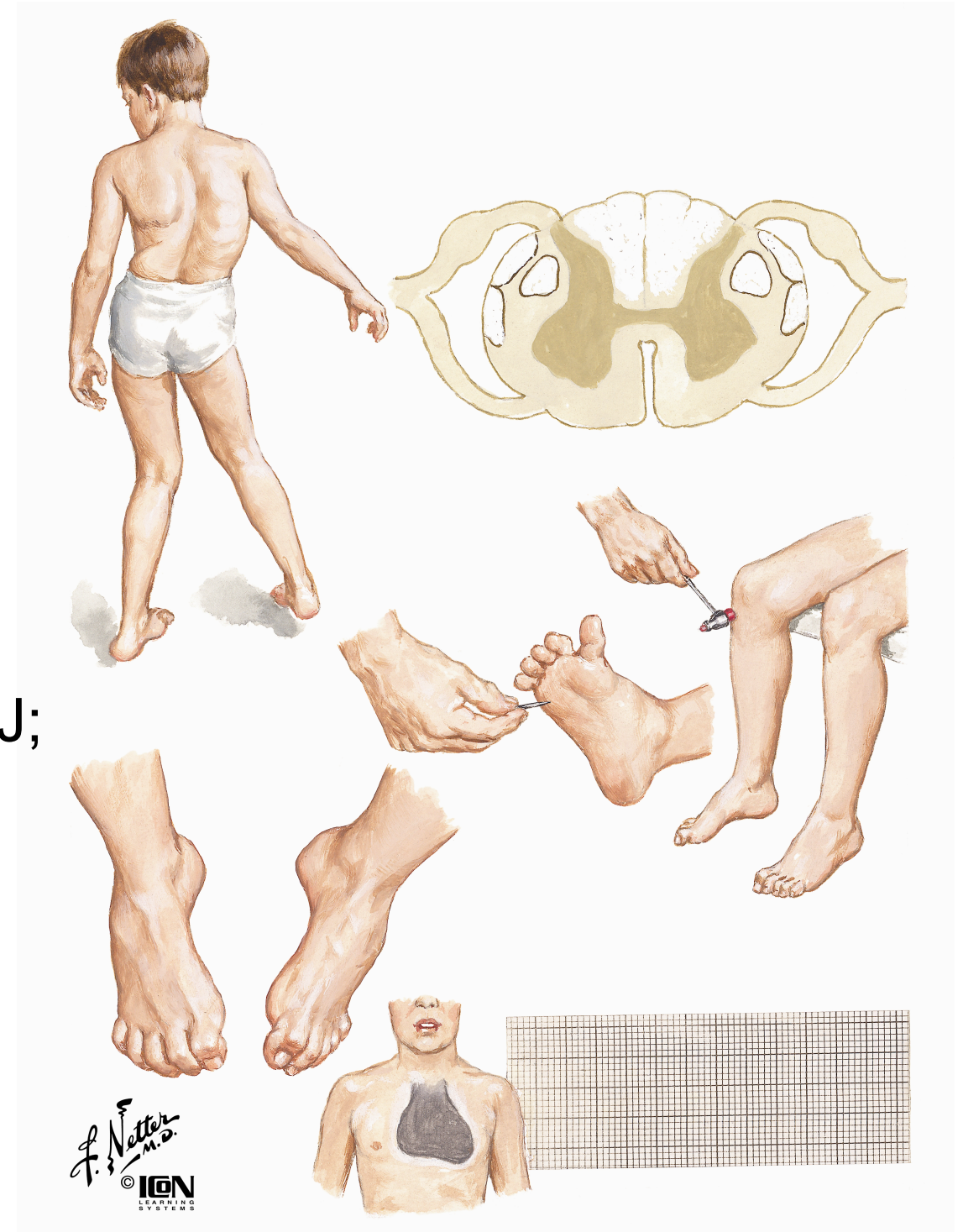
HDAC Inhibitoren

- Phenylbutyrat, Phase II

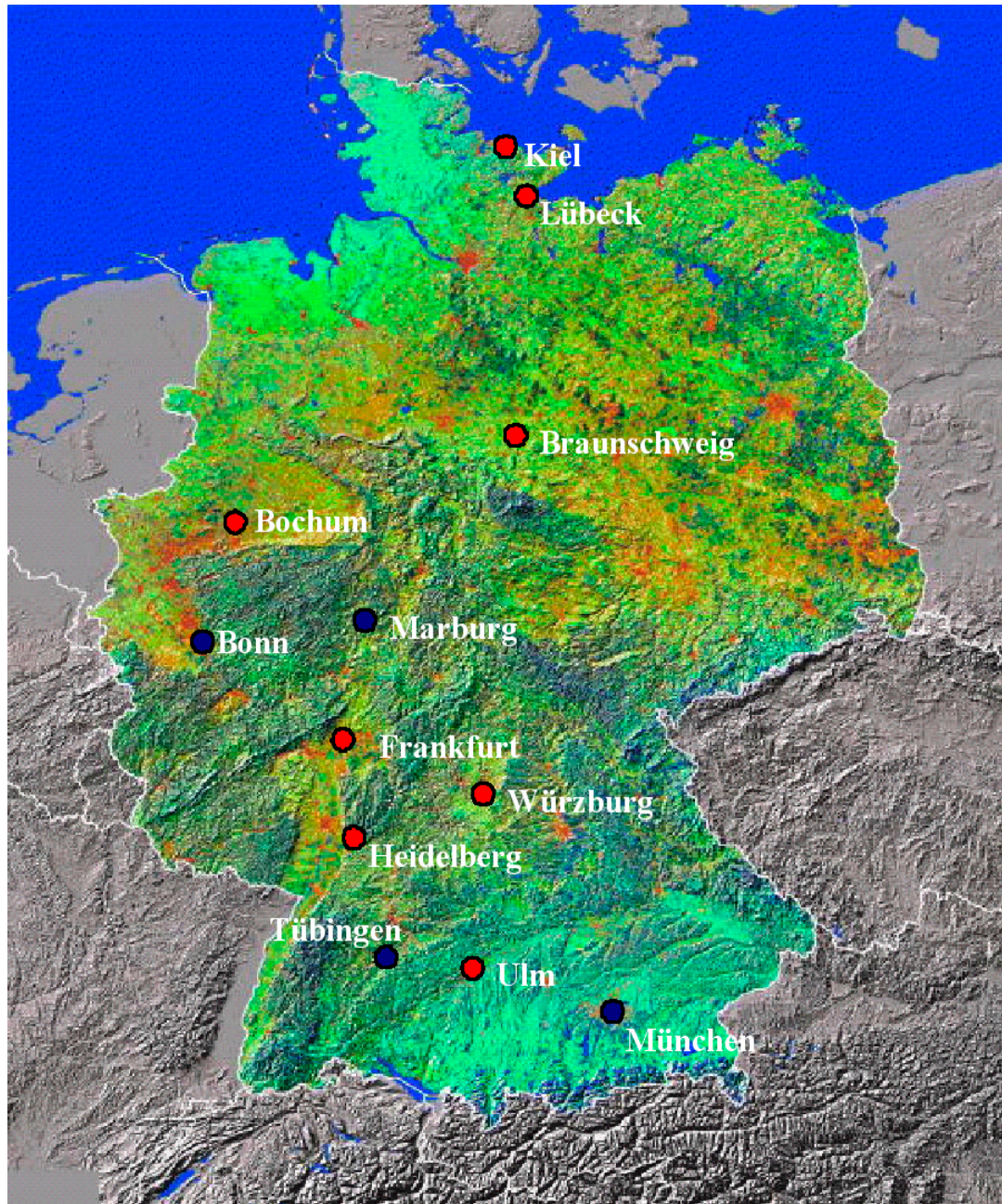


Friedreich's Ataxia (FRDA)

