Phosphodiesterasehemmer: Neue Huntington Medikamente werden bald getestet

CHDI und Pfizer kündigen spannende Arbeiten an Tieren und Pläne für Humanstudien an, die auf Phosphodiesterasen ziele

Von Carly Desmond | 18. Juli 2012 | Bearbeitet von Dr Jeff Carroll | Übersetzt von Christiane Reick | Ursprünglich veröffentlicht am 7. Juni 2012

Auf der diesjährigen HK Therapie-Konferenz verkündeten der Pharmakonzern Pfizer und die CHDI Stiftung ihre Pläne für neue HK Medikamente, die auf sogenannte 'Phosphodiesterasen' abzielen. Was ist an diesen neuen Medikamenten so spannend und wie sieht der Zeitplan aus, bis sie den Menschen zur Verfügung stehen?

Phospho-di-Was?

Die meisten Menschen haben vermutlich von Viagra gehört. Trotzdem wären viele wohl überrascht zu erfahren, dass die "kleine blaue Pille" ursprünglich als Therapie gegen hohen Blutdruck entwickelt wurde und nur durch klinische Studien einige - ähmm - unerwartete Nebenwirkungen entdeckt wurden.

Viagra, ein oft verwendetes Medikament gegen Impotenz, wirkt als Phosphodiesterasehemmer

Viagra ist nur ein Medikament aus der Reihe der "Phosphodiesterasehemmer" genannten Medikamente (ausgesprochen: Fos-fo-die-est-er-ase), welche verwendet werden, um Beschwerden wie Herzerkrankungen oder Asthma zu behandeln. Diese Medikamente

wirken alle auf eine ähnliche Weise, haben aber verschiedenste Effekte im Körper. Tatsächlich sind sie so vielseitig, dass die Phosphodiesterasehemmer nun für die Behandlung der Huntington Erkrankung untersucht werden.

Um zu verstehen wie Phosphodiesterasehemmer für die HK nützlich sein können, müssen wir erst einmal etwas über die Phosphodiesterasen an sich und wie sie von unseren Gehirnen verwendet werden lernen.

Neuronen müssen sich verknüpfen

Durch das Ausbilden von Verbindungen mit anderen, sie umgebende Neuronen, von denen jedes eine bestimmte Rolle bei der Erzeugung und Weiterleitung von Nachrichten hat, machen es uns unsere Neuronen möglich zu denken und uns zu bewegen. Ein Neuron kann viele tausende Verbindungen ausbilden.

Nachrichten werden durch chemische Signale, so genannte Neurotransmitter, von einem Neuron zu einem anderen weitergegeben. Es ist ähnlich einem Staffellauf; wenn ein Neuron Neurotransmitter zu einem anderen sendet, feuert es eine Serie an Ereignissen ab, welche das empfangende Neuron aktivieren und darauf vorbereiten die Nachricht weiterzugeben.

Neurotransmitter werden auch Primärsignal (First Messenger) genannt, weil sie das erste Signal sind, das ankommt, wenn ein anderes Neuron eine Nachricht abgefeuert hat. In den Neuronen sind sekundäre Botenstoffe (Second Messengers), unter anderem **zyklisches AMP** und **zyklisches GMP**, welche das Verhalten des empfangenden Neurons als Antwort auf das erste Signal verändern.

Diesen Vorgang kann man mit einem Postboten vergleichen, der versucht einen Brief zuzustellen. Wenn er an die Türe klopft und es macht ein Kind auf, bittet der Postbote das Kind die Nachricht an seine Mutter weiterzugeben. In diesem Beispiel ist der Postbote der Neurotransmitter (oder das Primärsignal), der die Nachricht von außerhalb des Hauses übermittelt, das Kind (oder sekundärer Botenstoff) gibt die Nachricht im Haus an seine Mutter weiter.

Die sekundären Botenstoffe zyklisches AMP und zyklisches GMP sind für die Gehirnfunktion entscheidend. Eine ihrer Funktionen ist, dass sie durch ein Zusammenspiel mit ‘Transkriptionsfaktoren’ Gene aktivieren oder ausschalten können.

Selbst wenn der Ausstoß an Neurotransmittern nur sehr kurz ist, kann er durch das Verändern der Level an zyklischem AMP und zyklischem GMP im Innern der Zelle, eine lange Prägung auf ein Neuron haben, indem er durch ein Zusammenspiel mit Transkriptionsfaktoren Gene an oder aus schaltet.

Um zu wachsen und zu lernen, müssen Neurone entsprechend der Nachrichten die sie empfangen, gebildet und geformt werden. Die Signalübermittlung durch sekundäre Botenstoffe ist für das tägliche Lernen und das Gedächtnis sehr wichtig. Gene, die durch erhöhte Level an sekundären Botenstoffen angeschaltet werden, bewirken, dass die

Verknüpfungen mit anderen Neuronen gestärkt werden oder verloren gehen. Diese Flexibilität in der Stärke von Verknüpfungen zwischen Neuronen ermöglicht die Bildung von neuen Erinnerungen und das Erlernen von neuen Aufgaben.

> **„CHDI und Pfizer haben sehr viel Arbeit in Tierexperimente investiert, um nachzuweisen, dass dieses Medikament interessante Dinge tut. Sie haben außerdem einen sehr verantwortungsvollen und schnellen Weg in klinische Tests angelegt, um zu sehen, ob dieses Medikament das ist was wir alle hoffen - eine wirksame Behandlung für die Huntington Erkrankung "**

Es ist offensichtlich sehr wichtig, den richtigen Level an zyklischem AMP und zyklischem GMP zu besitzen. Neurone, die nicht in der Lage sind, Signale richtig zu empfangen und zu verstehen, verlieren ihre Verknüpfung, was sie absterben lassen kann.

