

## **Von der Grundlagenforschung in die Klinik – Entwicklung einer Antikörpertherapie für Rückenmarkverletzungen**

Problematik: Verletzte Nerven wachsen im erwachsenen Nervensystem nicht mehr aus, d.h. sie regenerieren nicht. Verletzungen des Rückenmarks führen zu Lähmungen und oft zu einem Leben im Rollstuhl (Querschnittlähmung); Schlaganfälle zu Sprachverlust und Halbseitenlähmung (Hemiplegie).

Über Jahrhunderte war nicht bekannt, warum es keine Regeneration von Nervenfasern im erwachsenen Gehirn und Rückenmark gibt.

Eine Kombination von Grundlagenforschung und translationeller Forschung, bei der Tierversuche eine zentrale Rolle spielten, ebnete den Weg, um eine mögliche neue Therapie (Nogo-Antikörpertherapie) in der Klinik auszutesten.

- In den 80er Jahren machten M.E. Schwab und P. Caroni erste Beobachtungen in der Zellkulturschale (*in vitro*) mit Nervenzellen und Oligodendrozyten (Gliazellen), die darauf hinwiesen, dass Oligodendrozyten bzw. Myelin das Nervenwachstum hemmen
- Die biochemische Aufreinigung des vermuteten Wachstums-Hemmstoffs aus Gehirn und Rückenmark geschlachteter Rinder resultierte in mehreren Kandidaten
- Es folgte die Herstellung verschiedener Antikörper in Kaninchen und Mäusen (*in vivo*), die an den vermuteten Wachstums-Hemmstoff binden
- In der Zellkulturschale neutralisiert der Antikörper IN-1 den Wachstums-Hemmstoff und ermöglicht Nervenwachstum in Gegenwart der hemmenden Oligodendrozyten/Myelin
- Um zu testen, ob der Antikörper auch in einem komplexen Organismus, im Zusammenspiel verschiedener Einflüsse wie z.B. des Immunsystems wirksam ist, muss man ein Tierexperiment machen: In den 90ern wurde die Wirkung des Antikörpers in rückenmarkverletzten Ratten getestet: einige Nervenfasern regenerierten und führten sogar zu einer funktionellen Verbesserung – diese Befunde zeigten zum allerersten Mal, dass Nervenfasern im erwachsenen Nervensystem auswachsen können und parallel dazu eine Verbesserung im Verhalten rückenmarkverletzter Ratten stattfand. Zellkulturexperimente allein hätten diese Befunde nicht erlaubt.

- Es folgte eine genauere biochemische und molekularbiologische Charakterisierung des Wachstums-Hemmstoff, der schliesslich Nogo-A genannt wurde
- Anfang 2000 wurden neue, spezifischere Antikörper gegen Nogo-A hergestellt und ihre Wirksamkeit *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen
- Mittlerweile waren die Ergebnisse der anti-Nogo-A Applikation bei Nagern so überzeugend, dass man anfang, klinische Versuche zu planen. Für eine Anwendung im Patienten mussten wir humanisierte Antikörper herstellen, die in menschlichen Zellen *in vitro* gezüchtet wurden und spezifisch das menschliche Nogo-A erkennen; dies, weil die in den Ratten verwendeten Antikörper vom menschlichen Immunsystem als fremd erkannt und zerstört worden wären.
- Bevor wir die anti-Nogo-Antikörper Therapie am Menschen testen konnten, mussten wir ihre Wirksamkeit in einem dem Menschen ähnlicheren Tiermodell nachweisen (vorgeschrieben durch die Gesundheitsbehörden). Zudem erkannten die humanisierten anti-Nogo-Antikörper das Ratten-Nogo-A nicht. Makakken wurde deshalb eine kleine Verletzung im Zentralnervensystem zugefügt, die zu einer Einschränkung der Feinmotorik der einen Hand führte. Nur wenige Tiere wurden für diese Studie verwendet. Die Gabe von Antikörpern gegen Nogo-A führte zu Nervenfasernwachstum und einer signifikant verbesserten Handfunktion; im Kontrolltier hingegen war keine Verbesserung zu beobachten.
- Die Antikörper gegen Nogo-A werden zur Zeit in klinischen Versuchen in rückenmarkverletzten Patienten getestet

Ohne Tierversuche hätte diese Antikörpertherapie nie die klinische Versuchsphase erreicht, denn viele der nötigen Erkenntnisse, wie z.B. die funktionellen Verbesserungen im Verhalten, lassen sich nur im lebenden Organismus gewinnen. Es gibt in der Schweiz jährlich 200 neue Fälle von Querschnittgelähmten und etwa genauso viele schwer Hirnverletzte, für die es zurzeit keinerlei Aussicht auf Heilung gibt. Nur mit Hilfe der Grundlagen- und angewandten Forschung sowie einer engen Zusammenarbeit mit Ärzten und Therapeuten können wir diesen Menschen Hoffnung machen auf einen besseren Lebensstandard.

Dr. Anita Buchli  
Scientific Coordinator  
Brain Research Institute  
Winterthurerstr. 190  
8057 Zürich

26.8.2009