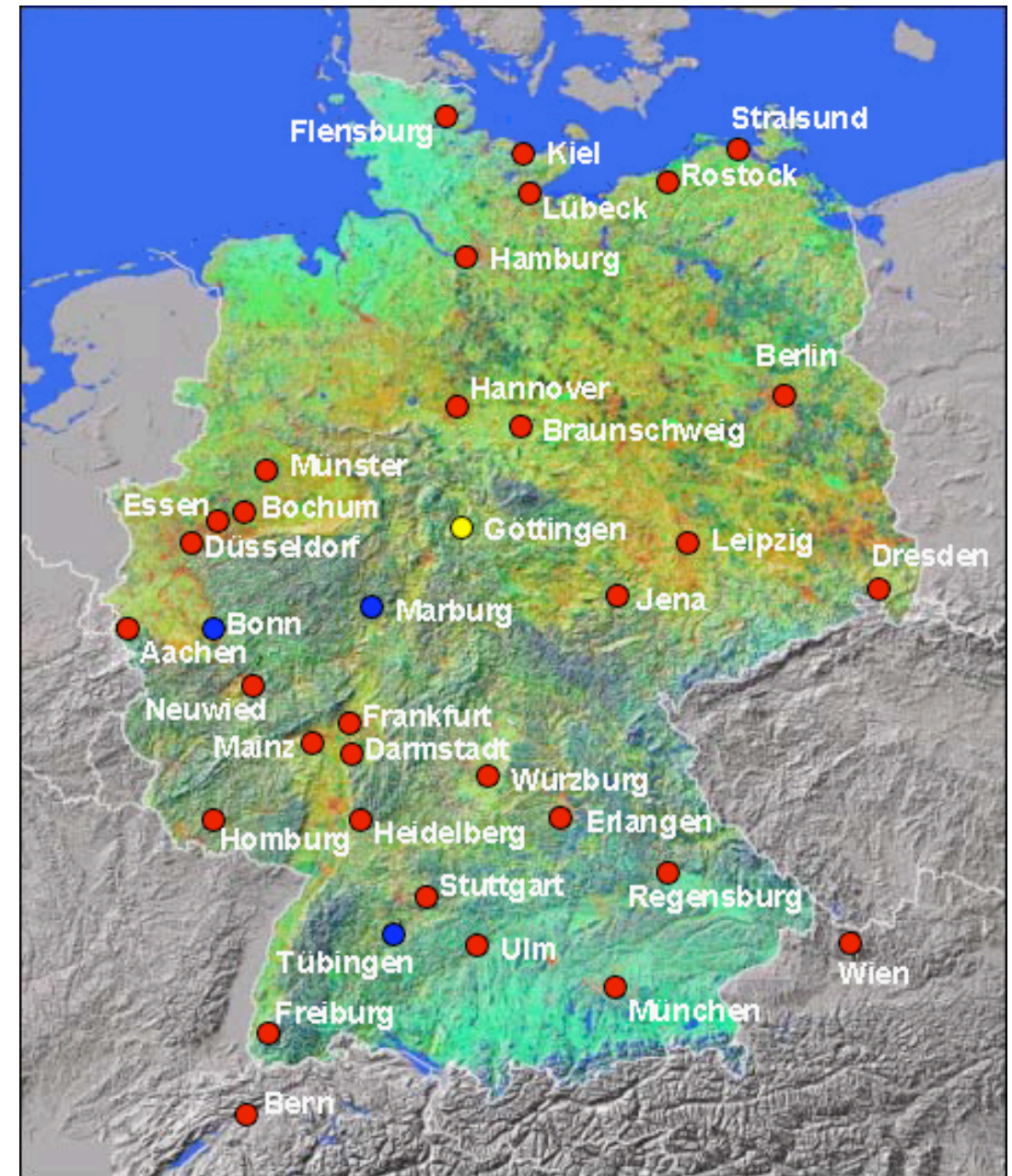
- Seltene aber schwere genetische Erkrankung
 - Degeneration von Nerven- und Muskelgewebe
 - Verlust über die muskuläre Kontrolle
 - Bewegungsstörung
 - Verlust an Muskelmasse
 - Verdickung der Herzmuskulatur (Kardiomyopathie)
- Beginn meist zwischen dem 5. und 15. LJ; mittlere Lebenserwartung 35. - 50. LJ
- Männer und Frauen in gleichen Teilen betroffen, ausschließlich kaukasische Bevölkerung
- Keine zugelassene medikamentöse Behandlung
- chronische Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf



