

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

## ASO Gen-Stummschaltung reicht weiter, hält länger



Das Stummschalten des HK-Gens mit ASO Medikamenten reicht weiter, hält länger und ist sicher. Bald Studie am Menschen

Von Dr Nayana Lahiri am 22. Juni 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 21. Juni 2012

*Sogenannte Anti-Sense-Oligonukleotide Medikamente oder ASOs sind eine Möglichkeit, das Gen zum Schweigen zu bringen, das die Huntington-Krankheit verursacht. Eine neue Publikation in der Fachzeitschrift Neuron lässt vermuten, dass die ASO Gen-Stummschaltung weiter in das Gehirn hinein reicht als andere Methoden, länger hält und sicher ist.*

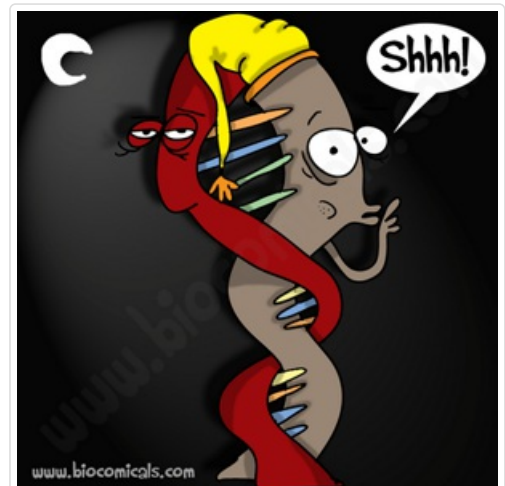
Wir haben gespannt auf die Entwicklungen im Bereich der Gen-Stummschaltung gewartet und so waren wir super aufgeregt, heute in der Top-Zeitschrift Neuron ein wichtiges neues Stück aus der Forschung zu lesen. Eine Gruppe von Forschern, die von Dr. Don Cleveland an der University of California San Diego geleitet wird, hat in Verbindung mit den Pharmaunternehmen Isis Pharmaceuticals, Genzyme und Novartis die **Anti-Sense-Oligonukleotide (ASOs)** für die Huntington-Krankheit entwickelt. Also was haben sie gemacht und was haben sie gefunden?

### Kurze Wiederholung der Genetik

Das Huntington-Gen ist nur eines von rund 25.000 Genpaaren, die die DNA darstellen und den Code zur Herstellung von Proteinen beinhalten, also den Bausteinen der Zellen aus denen unser Körper besteht. Es gibt ein paar Schritte vom DNA-„Code“ zum fertigen Protein. Einer dieser Schritte umfasst **RNA-Botschaften** oder **mRNA**.

Das Huntington-Gen ist der Code, der wenn er übersetzt wird, das Huntington mRNA herstellt. Es ist das mRNA, das einer Zelle sagt, wie das Huntingtin-Protein zu bilden ist. Menschen, die die Huntington-Krankheit haben, haben eine normale und eine verlängerte Kopie des Gens, somit bilden sie zwei verschiedene Arten von mRNA.

Seitdem das Huntington-Gen vor fast 20 Jahren identifiziert wurde, haben Wissenschaftler versucht zu verstehen, was es macht, wie es die Symptome der Huntington-Krankheit verursacht und wie man es effektiv ausschaltet.



Gen Stummschaltung – das Gen „abschalten“, das für die Huntington-Krankheit verantwortlich ist - ist einer der vielversprechendsten Ansätze, an denen die Forscher arbeiten.  
Quelle: [www.biocomicals.com](http://www.biocomicals.com) by Alper Uzun, PhD

# Das Ausschalten des Gens

Es gibt eine Reihe von Methoden zum Abschalten des Huntington-Gens. Die vielleicht bekannteste ist die **RNA-Interferenz**, die auch als RNAi oder manchmal als siRNA bekannt ist.

Ein anderer Ansatz verwendet ein etwas anderes Molekül namens **Anti-Sense-Oligonukleotide** oder **ASOs**.

ASOs sind ein bisschen wie eine Kreuzung zwischen DNA und mRNA. Sie sind chemisch ähnlich der DNA, aber aus einem einzigen Strang hergestellt so wie mRNA. Genau wie andere Medikamente der Gen-Stummschaltung wurden sie entworfen, um auf dem Huntington mRNA zu kleben und der Zelle zu sagen, sie zu zerstören, so verhindert es, dass das abnormale Huntingtin-Protein je produziert wird.

Die Theorie dahinter ist, dass falls man verhindert, dass das abnormale Huntingtin Protein hergestellt wird, verhindert man seine schädliche Wirkung auf die Zellen, und deshalb vermindert oder verzögert es die Symptome.

