Gen-Stummschaltung-Medikament ist sicher bei ALS-Patienten - herbei mit den Huntington-Studien!

Gen-Stummschaltung-Arznei (ins Rückenmark von ALS-Patienten injiziert) zeigt Sicherheit. Gut für ähnliche HK-Studien.

Von Joseph Ochaba | 7. Juli 2013 | Bearbeitet von Professor Ed Wild | Übersetzt von Michaela Winkelmann | Ursprünglich veröffentlicht am 29. Juni 2013

Die Gene-Stummschaltung-Medikamente, die den Zellen sagen, damit aufzuhören, das schädliche Huntingtin-Protein herzustellen, sind unter den Top-Ansätzen an denen gearbeitetet wird, um die Huntington-Krankheit zu bekämpfen. Eine Studie am Menschen mit "ASO"-Gen-Stummschaltung-Medikamenten hat bei der Motoneuron-Krankheit gerade gezeigt, dass das Medikament und die Auslieferungsmethode sicher sind, dies fördert die Pläne, um die klinischen Studien mit diesen Medikamenten in der Huntington-Krankheit in Gang zu bringen.

Gen-Schweigen ist Gold

Abnormale oder mutierte Proteine sind die Ursache vieler Gehirnerkrankungen einschließlich der Huntington-Krankheit. Die Behandlungen zur "Gen-Stummschaltung" sind Designer-Medikamente, die den Zellen sagen, damit aufzuhören, ein bestimmtes schädliches Protein herzustellen. Ein Gen ist ein Rezept für ein Protein, aber die Zellen machen eine "Arbeitskopie" des Gens, die Befehle enthält, die immer wieder gelesen werden, um das Protein viele Male herzustellen. Die Gen-Stummschaltung-Medikamente sind sorgfältig entworfen, um am Nachrichtenmolekül eines ausgewählten Proteins festzukleben, so dass es nicht gelesen wird und weniger seines Proteins hergestellt wird.

An dieser Gen-Stummschaltung-Studie beteiligten sich Patienten mit ALS, was auch als die Motoneuron-Krankheit und Lou-Gehrig-Krankheit bekannt ist, nach dem berühmten Baseball-Spieler, der die Krankheit hatte. Der Physiker Stephen Hawking, hier schwebend in der Schwerelosigkeit dargestellt, hat auch ALS.

Die Gen-Stummschaltung-Medikamente sind wahrscheinlich der beste Ansatz, an dem derzeit gearbeitet wird, um die Huntington-Krankheit zu bekämpfen. Viele Gene-Stummschaltung-Medikamente haben auch in Tiermodellen der Huntington-Krankheit gut funktioniert. Es gibt verschiedene “Varianten” von Gen-Stummschaltung, die unterschiedliche chemische Strukturen und Methoden benutzen, um das Medikament ins Gehirn zu bekommen.

Dieser Artikel bezieht sich auf eine Patienten-Studie von *Antisense-Oligonukleotiden* oder *ASOs*. ASOs sind eine besondere Variante von Gen-Stummschaltung, die in der Lage sind, ganz gut durch das Nervensystem verteilt zu werden, wenn sie ins Rückenmark injiziert werden, und sie sind in der Lage, die “Zollstation” unseres Gehirns, die als Blut-Hirn-Schranke bekannt ist, zu überqueren - ein großes Problem mit dem die Wissenschaftler konfrontiert werden, die die Medikamente für die Erkrankungen des Gehirns entwickeln.

Wer ist Lou?

Die Patienten in dieser Studie hatten eine Krankheit, die drei Namen hat: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) Motoneuron-Krankheit und Lou Gehrig-Krankheit. Gehrig war ein berühmter Baseball-Spieler, der an dieser Krankheit litt, die die Nervenzellen im Gehirn und das Rückenmark betreffen, was schließlich zu einer Lähmung und zum Tod führt.

In der Huntington-Krankheit haben alle Patienten die gleiche genetische Mutation in dem Gen, das für die Herstellung des Huntingtin-Proteins verantwortlich ist. In ALS hat nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten eine bekannte genetische Mutation. Etwa 2 % haben eine bestimmte Mutation in einem Protein namens Superoxid-Dismutase 1 (*SOD1*), die eine familiäre oder erbliche Form der Krankheit verursacht.

Während die Arbeiten im Gange sind, um die ASO-Gen-Stummschaltung-Medikamente für die Huntington-Krankheit zu entwickeln, wurde die allererste Studie von ASOs am Menschen gerade bei der ALS beendet, um eine Erkrankung des Nervensystems zu behandeln. Die Studie war eine gemeinsame Anstrengung von Forschern der Washington University School of Medicine, Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins University und Methodist Neurological Institute in Zusammenarbeit mit Isis Pharmaceuticals. Die Ergebnisse wurden kürzlich in der Fachzeitschrift Lancet Neurology berichtet.

