

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

## Doppelter Erfolg für Huntingtin RNAi Gen-Silencing



2 gute Nachrichten für RNAi Gen-Silencing in der HK: Über 6 Monate sicher und Weg zur Behandlung größerer Gehirnberei

Von Dr Ed Wild am 8. März 2012

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 24. Januar 2012

*Die meisten Huntington Forscher sind ziemlich aufgeregt über die Idee des "Silencing" des Huntington-Gens, um die Produktion des schädlichen Huntingtin-Proteins zu reduzieren. Die zwei Herausforderungen - Sicherheit und Beförderung - sind jetzt näher an eine Lösung herangerückt durch die gemeinschaftliche Arbeit von akademischen und industriellen Forschern.*

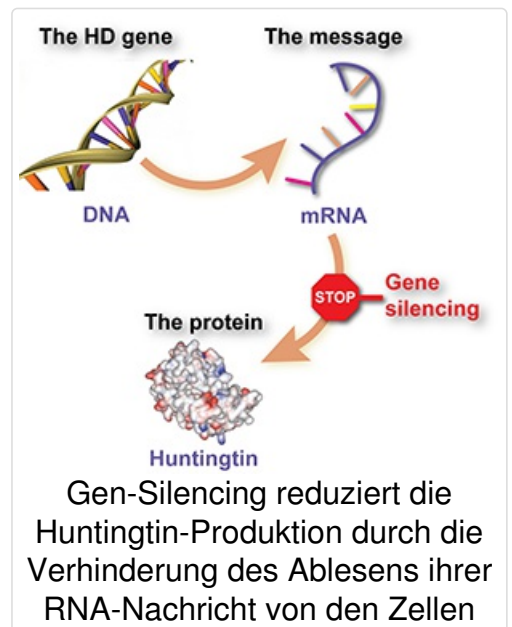
Wir sind große Fans des Gen-Silencing. Wie viele der Huntington Forscher denken wir, es ist der Ansatz, der am ehesten eine wirksame Behandlung für die Huntington Krankheit hervorbringt.

Gen-Silencing beinhaltet die Nutzung eines speziell entwickelten Medikaments, um ein Nachrichtenmolekül namens RNA abzufangen, das aus dem Huntington-Gen produziert wird und den Zellen mitteilt, das schädliche Huntingtin Protein herzustellen. Die Wirkung des Medikamentes ist, dass die Zellen weniger Protein bilden.

Noch einfacher gesagt ist Gen-Silencing wie ein Stoppschild für das mutierte Huntingtin.

### Schneller Fortschritt

Bisher hat das Gen-Silencing für die Huntington Krankheit in unterschiedlichen Formen jede Hürde überwunden, die es angetroffen hat. Es wird jetzt in verschiedenen Maus- und Rattenmodellen der Huntington Krankheit getestet und hat nicht nur das Fortschreiten verlangsamt, sondern tatsächlich beides verbessert - nämlich sowohl die Symptome als auch die Schädigungen des Gehirns. Es scheint, dass das Gehirn tatsächlich wiederhergestellt werden kann - zum Teil - falls auch nur das Niveau des schädlichen Proteins ein wenig gesenkt werden kann.



### Die verbleibenden Hürden

Mehrere Forscherteams steuern menschliche Studien zum Gen-Silencing in der Huntington Krankheit an. Aber es gibt ein paar verbleibende Herausforderungen zu meistern bevor dies geschehen kann.

Die erste ist die **Sicherheit**. Unerwartete Nebenwirkungen sind immer möglich und könnten dramatisch sein, da wir über Medikamente sprechen, die injiziert werden oder direkt in das Nervensystem eindringen und direkt mit der genetischen Maschinerie unserer Zellen interagieren.

Eine weitere Herausforderung ist die **Beförderung**. Gen-Silencing Medikamente können nicht als Tabletten oder Injektionen in den Blutkreislauf gegeben werden, weil sie nicht in das Gehirn gelassen werden. Also müssen sie direkt in das Nervensystem eingeführt werden. Je nach Struktur des Arzneimittels bedeutet dies eine Operation, um Nadeln oder Röhrchen entweder in der Wirbelsäule oder in den Schädel einzuführen. Klingt drastisch, aber wenn die Behandlung wirksam ist, wird es sich lohnen.