Und Phosphodiesterase im Gehirn?

Und schließlich erreichen wir die wichtige Aufgabe der Phosphodiesterasen. Phosphodiesterasen deaktivieren zyklisches AMP und zyklisches GMP durch das Auseinanderbrechen ihrer chemischen Struktur.

Da Phosphodiesterasen die Signale der sekundären Botenstoffe dämpfen, erlauben Medikamente, die die Phosphodiesterasen blockieren - Phosphodiesterasehemmer - die Anhäufung von zyklischen AMP und zyklischem GMP und verstärken somit ihr Signal.

Normalerweise ist es gut aktive Phosphodiesterasen in unserem Gehirn zu haben - zu viel zyklisches AMP und zyklisches GMP Signal würde zu einer Überstimulierung der Neurone führen. Und wenn es um Chemikalien im Gehirn geht, sollten wir ein feines Gleichgewicht aufrechterhalten.

Das Striatum, durcheinandergebrachte Informationen und neue Hoffnung

In Maus-Modellen der HK haben Forscher entdeckt, dass deren Level an zyklischem AMP im Striatum niedriger ist als bei normalen Mäusen. Das könnte die Erklärung dafür sein, dass diese Gehirnregion besonders empfindlich auf die Folgen der Huntington Erkrankung reagiert.

Obwohl Neurotransmitter die richtigen Signale an die gefährdeten Zellen eines HK-betroffenen Gehirns senden, könnten niedrige Level an sekundären Botenstoffen heißen, dass diese Zellen die Informationen nicht richtig deuten können.

Ein Team von Forschern bei der CHDI, angeführt von Dr Vahri Beaumont, ist daran interessiert, den neuronalen Informationsaustausch zu messen. Sie denken, es ist besser, Tests zu entwickeln, um die Veränderungen, die die Neurone im Austausch miteinander haben können, als zu warten bis die Neurone sterben.

In Zusammenarbeit mit Spezialisten im Messen des Informationsaustausches zwischen Neuronen, haben Beaumont und ihr Team Tests entwickelt, die exakt diesen Austausch zwischen Neuronen messen. Nachdem sie diese Tests etabliert hatten, konnten sie einen merklich veränderten Informationsaustausch zwischen Neuronen im HK Gehirn - vor allem im Striatum, der in der HK am anfälligsten Gehirnregion - zeigen.

Nachrichten zwischen Neuronen werden durch Neurotransmitter und sekundäre Botenstoffe nach außen und ins Innere der Zelle übertragen, ähnlich einem Postboten, der einem Kind eine Nachricht für seine Mutter drinnen überbringt.

Ihr einheitlicher Befund ist, gefährdete Neurone im Striatum von Huntington Mäusen sind 'ruhelos' und zu erregbar.

Bald neue Medikamentenstudien

Um diese Hypererregbarkeit zu testen und zu bekämpfen, hat die CHDI eine Kooperation mit Pfizer, dem internationalen Pharmariesen, gestartet. Pfizer hat gut entwickelte Medikamente, die als Phosphodiesterasehemmer wirken, Viagra eingeschlossen, deshalb haben sie viel Erfahrung, was sich als nützlich bei dieser Problemlösung herausstellen könnte.

Einer von diesen Phosphodiesterasehemmern, TP-10 genannt, blockiert eine spezielle Form von Phosphodiesterasen, von denen größere Mengen in den Teilen des Gehirns vorkommen, die in der Huntington Erkrankung gefährdet sind.

Als die HK Mäuse mit TP-10 behandelt wurden, waren die Ergebnisse sehr ermutigend. Die Forscher haben nicht nur eine generelle Besserung bei den motorischen Fähigkeiten der Mäuse gesehen, sondern auch einen geringeren Verlust an Neuronen im Striatum.

Bei der jährlichen Huntington Therapie-Konferenz, verkündeten Pfizer und die CHDI ihre gemeinsame Anstrengung TP-10 und ein anderes ähnliches Medikament an Menschen zu testen. Im Moment beenden sie ihre Tierstudien und sie planen einige Pilotstudien am Menschen für die Jahre 2012 und 2013.

Diese vorausgehenden Studien sind wichtig um sicherzustellen, dass die Medikamente dort wirken wo man denkt, dass sie wirken sollen und dass sie dort das machen was man annimmt. Wenn alles wie geplant läuft, wird es eine 6-monatige Humanstudie Ende 2013 geben um zu versuchen und zu prüfen, ob diese Medikamente bei HK Patienten wirken.

Das ist eine sehr spannende Entwicklung. CHDI und Pfizer haben sehr viel Arbeit in Tierexperimente investiert, um nachzuweisen, dass dieses Medikament interessante Sachen tut. Sie haben außerdem einen kurzen aber sinnvollen Weg in klinische Testungen angelegt, um zu sehen, ob dieses Medikament das ist was wir alle hoffen - eine wirksame Behandlung für die Huntington Erkrankung.

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

GLOSSAR

Phosphodiesterase ein Protein, das zyklisches AMP und zyklisches GMP aufbricht
Therapie Behandlungen
Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.
ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. 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 6. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/086