Die Forscher haben dargelegt, das Sicherheitsprofil von experimentellen ASOs zu testen, die darauf zielen, das Gen SOD1 zum Schweigen zu bringen . Alle Patienten wurden genetisch untersucht und die Mutationen im SOD1, die ihre ALS verursachten, wurden gefunden. Zum ersten Mal wurden ASOs direkt in die Flüssigkeit, in der das Gehirn schwimmt und ins Rückenmark injiziert, das sogenannte Gehirnwasser (auf Englisch: „cerebrospinal fluid“, abgekürzt mit CSF).

Wie haben sie es gemacht?

> **„ASOs sind eine besondere Variante der Gen-Stummschaltung, die in der Lage sind, sich sehr gut durch das Nervensystem zu verteilen, wenn sie in die Rückenmarksflüssigkeit injiziert werden “**

In dieser klinischen Studie waren 21 ALS-Patienten in vier verschiedenen Gruppen eingeschrieben. In jeder Gruppe erhielten einige Patienten einen inaktiven “Placebo”, während andere den Wirkstoff erhielten. Die Dosis des Arzneimittels war in jeder Gruppe unterschiedlich. Eine kleine elektronische Pumpe wurde chirurgisch unter der Haut platziert und sie lieferte kontinuierlich geringe Mengen des Medikamentes langsam über einen Katheter in das Rückenmark. Sie können sich das so ähnlich wie eine Spinalanästhesie vorstellen, die die Frauen während der Geburt ihres Kindes bekommen, aber es dauert viel länger.

Sicherheit geht vor!

Eine wichtige Sache, die zu beachten ist, ist dass das Ziel dieser klinischen Studie nicht war festzusellen, ob dieses ASO-Medikament ALS heilen würde, sondern um die Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis der ASO von Isis, die das Niveau des Proteins SOD1 senkt, zu überwachen. Darüber hinaus wollten die Forscher untersuchen, ob das Medikament das Checkpoint System des Gehirns mit dem Pumpenzustellungssystem erfolgreich überschreiten konnte. Gemäß der Studie kamen die Forscher zur Schlussfolgerung, dass das Sicherheitsprofil sehr gut war. Keiner der Studienteilnehmer erlebte irgendein ernsthaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsproblem im Zusammenhang mit dem Verfahren oder der Injektion der Test-ASOs. Eine der Nebenwirkungen, die von den meisten Patienten berichtet wurde, war eine Art vorübergehender Kopfschmerz oder Rückenschmerzen nach dem Medikamenten-Zustellung-Verfahren und der Sammlung der Rückenmarksflüssigkeit, die wahrscheinlich aufgrund des Verfahrens selbst und nicht des

Medikamentes war. Zusätzlich zum Blick auf das Sicherheitsprofil des Medikamentes nach den Injektionen, nahmen die Forscher Proben, um zu überprüfen, ob das Stummschaltung-Medikament im Rückenmark der Patienten zirkulierte, und dass es nach der Behandlung erhöht war und dann schnell vom Körper entfernt wurde - alles das wurde bestätigt.

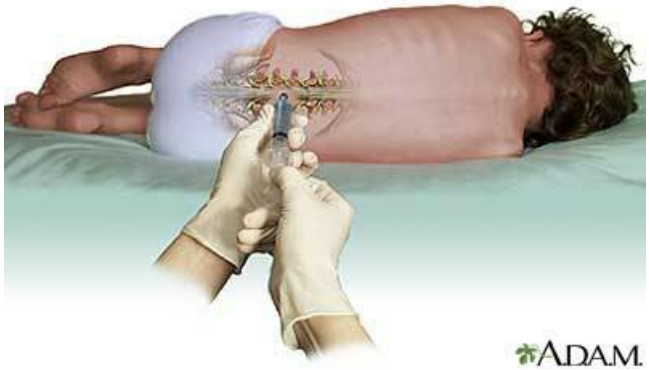
Haben sie das Ziel erreicht?

Da das Ziel des ASO-Medikamentes ist, das Niveau des SOD1-Proteins zu reduzieren, scheint es sinnvoll zu sein zu fragen, ob das Medikament das tat oder nicht. Aber denken Sie daran, dies war eine Sicherheitsstudie, um eine Vorstellung davon zu bekommen, ob die Regulierung der ASOs ins Nervensystem hinein gefährlich ist. Die Forscher hatten keine wirkliche Erwartung, dass diese Behandlung, die bei niedrigen Dosen für eine kurze Zeit gegeben wurde, das Niveau des mutierten SOD1-Proteins verändern würde. Sie analysierten das Niveau des SOD1-Proteins im CSF, fanden aber keine Veränderungen. Alle Dosen des Medikaments waren niedrig und höhere Dosen werden in zukünftigen Studien wahrscheinlich benötigt werden, um das giftige Protein effektiv zum “Schweigen” zu bringen.