Das Problem der Beförderung ist noch nicht das letzte, denn sobald das Medikament im Kopf ist, muss es **hinein** kommen in unsere Gehirnzellen, um seine genetische Zauberei zu vollbringen.

## Das Gen-Silencing-Menü

Gen-Silencing Forscher müssen mehrere Entscheidungen treffen, bevor sie eine Behandlungsstudie beginnen. Hier ist eine Checkliste, damit Sie zukünftige Nachrichten verstehen.

Erstens muss man über die **Struktur** des Medikaments entscheiden. Die beiden grundlegenden Möglichkeiten sind **RNAi** Medikamente, die chemisch ähnlich dem körpereigenen RNA Nachrichtenmolekül sind und **ATS** Medikamente, die etwas anders sind, aber besser von den Zellen aufgenommen werden können.

Die zweite Entscheidung ist, welches **Ziel** gewählt wird: beide Kopien des Huntington Gens oder nur das mutierte. Auf beide zu zielen - wird **nicht-spezifisches Silencing** genannt - ist einfacher, aber das Abschalten des 'normalen' Gens könnte gefährlich sein. Nur auf das mutierte Gen zu zielen - wird **Allel-spezifisches Silencing** genannt - ist sicherer, aber es ist viel schwieriger durchzuführen.

Die dritte Entscheidung ist der **Bestimmungsort** - wohin soll das Medikament gelangen? RNAi-Medikamente verbreiten sich auf natürliche Weise nicht sehr weit, also muss das Medikament in die richtige Region des Gehirns befördert werden. Medikamente, die sich weiter verbreiten - wie beispielsweise ASOs - könnten in die Flüssigkeit um das Gehirn eingebracht werden oder falls man Glück hat in die Basis der Wirbelsäule.

Viertens muss man über die **Beförderung** entscheiden. Wird das Medikament alleine gegeben, verpackt in einem Virus oder unter Druck gepumpt, um seine Verbreitung durch das Gehirn zu erhöhen?

Die fünfte Entscheidung ist das **Behandlungsschema**. Sollte man eine einmalige Behandlung geben oder das Medikament über Wochen oder Monate einflößen? Im Moment weiß man nicht, wie lange die Wirkung anhält, so muss dies durch den Vergleich unterschiedlicher Schemata erarbeitet werden.

Wann immer Sie über die Gen-Silencing Forschung lesen, ist es hilfreich im Voraus herauszufinden, welche Option bei jeder dieser Entscheidungen ausgewählt wurde.

## Drei kommen auf einmal hinzu

Auf dem letzten Huntington Weltkongress in Melbourne berichtete HDBuzz über spannende Vorträge von mehreren Gen-Silencing Forschungsgruppen. Dann im November brachten wir die Nachricht von der ersten Sicherheitsstudie von Huntington Gen-Silencing mittels RNAi im Gehirn von Primaten.

Nun sind zwei weitere wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht worden - jede spiegelt die Früchte der Zusammenarbeit zwischen der akademischen Forschung und den Biotechnologie-Unternehmen wider. An beiden Projekten sind die in Minneapolis ansässige Firma Medtronic und das Team von Dr. Zheming Zhang von der University of Kentucky beteiligt.

” Das RNAi-Medikament wird weiter verbreitet als man mit einfachen Injektionen erreichen würde. Viel weiter in der Tat.

“

## Sechs Monate Sicherheit

Der November-Bericht der RNAi-Sicherheit bei Primaten war eine ziemlich kurze Studie - sechs Wochen. Die neue Studie von Medtronic und Zhangs Team, die in der Zeitschrift Brain veröffentlicht wurde, wurde ebenfalls an Rhesus-Affen durchgeführt, aber dauerte ganze sechs Monate.

