

Abschlussbericht zum Projekt „Wirkstofftest SPG4 – Substanz B“



Prof. Dr. med.
Beate Winner



M. Sc.
Klara Metzner



Dr. rer. nat.
Tania Rizo



PD Dr. med.
Martin Regensburger

Wissenschaftliche Ergebnisse

Im Projekt wurde untersucht, ob der Mikrotubuli-modifizierende Wirkstoff „Substanz B“ das Fortschreiten der Hereditären Spastischen Paraplegie Typ 4 (SPG4) verlangsamen kann. Die Erkrankung führt vor allem zu zunehmender Steifigkeit und Kraftverlust der Beine, weshalb eine Therapie auf die Stabilisierung der motorischen Funktionen und der Nervenzellaktivität zielen muss. Aus früheren Befunden war bekannt, dass aus Patientenzellen gewonnene iPSC-Neuronen eine deutliche Störung der Calciumregulation zeigen. Substanz B konnte diese in mehreren Experimenten normalisieren. Auch der axonale Transport, der bei SPG4 beeinträchtigt ist, näherte sich nach Behandlung wieder dem Kontrollniveau an.

Auf dieser Basis wurde der Wirkstoff an einem SPG4-Fruchtfliegenmodell getestet. Besonders im Modell mit verringertem Spastin in den Nervenzellen – stellvertretend für motorische Einschränkungen – zeigten die Tiere klare Bewegungsdefizite. Im etablierten Klettertest führte Substanz B zu einer deutlichen Verbesserung: Die Fliegen erreichten wieder höhere Distanzen, und ein größerer Anteil schaffte die vorgegebene Zielhöhe.

Diese konsistent positiven Ergebnisse aus Zellkultur und Tiermodell sprechen dafür, dass Substanz B wichtige Krankheitsmechanismen von SPG4 günstig beeinflusst. Auch erste Untersuchungen an induzierten Neuronen (iNs), die das „biologische Alter“ menschlicher Nervenzellen besser abbilden, lieferten vielversprechende Resultate. Gemeinsam mit dem Förderverein für HSP-Forschung sollte daher der Übergang in eine klinische Studie vorbereitet werden.

Schwierigkeiten beim Übergang in eine klinische Studie

Trotz der guten präklinischen Ergebnisse gestaltet sich die Übertragung in eine Studie mit Patientinnen und Patienten schwierig. Der pharmazeutische Hersteller zeigt zwar wissenschaftliches Interesse, aber kein ausreichendes Engagement, um eine klinische Studie selbst zu unterstützen oder Investoren zu gewinnen. Die Weiterentwicklung der Substanz für SPG4 scheint aktuell keine Priorität des Unternehmens zu sein; zentrale Entscheidungen wurden mehrfach verschoben und stehen weiterhin aus. Ohne eine klare Zusage des Herstellers sind Studienplanung, Finanzierung, GMP-Produktion des Wirkstoffs und notwendige Sicherheitsprüfungen nicht realisierbar. Die Forschenden bleiben engagiert, können jedoch ohne diese Unterstützung derzeit nicht in Richtung klinischer Anwendung voranschreiten.

Eine zuvor nicht absehbare Sackgasse – und unser aufrichtiger Dank

Trotz intensiver wissenschaftlicher Arbeit, sehr guter präklinischer Ergebnisse und zahlreicher Gespräche mit dem Pharmaunternehmen ist das Projekt an einem Punkt zum Stillstand gekommen. Die ausstehende Entscheidung des Herstellers verhindert alle weiteren Schritte in Richtung klinischer Studie – eine Entwicklung, die aufgrund der positiven Daten und frühen Signale des Unternehmens nicht vorhersehbar war. Uns sind die großen finanziellen und organisatorischen Herausforderungen und Risiken einer klinischen Studie insbesondere bei der seltenen Erkrankung SPG4 bewusst, die aus betriebswirtschaftlicher Sicht nachvollziehbar erscheinen. Wir befinden uns damit aktuell in einer Sackgasse der Überführung hin zur Anwendung beim Menschen, die wir zuvor nicht erkennen konnten. Wir werden allerdings weiter Forschung zum besseren Verständnis und zur Anwendung von Substanz B bei neurodegenerativen Erkrankungen betreiben. Sobald sich neue Möglichkeiten ergeben, werden wir diese prüfen – aktuell ist ein Fortschritt in Richtung einer Anwendung am Menschen jedoch nicht möglich.

Unser tief empfundener Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, allen Unterstützerinnen und Unterstützern des Fördervereins für HSP-Forschung sowie Herrn Kleinsorge und Herrn Riehl, die uns bis in die Gespräche mit dem Unternehmen begleitet und die Interessen der Betroffenen zum Ausdruck gebracht haben. Ihre Bereitschaft, Zeit, Energie und Hoffnung in dieses Projekt zu investieren, hat es entscheidend vorangebracht. Dass es trotz aller gemeinsamen Bemühungen nicht wie erhofft weitergeht, bedauern wir sehr. Ihre Unterstützung war und bleibt von unschätzbarem Wert.