GeNeMove



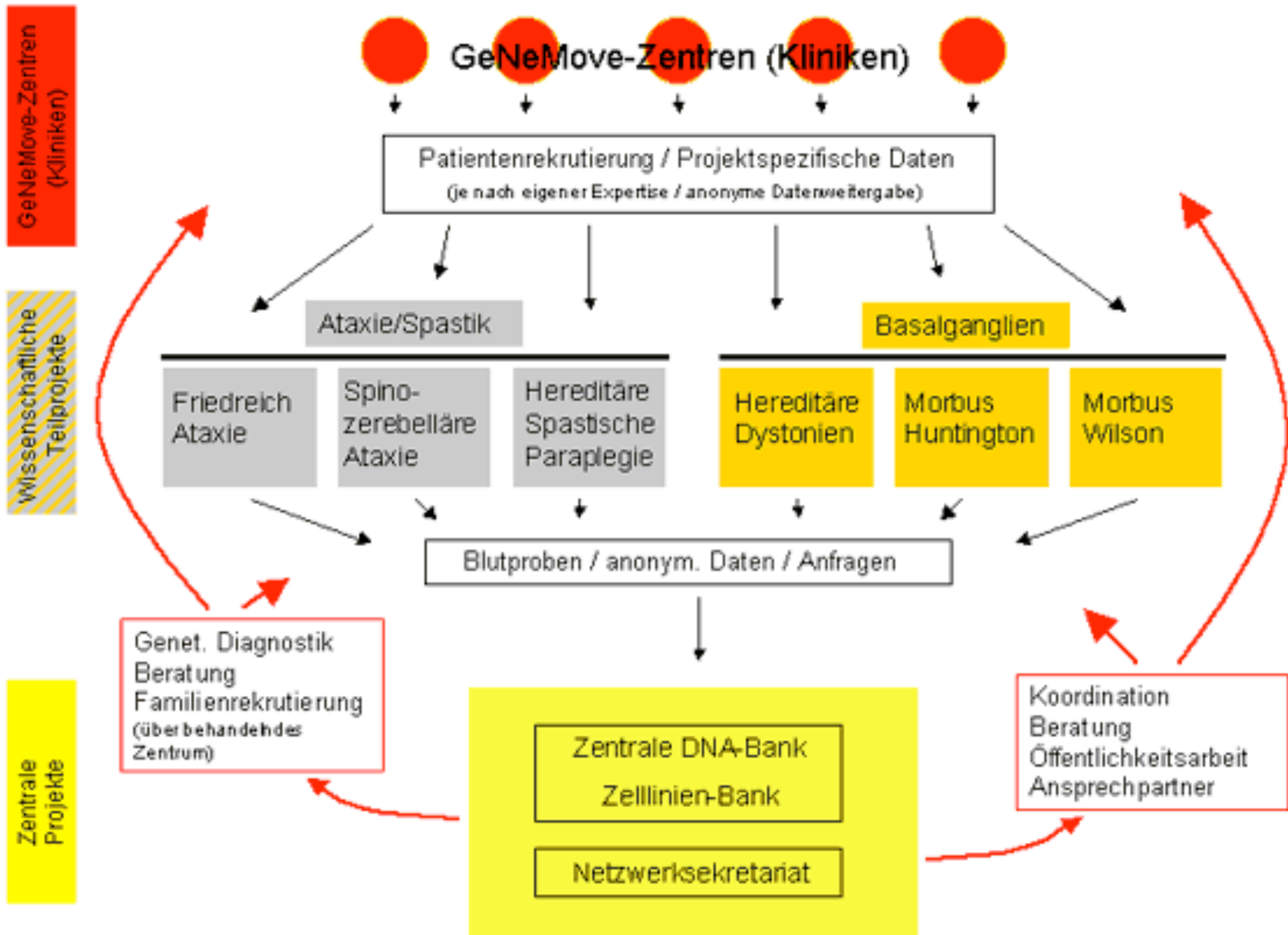
Zentren 2003



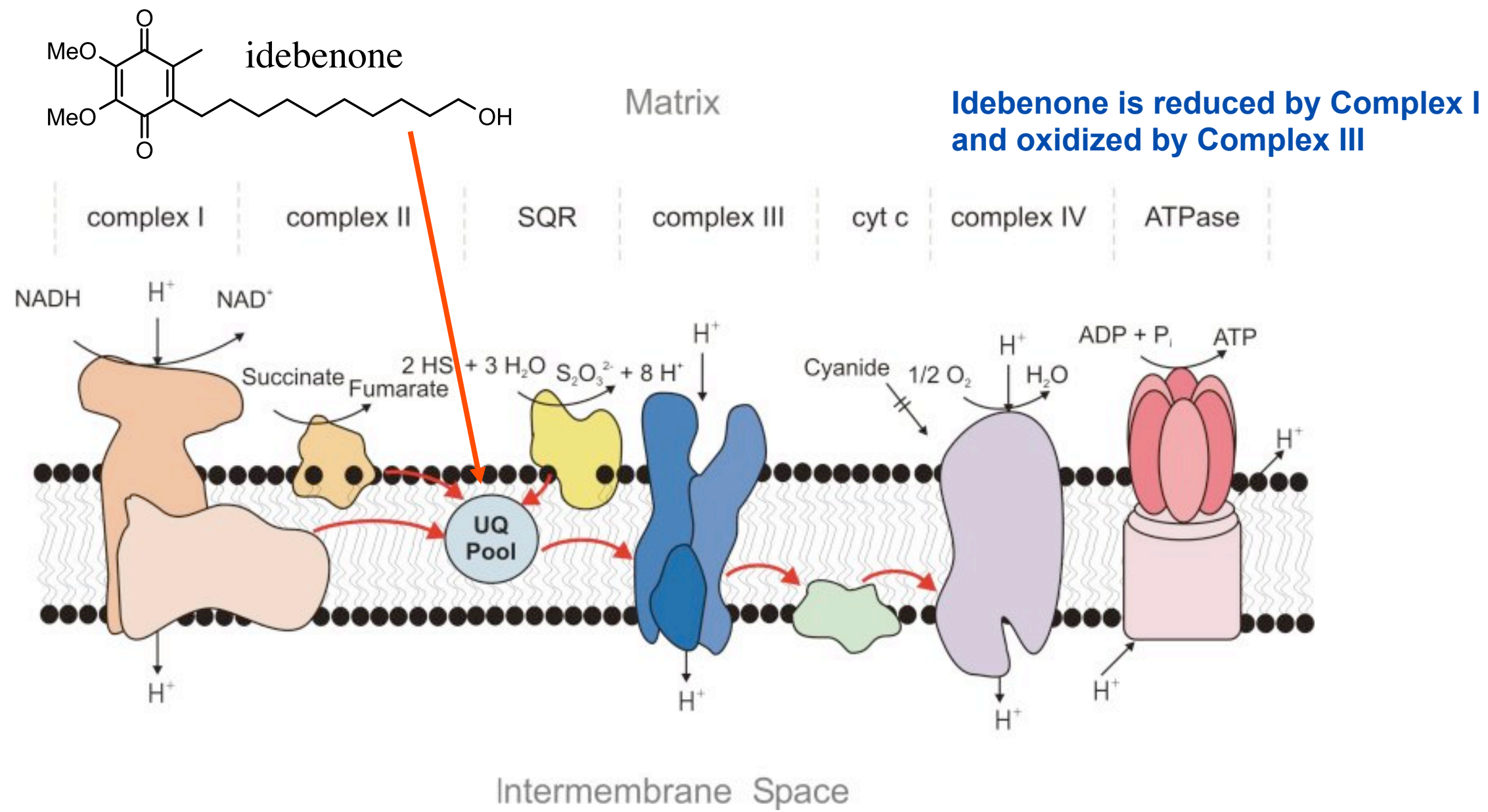
Zentren 2006

Überlappende Symptome und Pathogenesen

	Friedreich Ataxie	SCA-3	HSP	Hereditäre Dystonie	Huntington Krankheit	Wilson Krankheit
Abteilungen						
Neuropädiatrie	+	+	+	+	+	+
Neurologie	+	+	+	+	+	+
Symptome						
Ataxie	+	+				
Spastizität	+	+	+			
Dystonie		+		+	+	+
Chorea					+	+
Pathogenese						
Protein Aggregate		+			+	
Mitochondriale Dysfunktion	+		+			
Erkrankungen mit gestörtem Stoffwechsel von Metallen	+					+



