

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Gen Silencing macht einen zielstrebigem Schritt nach vorne



Das mutierte Gen der Huntington Krankheit ins Visier nehmen, während das gesunde Gen in Ruhe gelassen wird

Von Dr Michael Orth am 27. Oktober 2011

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Dr Michael Orth

Ursprünglich veröffentlicht am 7. Oktober 2011

Die meisten Huntington Forscher sind sich einig, daß Huntington Gen Silencing eine der vielversprechendsten Behandlungen in der sogenannten pipeline ist. Wir wissen aber noch nicht, ob es sicher ist, das Gen einfach abzuschalten. Gerade hat eine kanadische Gruppe gezeigt, daß Allel-spezifisches Silencing - nur die mutierte Kopie des Gens wird blockiert, das gesunde Gen arbeitet unverändert - bei HK Mäusen funktioniert und sicher ist.

Gene Silencing: was ist das noch mal?

Die Ursache der Huntington Krankheit ist genau bekannt: ein Tippfehler (Mutation) innerhalb des Gens, daß den Zellen die Bauanleitung liefert für ein Protein mit dem Namen Huntingtin. Das mutierte Gen selber ist vermutlich harmlos. Die Botschaft dieses Gens und das somit fehlerhaft gebildete Protein verursachen die Probleme. Wenn wir den Zellen Anweisungen geben könnten, das schädliche Protein nicht mehr herzustellen, könnte man theoretisch diese Probleme vermeiden. Genau das ist die Idee hinter **gene silencing** Therapien, auch bekannt als **huntingtin silencing**.

Wenn eine Zelle ein Gen zur Proteinherstellung verwendet, ist der erste Schritt die Bereitstellung von Arbeitskopien des Gens. Diese Arbeitskopien werden aus einer DNA-artigen chemischen Substanz hergestellt, die 'messenger (Boten) RNA' oder mRNA heißt. Diese mRNA Botschaft ist das Ziel der 'gene silencing' Therapien.

Wissenschaftler können DNA, RNA oder verwandte Substanzen so genau herstellen, daß sie an die Huntingtin mRNA Botschaft andocken. Wenn das funktioniert, hören die Zellen auf, diese Botschaft zu lesen. Die Botschaft wird letztlich aus den Zellen entfernt, und somit werden keine schädlichen Huntingtin Proteine mehr hergestellt.

Wenn diese Substanz aus DNA zusammengesetzt ist, spricht man von **anti-sense oligonucleotide**, oder abgekürzt **ASO**.



Gen Silencing ist ein vielversprechender Ansatz für die Prävention und die Behandlung der HK. Jeder Schritt hin zu menschlichen HK Patienten muß sorgfältig überprüft und untersucht werden.

In unserem 'Gene silencing primer' Artikel auf HDBuzz.net findet sich mehr Hintergrundinformation zu diesem Thema.

Allel-spezifisches Silencing

Eine Behandlung mit einem 'Gen Silencer' klingt sehr attraktiv für die HK. Warum also sollte man diese Mittel nicht sofort bei Patienten einsetzen? Ein Problem ist, daß wir nicht wissen, ob es sicher ist, das Huntingtin Gen abzuschalten.

Jede Zelle hat 2 Kopien eines jeden Gens-eine Kopie wird von der Mutter geerbt, eine Kopie vom Vater. Eine einzelne Kopie nennt man **Allel**. Im Falle des Huntingtin Gens hat jeder, der die Krankheit bereits hat oder sie in der Zukunft entwickeln wird, ein normales Allel, das so genannte '**Wildtyp**' Allel, und ein mutiertes Allel. Ein mutiertes Allel reicht aus, um all die Problem der HK zu verursachen.

Wir verstehen nicht vollständig, wofür das Huntingtin Protein gut ist, aber wir wissen, daß es für viele verschiedene Aspekte der normalen Zellfunktion eine wichtige Rolle spielt. Wenn man also beide Allele des Huntingtin Gens abschaltet, könnte das gefährlich sein. Unter dem Strich könnte mehr Schaden als Nutzen entstehen.

Aus diesem Grund wird nach Möglichkeiten gesucht, nur das mutierte Allel auszuschalten, ohne das Wildtyp Allel zu beeinträchtigen.

Eine Arbeit aus der Gruppe von Professor Michael Hayden in Vancouver, Canada, hat sich damit beschäftigt wie das funktionieren könnte. Diese Arbeit wurde gerade in der Zeitschrift Molecular Therapy veröffentlicht. Um nur das mutierte Allel zu erwischen, haben Dr. Jeff Carroll und Dr. Simon Warby aus dem Labor von Prof Hayden danach gesucht, welche Teile des mutierten Allels sich von dem Wildtyp Allel unterscheiden.

(Sollte der Name Jeff Carroll irgendwie bekannt vorkommen - genau, es ist der Mitbegründer von HDBuzz. Er hatte aber keinen Einfluß auf diesen HDBuzz Artikel).

Das mutierte Allel mit SNPs ins Visier nehmen

Haydens Team hat sich andere genetische Tippfehler zu Nutze gemacht, die das mutierte Allel vom Wildtyp Allel unterscheiden. Diese Tippfehler, die lediglich einen einzigen Buchstaben im genetische Code betreffen, werden 'single nucleotide polymorphisms' oder SNPs genannt, das spricht man 'Snips' aus. Jeder von uns hat tausende dieser SNPs, die unsere Gene von denen anderer Leute unterscheiden. Die meisten SNPs sind stumm, d.h. sie haben keinen Einfluß auf die Funktion unserer Gene.