In den vergangenen Monaten haben wir gute Nachrichten von mehreren Gruppen gehört, die an RNAi Medikamenten arbeiten, aber bis vor kurzem haben die ASO-Forscher nicht so viel publiziert. Das hat sich nun mit dieser neuesten Veröffentlichung verändert, die uns auf den neuesten Stand aus mehreren Jahren harter Arbeit bringt.

Die menschlichen klinischen Studien von ASOs in anderen neurologischen Erkrankungen haben bereits begonnen, aber die Situation in der Huntington-Krankheit wurde durch einige unbeantwortete Fragen verlangsamt.

## Die Wirkung von ASOs

In dieser brandneuen Arbeit hat eine Reihe von cleveren Forschern die Auswirkungen der Verwendung der ASOs in 3 verschiedenen Mausmodellen der Huntington-Krankheit angesehen und auch in einem Affenmodell (die nächstbeste Sache zum Menschen im Hinblick auf Tiermodelle), um zu versuchen, die Antworten auf eine Reihe verschiedener Fragen herauszufinden.

Bei den Affen wurde das Medikament in die Rückenmarksflüssigkeit gespritzt - ein weniger invasives Verfahren als die Injektion in das Gehirn und eine, die man für menschliche Patienten bevorzugen würde.

### 1. Was passiert, wenn man ein ASO einflößt und wie lange dauert es?

Nun, sie haben die ASOs für zwei bis drei Wochen in die Hirnkammern (flüssigkeitsgefüllte Räume im Gehirn) infundiert. Dies führte zu einem verringerten Niveau des abnormalen Huntingtin-Proteins in vielen Bereichen, die

” ASOs behandeln die Teile des Gehirns, die es den anderen Gen Stummschaltungs-Techniken nicht gelungen ist zu erreichen



bekannt dafür sind, im Gehirn wichtig zu sein, einschließlich des Striatum, das am deutlichsten bei der Huntington-Krankheit betroffen ist. ASOs konnten viel weiter im Gehirn verbreitet werden, als wir es mit RNAi-Medikamenten gesehen haben.

Außerdem blieb das Niveau für eine lange Zeit niedrig - bis zu drei Monate nach der Beendigung der Infusion.

## 2. Was geschah mit den Symptomen?

Die Forscher sind in der Lage bei Tiermodellen die Symptome mit Tests zur Messung der Bewegungen und des Verhaltens zu überwachen. Die Tiere, die mit ASOs behandelt wurden, verbesserten sich im Vergleich zu ihren unbehandelten Pendanten. Noch besser ist, dass die Verbesserung für eine lange Zeit aufrechterhalten wurde - und nicht nur solange das Niveau des Proteins niedrig blieb. Die Symptome waren einige Monate nachdem das Niveau an abnormalen Huntingtin Protein wieder den Wert von vor der Behandlung zurück hatte, immer noch besser.

Dies unterstützt die Idee, dass das Gehirn nur ein wenig Unterstützung benötigt, um die Auswirkungen des Huntington-Gens zu überleben. Der prominente Huntington-Forscher Carl Johnson prägte den Begriff "**Huntingtin-Urlaub**" um zu behaupten, dass eine kurze Pause von dem schädlichen Protein alles sein kann, was erforderlich ist, um das Gleichgewicht anzutippen zu Gunsten der Wiederherstellung.

\*3. Wann ist die beste Zeit, um die Behandlung zu geben? \*

Diese Studie legt nahe, dass eine frühzeitige Behandlung wahrscheinlich besser ist.

Motorische Symptome verbesserten sich in einem bestimmten Mausmodell innerhalb eines Monats nach der Behandlung und verbesserten sich weiter bis die Huntington Mäuse nicht anders aussahen als die normalen Mäuse. Verhaltensauffälligkeiten wurden innerhalb von 2 Monaten der Behandlung in dem normalen Zustand wiederhergestellt.

Wenn ältere Mäuse mit mehr Symptomen behandelt wurden, verbesserten sich ihre Motorik und Verhaltensauffälligkeiten, aber es dauerte viel länger für spürbare Verbesserungen und sie hatten nicht so viel zurückgewonnen wie die jüngeren, gesünderen Mäuse.

\*4. Was passiert, wenn man das "normale" Huntingtin mRNA blockiert? \*

Dies ist eine der wichtigsten Fragen, die uns davon abhält, Studien bei der Huntington-Krankheit zu beginnen. Wir wissen, dass das Huntingtin-Protein für die frühe Entwicklung von wesentlicher Bedeutung ist, da Maus-Embryonen, die entwickelt wurden, um kein Huntingtin zu produzieren, sterben bevor sie geboren werden. Ist es sicher, die Produktion sowohl des normalen als auch des abnormalen Huntingtin-Proteins beim Erwachsenen abzuschalten?