Idebenone – mode of action: electron carrier and antioxidant



Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study

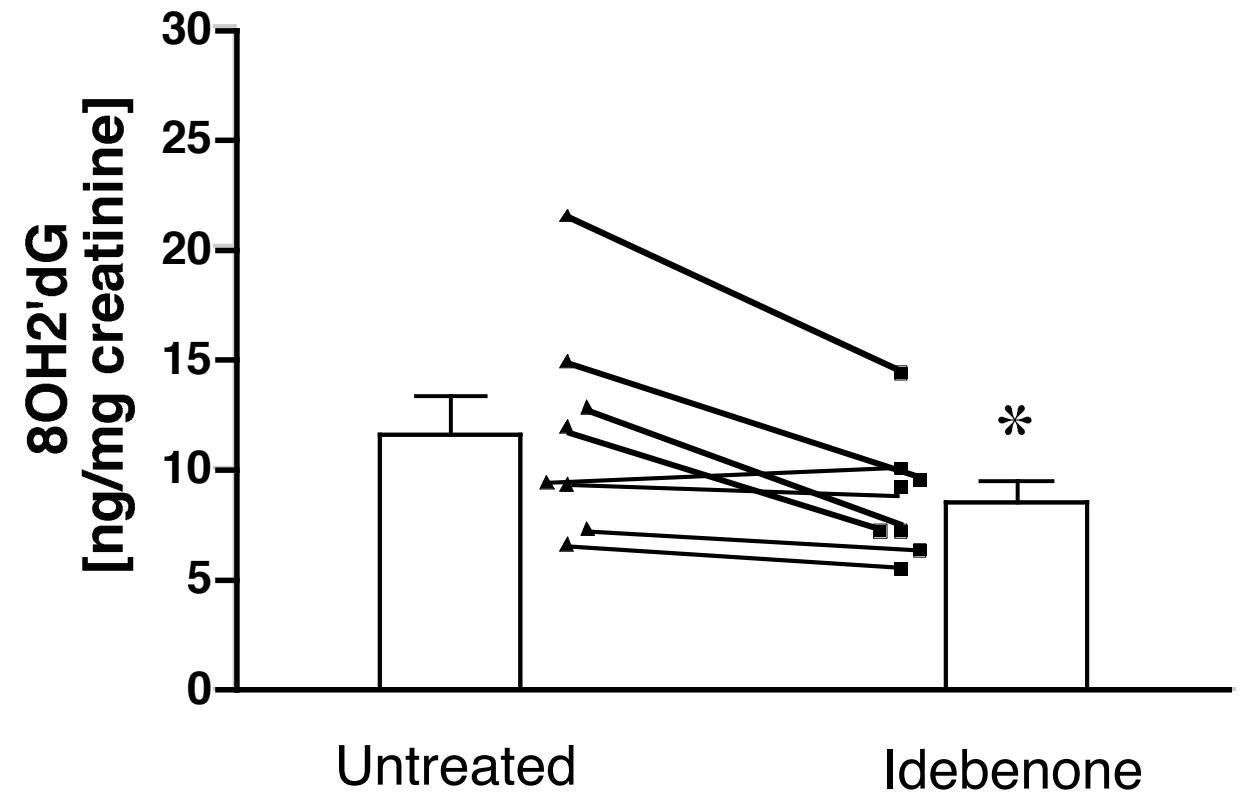
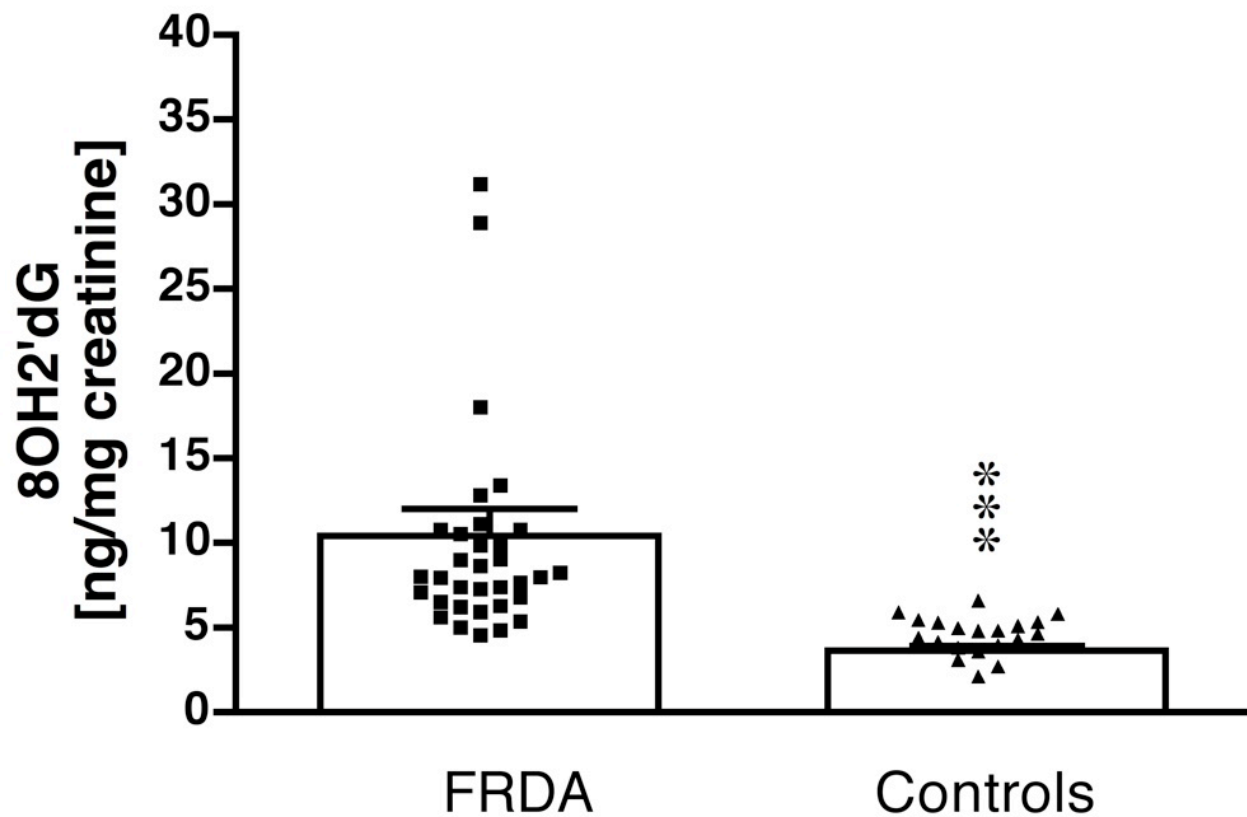
Pierre Rustin, Jürgen-Christoph von Kleist-Retzow, Karine Chantrel-Groussard, Daniel Sidi, Arnold Munnich, Agnès Rötig