” Die Produktion von mutiertem Protein nahm um 80% ab, während nur 3% weniger Wildtyp Protein hergestellt wurden

“

Die Wissenschaftler hatten Glück. Es stellte sich als ziemlich leicht heraus, mit Hilfe von SNPs das mutierte Allel vom Wildtyp Allel zu unterscheiden. Sie fanden 50 SNPs, die auf dem mutierten Allel häufiger vorkamen als auf dem Wildtyp Allel.

Als Nächstes stellten sie ASO Substanzen her, die auf die gefundenen SNPs abzielten. Im Labor wurde zunächst in Hautzellen überprüft wie gut die SNP Ziele erkannt und die Botschaft vom mutierten Huntingtin Allel unterdrückt werden konnte, während die Botschaft vom Wildtyp Allel erhalten bleiben sollte. Mehr als die Hälfte der Kandidaten ASOs scheiterten an dieser Hürde.

Die nächste Frage war, wie viele HK Patienten die Ziel SNPs in sich tragen. Diese Frage ist sehr wichtig. Wenn nämlich ein SNP selten ist, dann werden nicht viele Patienten diesen SNP in sich tragen und somit werden auch nicht viele Patienten von einem ASO profitieren, der auf diesen SNP abzielt.

Mit dieser Frage konnte die Liste der ASOs auf vier reduziert werden.

Untersuchung der ASOs in Neuronen

Im nächsten Schritt wurde untersucht wie gut die vier ASOs die Produktion von mutiertem Huntingtin in Neuronen unterdrücken konnten.

Es wurden hierzu Neuronen von HK Mausmodellen im Labor in Kultur genommen, um das beste ASO herauszusuchen.

Nach ein paar chemischen Veränderungen zur Potenzierung der ASO Wirksamkeit wurde dann untersucht, wie gut die ASO Behandlung in lebenden Mäusen funktionierte, wenn das ASO in die am meisten betroffenen Hirnareale gespritzt wurde.

Die Wissenschaftler fanden heraus, daß ihr ASO tatsächlich in der Lage war, gezielt nur die Botschaft des mutierten Allels zu blockieren. Mit der ASO Behandlung konnte die Produktion von mutiertem Huntingtin um 80% verringert werden, während nur etwa 3% weniger Wildtyp Huntingtin Protein hergestellt wurde. Bei den Mäusen war die ASO Behandlung sicher und wurde gut vertragen.

Somit sieht es so aus als sei dieses ASO zumindest bei HK Mäusen eine gute Behandlung.

Wie geht es weiter?

Eine ziemlich naheliegende Frage ist, ob eine solche Behandlung auch für Menschen in Frage kommt.

Die Hayden Gruppe sagt, daß mit Hilfe der 3 besten SNPs aus ihrer Liste bei etwa 85% aller HK



Patienten eine selektive Behandlung des mutierten Allels möglich wäre. Der beste SNP, den sie untersucht haben, findet sich bei ungefähr der Hälfte aller Patienten.

Es ist natürlich klar, daß sich Mäuse ganz erheblich von Menschen unterscheiden. Eine der verbleibenden Herausforderungen ist wie eine solche Behandlung bei Menschen mit ihren relativ großen Gehirnen am besten verabreicht werden sollte. Zudem muß eine solche Behandlung möglicherweise mehrfach gegeben werden, weil Menschen viel länger leben als Mäuse und somit die Wirkung mit der Zeit nachlassen kann. Es kann auch sein, daß es bei Menschen Nebenwirkungen geben wird, die sich aus den Beobachtungen bei Mäusen nicht vorhersagen lassen, z.B. könnten aus Versehen Gene durch die ASOs beeinflußt oder sogar abgeschaltet werden, die beim Menschen aber nicht bei der Maus wichtig sind. Eine weitere wichtige Frage ist wie man den Erfolg der Behandlung beurteilen soll, wenn man, anders als bei der Maus, nicht so ohne weiteres Gehirnteile herausschnippseln kann, um sie z.B. unter dem Mikroskop anzusehen. Und schließlich bleibt die Frage, was mit den 15% der HK Patienten wird, die nicht das Glück haben, eines dieser SNPs in sich zu tragen.

Es gibt also noch einen ganzen Haufen Arbeit, auch wenn die Hayden Gruppe gezeigt hat, daß ein Gen silencing Therapieansatz bei Mäusen funktioniert und sicher ist. Zumindest theoretisch könnte man so vielleicht eine kleine Zahl von SNPs nutzen, um eine Vielzahl von Patienten zu behandeln.

Wir versuchen, uns nicht darauf festzulegen, wann genau solch eine Behandlung für HK Patienten ausprobiert werden wird. Zu viele Dinge können auf dem Weg dahin noch schief gehen. Trotzdem, auch auf die Gefahr hin, daß wir uns rückblickend mit einer solchen Prognose in den Allerwertesten treten werden, prognostiziert HDBuzz, daß die erste klinische Studie mit Gen silencing bei HK Patienten innerhalb der nächsten 2 Jahre beginnen wird. Es braucht wohl nicht erwähnt zu werden, daß Sie an dieser Stelle darüber lesen werden, wenn es so weit ist.

Dr. Jeffrey Carroll, der Erstautor des behandelten Artikels, ist der Mitbegründer von HDBuzz. Dr. Carroll hatte keinen Einfluß auf die Beauftragung, das Verfassen oder das Editieren dieses Artikels. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden entwickelt, um spezifische Fragen zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Wildtyp das Gegenteil von "mutiert". Wildtyp-Huntingtin ist beispielsweise das "normale", "gesunde" Protein.

Allel Eine der beiden Kopien eines Gens

ASOs Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

© HDBuzz 2011-2018. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

hdbuzz.net

Erstellt am 19. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/052>