Dank dieser Arbeit und der Arbeit anderer Forscher der Gen-Stummschaltung kommen wir einer Antwort immer näher. Das Ausschalten des normalen Huntington mRNA für bis zu 3 Monate wurde von gesunden Affen gut vertragen. In den Tiermodellen der Huntington-Krankheit hat das Abschalten sowohl des normalen als auch des abnormalen mRNA die Menge der Wiederherstellung nicht verändert und hatte keine schlimmen Folgen.

Der einzig mögliche Knackpunkt ist jetzt, dass Menschen möglicherweise empfindlicher sind bei weniger Huntingtin als jedes Tier, an dem man die Medikamente testen konnte. Nur eine Studie mit Patienten wird uns das mit Sicherheit sagen.

## Das sind alles gute Nachricht

Wir haben jetzt Beweise, dass ASOs die Teile des Gehirns behandeln, was anderen Gen-Stummschaltungs-Techniken nicht gelungen ist zu erreichen. Nicht nur das, sondern eine kurzfristige Infusion mit ASOs war ausreichend, um das Fortschreiten der Symptome der Huntington Tiermodelle zu verzögern. Und die Umkehrung der Symptome hält viel länger als erwartet, auch nachdem das Niveau des abnormalen Huntingtin Proteins zur Normalität zurückkehrte.

## Was passiert als nächstes?

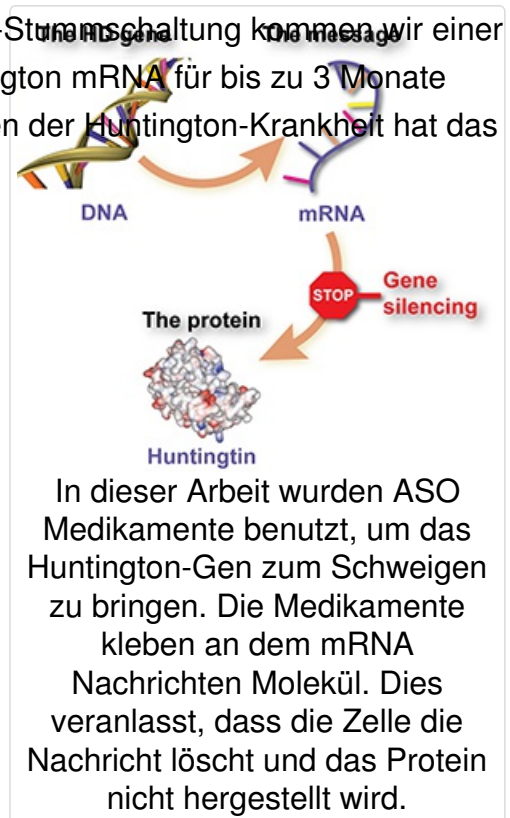
Wir wissen, dass Menschen, die das erweiterte Huntington-Gen tragen, viele Jahre vollkommen gesund bleiben können, obwohl das abnormale Huntingtin Protein von Geburt an hergestellt wird.

Vielleicht wird eine einmalige Behandlung mit ASOs oder die Behandlung einmal im Jahr ausreichen, um "die Krankheitsuhr zurückzusetzen" durch eine ausreichend lange Blockierung der Produktion des Huntingtin-Proteins, um die Zellen die Anhäufung aufräumen zu lassen. Die nächste Stufe der Forschung dieser Gruppe wird es sein, anzuschauen, wie lange eine einzelne ASO Injektion anhält.

Diese Arbeit zeigt auch, dass die Infusion in die Rückenmarksflüssigkeit gut genug sein könnte für die ASO Medikamente. Das ist kein Zuckerschlecken, aber es ist relativ einfach im Vergleich zum Anbringen von Rohren und Pumpen, um Medikamente direkt ins Gehirn zu bekommen.

Wir müssen auch herausfinden, wie viel ASO benötigt wird, um eine Wirkung beim Menschen zu produzieren, wann und für wie lange es gegeben werden sollte und auf unerwartete Nebenwirkungen vorbereitet sein.

Aber es scheint, dass wir noch näher als je zuvor an menschlichen Gen-Stummschaltungs-Huntington-Studien sind. Und mit mehreren unterschiedlichen Gruppen, die alle am Rande der Studien und begierig darauf sind, die ersten zu sein, die ihre Medikamente an Patienten testen,



ist es wirklich eine aufregende Zeit für die Gen-Stummschaltung bei der Huntington-Krankheit.

---

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

---

## Glossar

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

**RNA-Interferenz** Eine Art von Behandlung zur Gen-Stummschaltung bei der speziell entworfene RNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten.

**Neuron** Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen

**siRNA** Eine Möglichkeit zur Abschaltung der Gene mit Hilfe von speziellen RNA-Molekülen - wie DNA, aber nur aus einem einzigen Strang gemacht - die auf das Nachrichten-Molekül in den Zellen gerichtet sind und ihnen sagen, ein bestimmtes Protein nicht herzustellen

**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 16. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/087>