Lancet 1999, 354: 477-479

Parameter	Patient 1 (9 Monate)	Patient 2 (4 Monate)	Patient 3 (4 Monate)
Durchmesser Septum	-36%	-32%	-31%
Wanddicke linker Ventrikel	-12%	-20%	-8%
Shortening fraction	+28%	-8%	0
LV Massenindex	-21%	-30%	-32%

Friedreich's ataxia and oxidative stress

Idebenone reduces urinary levels of 8OH2'dG, a marker of oxidative DNA damage



Schulz et al., Neurology 2000; 55:1752-1753

Idebenone in FRDA – clinical data (cardiac or neurological measure)



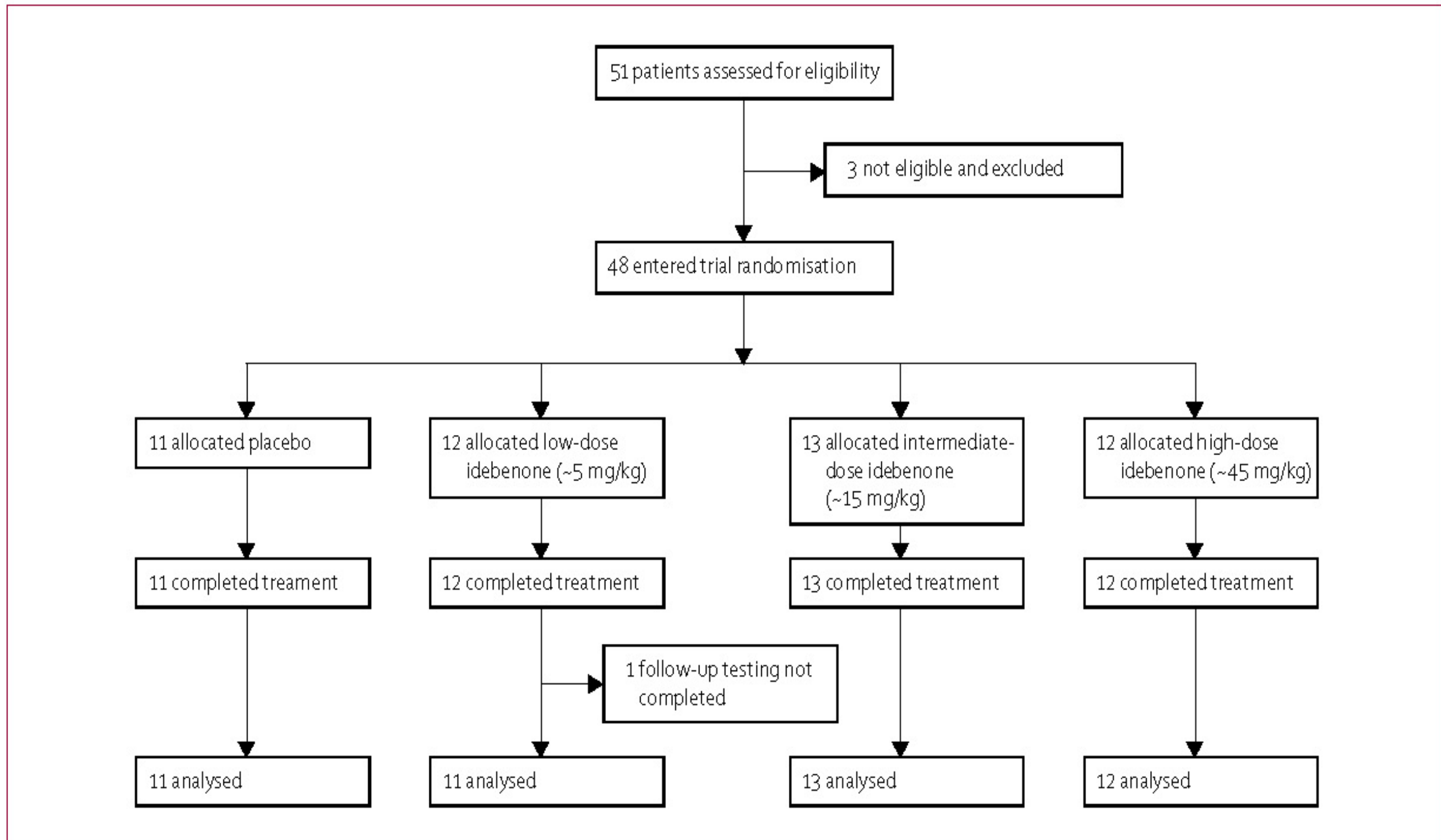
Author Source	No. patients	Duration (months)	Dose (mg/kg/d)	Trial type	Clinical benefits			
					cardiac LVMI function	neurological ICARS	motor skills	ADL
NIH/Santhera (2006)	48	6	~5/~15/~45*	DB	t.b.a.	✓	✓	✓
Rustin (1999)	3	4 to 9	5	OT	✓	☐	☐	✓
Fournier (2001)	11	6 (9, 12)	5	OT	✓	☐	☐	☐
Schöls (2001)	9	1.5	360 mg/d	DB	–	☐	☐	☐
Hausse (2002)	38	6	5	OT	✓	✓	☐	☐
Artuch (2002)	9	12	5	OT	–	☐	✓	☐
Mariotti (2003)	29	12	5	DB	✓	☐	☐	☐
Buyse (2003)	8	12	5	OT	✓	✓	☐	☐
Arnold (2006)	20	several	5 to 10	OT	☐	☐	✓	✓
Ribau (2007)	104	6-84	5	OT	✓	–	–	☐
Pineda (2008)	24	36-60	5-20	OT	✓	☐	✓	☐

LVMI: Left Ventricular Mass Index; ICARS: Int. Cooperative Ataxia Rating Scale; ADL: activity of daily livings
OT: open trial, DB: double-blind placebo-controlled, ☐: not tested; ✓ significant effects

* presented as average dose by body weight for comparative purposes. Actual trial dose was fixed at 360 mg, 900 mg and 2,250 mg for > 45 kg and 180 mg, 450 mg and 1,350 mg for < 45 kg (=dosing regiment for Phase III trials)

“Idebenone is not registered for the treatment of Friedreich’s ataxia in the EU countries. Mnesis® (idebenone 45 mg tablet) is temporary registered in Switzerland for “the treatment of a manifest, non-dilatative cardiomyopathy in patients with Friedreich’s ataxia”