Weitere Hinweise

Die Forscher waren in der Lage, den SOD1-Spiegel im Rückenmark eines Studienteilnehmers zu untersuchen, der ein paar Monate nach der ALS-Behandlung starb. Sie fanden heraus, dass das Gewebe dieses Patienten im Vergleich zu anderen mit der Krankheit ein SOD1-Protein-Niveau am unteren Ende des normalen Bereichs hatte. Zusätzlich war ein Teil des ASO-Medikamentes im Rückenmark dieser Person nachweisbar. Das deutet darauf hin, dass die ASO-Medikamente in der Lage sein können, für eine recht lange Zeit zu bleiben.

Was kommt als nächstes?



Das ASO-Medikament wurde bei ALS-Patienten mit einem Verfahren ähnlich einer Lumbalpunktion ins Rückenmark injiziert. Nicht gerade ein Spaziergang, aber ein bisschen

einfacher als die Gehirn-Chirurgie, die für andere "Varianten" der Gen-Stummschaltung erforderlich sein könnte.

Quelle: A.D.A.M. Inc.

Das ASO-Medikament in dieser Studie wurde von Isis Pharmaceuticals entwickelt und hergestellt. Teil ihres Erfolges beruht auf klugen chemischen Modifikationen, die sie an ihren ASOs machen, damit sie länger im Körper bleiben und gut an ihren Zielen festkleben. Das Unternehmen arbeitet daran, ASOs herzustellen, um verschiedene Krankheiten inklusive der Huntington-Krankheit zu behandeln. Für die SOD1-Stummschaltung in ALS, planen sie die ASOs chemisch zu optimieren bevor sie weitere Sicherheits-und Medikamentenherapie-Studien starten, vermutlich mit höheren Dosen und längeren Behandlungszeiten.

Da die Dosis ansteigt, werden sie beobachten, um sicherzustellen, dass die Therapie keinen ernsten Schaden des Gehirns oder andere Nebenwirkungen verursacht, wenn es den SOD1-Protein-Spiegel senkt.

Was ist mit der Huntington-Krankheit?

Jede gute Nachricht über die Gen-Stummschaltung wird zu Recht mit Vorfreude von den Huntington-Familienmitgliedern empfangen. Aber es lohnt sich uns daran zu erinnern, dass das Medikament, das in dieser Studie verwendet wurde, nicht bei der Huntington Krankheit funktioniert, weil es auf das SOD1-Protein statt dem mutierten Huntingtin zielt. Die Medikamente für die Huntington-Krankheit müssen separat entwickelt werden und durchlaufen ihre eigenen Sicherheitstests.

Es ist auch wichtig zu beachten, dass die geringe Teilnehmerzahl in dieser Studie die Schlussfolgerungen über die Sicherheit begrenzt, selbst bei diesem besonderen ASO-Medikament in der Motoneuron-Krankheit. Seltene Ereignisse oder Nebenwirkungen können möglicherweise in einer so kleinen Gruppe nicht auftreten.

Wie wir im April berichtet haben, hat Isis Pharmaceuticals vor kurzem ein riesiges 30-Millionen-Dollar-Abkommen mit dem Pharmakonzern Roche abgeschlossen, um zusammenzuarbeiten, um ihre Huntingtin-Stummschaltung-ASOs in klinische Studien für die Huntington-Krankheit zu bekommen. Isis hat eine erfolgreiche Sicherheitsstudie eines ASO-Huntingtin-Gen-Stummschaltung-Medikamentes in Primaten durchgeführt - ein bedeutender Schritt auf dem Weg, um ein Medikament für Studien am Menschen zuzulassen. Im Moment schärft Isis seine Medikamente für die Huntington-Krankheit und entscheidet, welches das Beste ist, um weiter nach vorne zu kommen, hinein in klinische Studien am Menschen.

Also liefern die ermutigenden Ergebnisse aus dieser Studie bei ALS-Patienten wertvolle Erkenntnisse, die dabei helfen die ASO-Huntingtin-Gen-Stummschaltung-Studien, die derzeit für die Huntington-Patienten in der nahen Zukunft geplant werden, vorzubereiten.

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

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

Therapie Behandlungen

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

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

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 8. Mai 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/131