Lassen Sie uns ansehen, was die Forscher untersuchten anhand der obigen Checkliste:

1. Struktur: dies war eine Studie eines RNAi-Medikaments.
2. Ziel: auf beide Kopien des Gens wurde gezielt - nicht-spezifischer Versuch.
3. Bestimmungsort: das Gehirngewebe - das Striatum, um genau zu sein, welches früh bei den Huntington Patienten betroffen ist.
4. Beförderung: das Medikament wurde in einen leeren Virus namens AAV2 verpackt.
5. Behandlungsschema: eine einmalige Injektion in fünf Stellen auf jeder Seite des Gehirns

Es ist zudem erwähnenswert, dass "normale" Affen ohne Kopien des erweiterten Huntington Gens verwendet wurden. So konnte diese Studie nur Protein Änderungen und Sicherheit messen - es kann keine Verbesserung bei den Patienten vorhersagen.

Nach der Behandlung wurden die Affen sechs Monate lang beobachtet, mit einem Blick auf ihre allgemeine Gesundheit und die Bewegungssteuerung. Die Operation wurde gut vertragen und

keine neuen Probleme wurden bei den behandelten Tieren festgestellt.

Wie erhofft sank der Huntingtin Protein-Spiegel in den behandelten Regionen deutlich. An jeder Injektionsstelle wurden die Protein-Spiegel über eine Fläche von etwa sechs Millimetern quer reduziert - in Volumen sind das in etwa drei M&Ms je Gehirn. Es mag nicht viel klingen, aber in einem menschlichen Gehirn könnte das einen großen Unterschied machen, und denken Sie daran, diese Messungen wurden sechs Monaten nach der einmaligen Behandlung gemacht.

Zum Glück verursachte das Medikament keine schädlichen Veränderungen im Gehirn wie Entzündungen, Infektionen oder Nervenschädigungen.

Also erfüllte das Medikament seine Aufgabe, die Reduzierung des Protein-Spiegels, und die Behandlung schien keine schädlichen Nebenwirkungen aufzuzeigen. Die Autoren schätzen, dass sechs Monate bei Affen in etwa 18 Monate beim Menschen entsprechen. Klingt gut - aber wie die Autoren betonen, könnte es beim Menschen sogar länger dauern bis gute oder schlechte Effekte entstehen.

## Ein innovatives Beförderungsverfahren

Die andere neue Veröffentlichung stammte aus einer Dreifach-Zusammenarbeit zwischen dem Team der Universität von Kentucky, Medtronic und der RNAi Medikamentenfirma Alnylam Pharmaceuticals. Sie wurde in der Zeitschrift *Experimental Neurology* veröffentlicht.

Dies war auch eine Studie mit nicht-spezifischen RNAi Ansatz, injiziert wurde in das Striatum von Affen.

Was diese Arbeit unterscheidet ist die innovative Methode der Beförderung. Eine Technik namens **convection enhanced delivery (CED)** wurde verwendet. Dies beinhaltet die Platzierung von Schläuchen durch den Schädel und in das Gehirngewebe. Das obere Ende des Schlauches ist mit einer kleinen Pumpe verbunden, die ständig unter Druck das Medikament in den Schlauch pumpt. Dieser Druck ist der Schlüssel - er bewirkt, dass die Medikamentenmoleküle viel weiter verteilt werden als gewöhnlich.

CED wird bereits angewendet, um Chemotherapie-Medikamente weiter zu verbreiten bei der Behandlung von Hirntumoren. Aber würde es funktionieren, ein RNAi-Medikament zu befördern?

Zuerst wurde das Medikament für sieben Tage in das Gehirn gepumpt. Nur eine Seite des Gehirns wurde behandelt, so dass die andere zum Vergleich verwendet werden konnte. Eine Reihe von Dosierungen und Infusionsraten wurde verwendet, um die beste Kombination herauszufinden. Dann wurde eine 28-Tage-Infusion



Die Messung des Gehirnvolumens macht mehr Spaß, wenn man es mit M&M Schokolade macht. Für das Protokoll hat ein einzelnes M&M ein Volumen von etwa 600 Kubikmillimetern.

ausprobiert. Geschickter Weise hat das Team harmlose radioaktive Modifikationen an dem Medikament vorgenommen, die es ihnen ermöglichten, genau zu messen, wie weit es sich verbreitet hatte.