The NICOSIA study, a NIH/Santhera study



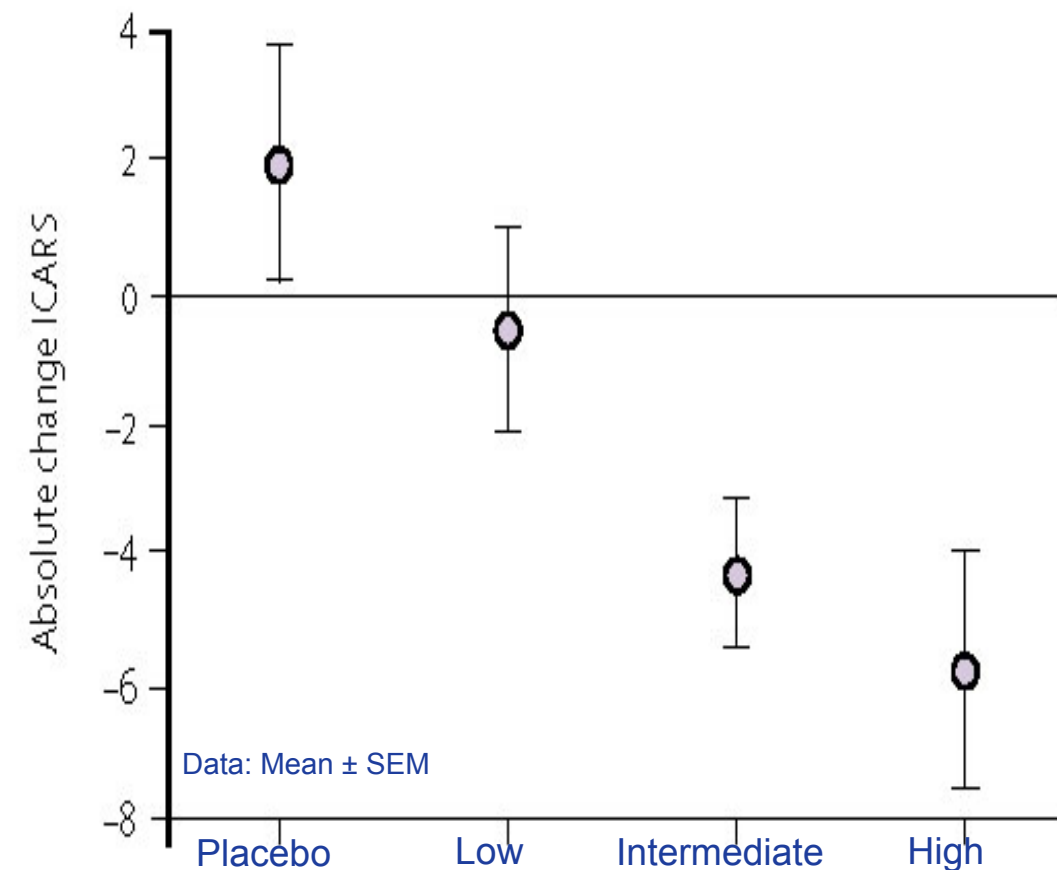
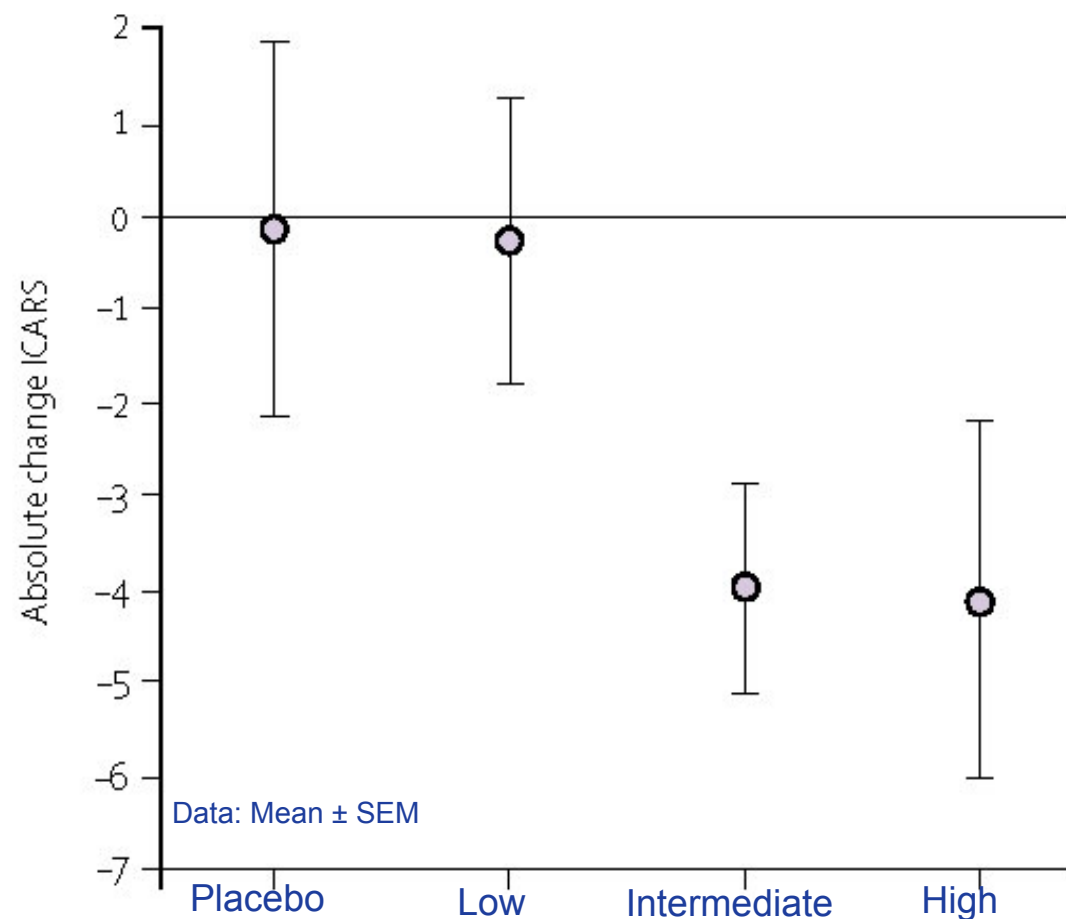
Di Prospero et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's Ataxia: a randomised, placebo-controlled trial, *The LANCET Neurology* 2007; 6: 878-886

"Idebenone is not registered for the treatment of Friedreich's ataxia in the EU countries. Mnesis® (idebenone 45 mg tablet) is temporary registered in Switzerland for "the treatment of a manifest, non-dilatative cardiomyopathy in patients with Friedreich's ataxia"

Effect of SNT-MC17/idebenone on ICARS

Trend towards dose-dependent improvement for all subjects randomized

Significant improvement for ambulatory subjects (ICARS 10–54 at baseline)



- ANCOVA test: $p=0.17$
- Jonckheere trend test: $p=0.03$

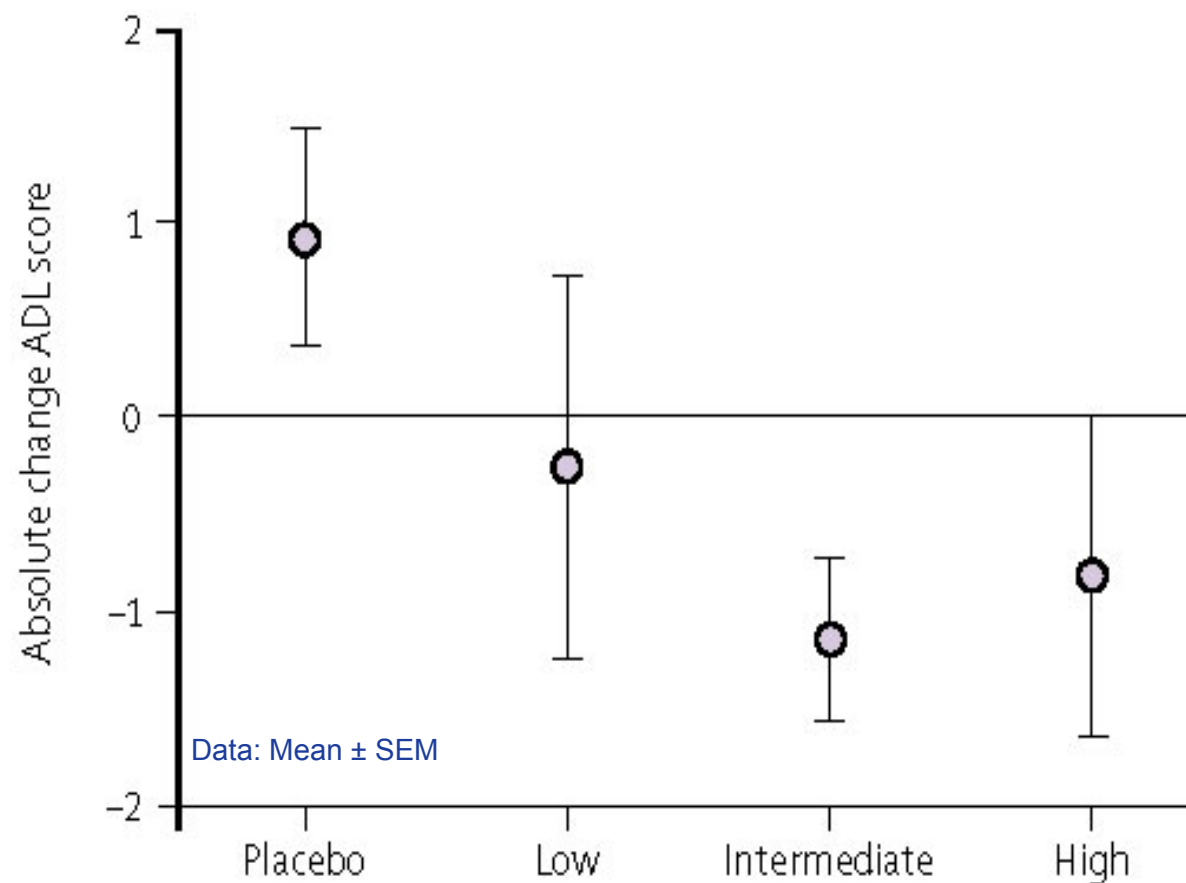
- ANCOVA test: $p=0.03^*$
- Jonckheere trend test: $p=0.006^*$

* p-value after Bonferroni correction for multiple comparisons

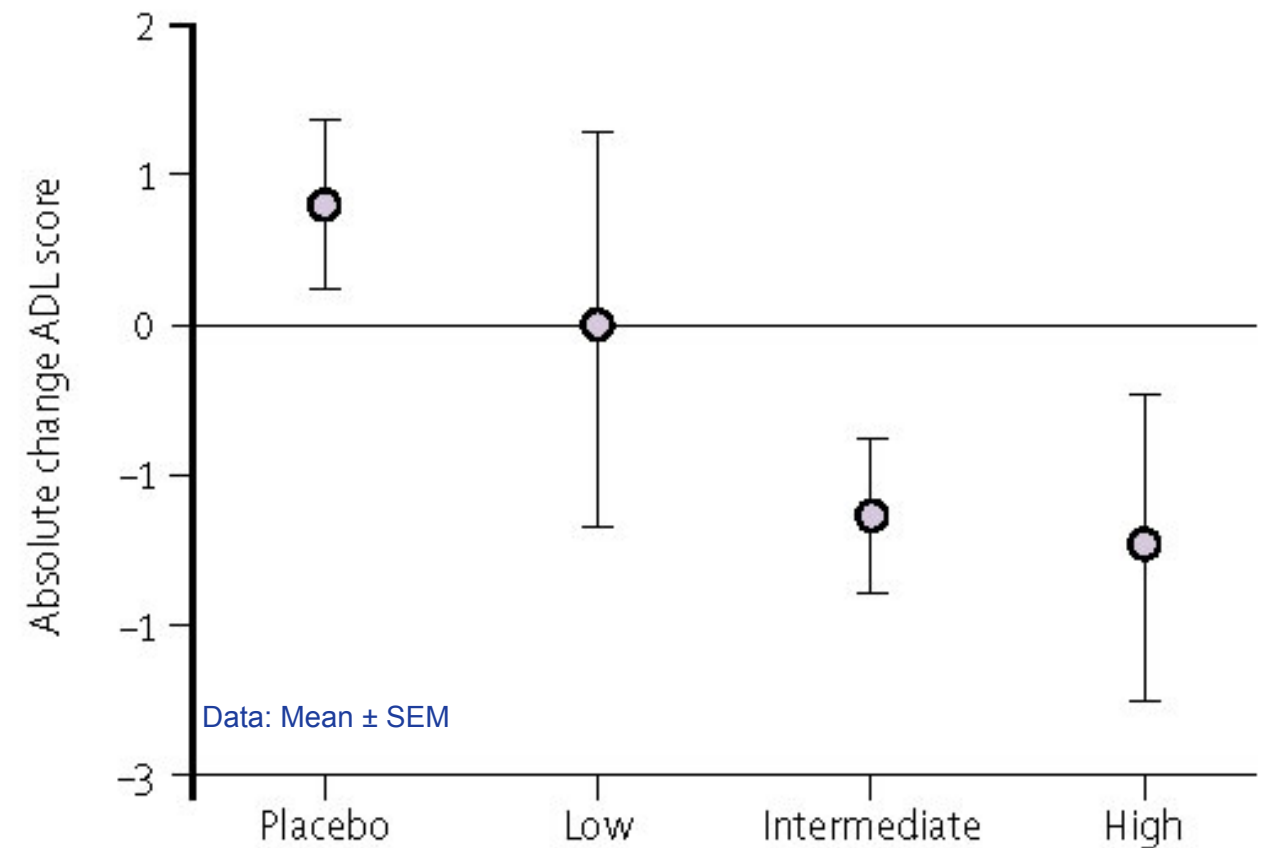
Effect of SNT-MC17/idebenone on ADL

Trend towards dose-dependent improvement for all subjects randomized

Significant improvement for ambulatory subjects (ICARS 10–54 at baseline)