Das Medikament erfüllte seine Aufgabe zur Reduzierung des Huntingtin Niveaus und die Schläuche und Infusionen schaden dem Gehirn nicht besonders.

Aber war der zusätzliche Aufwand der Montage der Schläuche und Pumpen lohnenswert - hat sich das Medikament weiter verbreitet? Kurz gesagt, ja.

Die Messungen zeigten, dass das RNAi-Medikament viel weiter reichte, als man mit einfachen Injektionen erwartete. Falls beide Seiten des Gehirns behandelt worden wären, wäre das Huntingtin-Niveau in einem Gehirnvolumen reduziert worden, das der Menge von elf M&Ms entspricht.

## **Auf den Punkt gebracht ...**

Bevor diese beiden Veröffentlichungen erschienen, wussten wir bereits, dass das Huntingtin im Affenhirn unter Verwendung von RNAi abgesenkt werden konnte. Wir können jetzt zwei wichtige Häkchen auf unserer Wunschliste machen: Zum einen funktioniert Silencing und ist über längere Zeiträume sicher, und zweitens gibt es Wege, um das Medikament weiter zu verbreiten.

## **Was könnte schief gehen?**

Vorsichtiger Optimismus ist ein kluger Ansatz. Es gibt sicherlich einige Dinge, die schief laufen könnten auf dem Weg zu Studien am Menschen oder währenddessen.

Diese Primaten-Studien haben gezeigt, dass das Absenken des Huntingtin Niveaus bei gesunden Affen sicher ist. Aber das bedeutet nicht, dass es bei menschlichen Patienten definitiv sicher ist. Menschliche Gehirne sind viel größer und komplexer als Affenhirne. Also könnte die Behandlung weniger wirksam sein, oder aber gefährlicher, einfach aufgrund der Artenunterschiede.

Es ist auch möglich, dass das gesunde Protein beim Menschen irgendwie das Gehirn vor seinem gesundheitsschädlichen Bruder schützt. Falls das der Fall ist, würde das Silencing beider Kopien unerwartet mehr schaden als nützen.

Die Gehirne von Menschen mit Huntington Symptomen sind wahrscheinlich auch fragiler und schwieriger zu operieren. Die Bereiche des Gehirns, die die Behandlung brauchen, sind kleiner als normal, wegen der Schrumpfung, die von der Huntington Krankheit verursacht wird. So sind die Operationen möglicherweise schwieriger und riskanter.

Schließlich kann die Erfolgskontrolle beim Menschen schwieriger sein, da die Krankheit langsam voranschreitet, und wir können die Gehirne der Patienten nicht unter dem Mikroskop prüfen.

Aber vergessen Sie niemals - all diese Probleme werden von einigen der besten wissenschaftlichen Köpfe der Welt bearbeitet, die alle darauf konzentriert sind, wirksame Behandlungen für Patienten zur Realität werden zu lassen.

## 2012 - Das Jahr des Gen-Silencing für die Huntington Krankheit?

Könnte 2012 das Jahr des Gen-Silencing für Huntington-Patienten sein? Werden wir eine oder mehrere Studien am Menschen in den kommenden Monaten sehen? Auf Grund der bisher erzielten Fortschritte, glauben wir tatsächlich, dass es eine vernünftige Sache ist, darauf zu hoffen und mehrere Gruppen arbeiten hart daran, um dies zu verwirklichen. Die ersten Studien werden klein sein, langsam erfolgen und werden mit großer Vorsicht durchgeführt, denn Sicherheit ist das oberste Gebot. Aber wenn alles gut geht, werden größere Studien folgen.

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

### Glossar

**Verbreitung** Eine Zahl, die schätzt, wie viele Menschen einer bestimmten Bevölkerung eine spezifische medizinische Voraussetzung haben.

**Allel** Eine der beiden Kopien eines Gens

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltung-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 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 25. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/069>