- ANCOVA test: $p=0.22$
- Jonckheere trend test: $p=0.16$



- ANCOVA test: $p=0.19$
- Jonckheere trend test: $p=0.05$

Friedreich Ataxie - Idebenon Studie

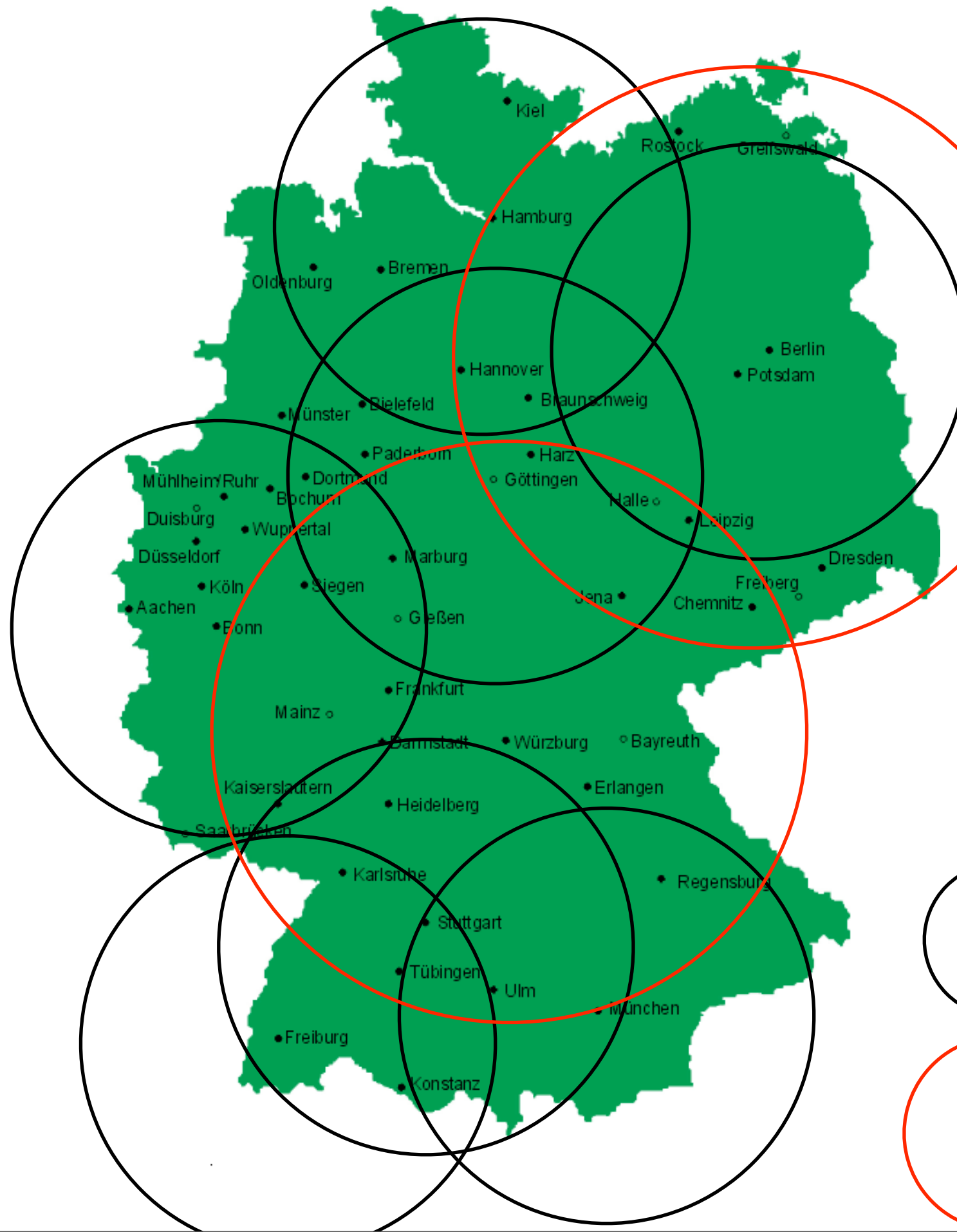
- Doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie mit 3 parallelen Dosisarmen Idebenon
- 12 Monate Behandlungsdauer
- Parameter
 - Effekt auf kardiale Hypertrophy (Kardio-MR, Echokardiographie)
 - kardiale Funktion (Ergometer-Test)
 - neurologische Funktion (ICARS, FARS). Hoffnung, dass hohe Dosen einen symptomatischen Effekt zeigen.
 - CGIC, HRQOL, SF36

Friedreich Ataxie - Idebenon Studie

- 204 Patienten
- 51 pro Arm – niedrig, mittlere, hohe Dosis, Plazebo
- Stratifiziert für Körpergewicht ($< 45\text{mg/kg}$) und Fähigkeit, zu gehen
- Studie wird primär in Deutschland (70%), Belgien, Niederlanden, Frankreich, England und Österreich durchgeführt.

Friedreich Ataxie - Idebenon Studie

	60 mg Tabletten	150 mg Tabletten	150 mg Tabletten	Plazebo
	niedrige Dosis	mittlere Dosis	Hohe Dosis	Plazebo
< 45 kg Körpergewicht	60 mg t.i.d (180 mg) (4.0 – 6.0 mg/kg)	150 mg t.i.d (450 mg) (10 – 15 mg/ kg)	450 mg t.i.d. (1350 mg) (30 – 45 mg / kg)	Plazebo
> 45 kg Körpergewicht	120 mg t.i.d. (360 mg) (4.5 – 8 mg/kg)	300 mg t.i.d. (900 mg) (11 – 20 mg / kg)	750 mg t.i.d. (2250 mg) (28 – 50mg / kg)	Plazebo

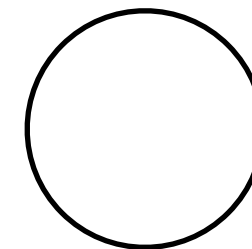


Current sites
Multiple visits

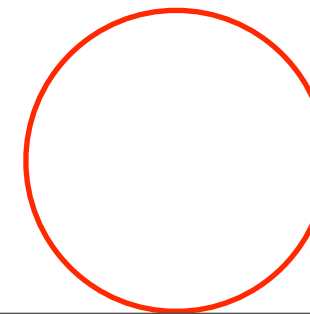
München
 Freiburg
 Göttingen
 Tübingen
 Hamburg
 Bonn
 Berlin

Cardiology

2 visits
 Würzburg
 Berlin



= appr. 2 hrs driving



= appr. 3 hrs driving