

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

Raptor gibt die Ergebnisse der Cysteamin-Studie für die Huntington-Krankheit bekannt



Raptor Pharmaceuticals gibt die Zwischenergebnisse einer Langzeitstudie von Cysteamin bei der HK bekannt

Von Dr Jeff Carroll am 17. August 2014

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 10. April 2014

Eine Chemikalie namens Cysteamin ist seit langem von Interesse als potenzielle Therapie für die Huntington-Krankheit. Nun hat Raptor Pharmaceuticals die Zwischenergebnisse einer Studie von Cysteamin bei Huntington-Patienten bekanntgegeben. Die Studie verfehlt ihre vorgegebenen Ziele, aber es gibt einige interessante Details in den Daten, die darauf hindeuten, dass die fortlaufende Studie Aufmerksamkeit verdient.

Trans-glu-was?

Cysteamin ist eine Substanz mit einer sehr einfachen chemischen Struktur. Wenn man es Zellen zuführt, die in einer Petrischale gezüchtet werden, blockiert es die Aktivität von winzigen Maschinerien namens “**tissue trans-glutaminases**” oder **tTG**. Grundsätzlich funktionieren tTGs als zelluläre Klebestifte, die Proteine zu großen Klumpen zusammenfügen.

Manchmal ist das Verkleben von Proteinen wirklich nützlich - die Herstellung unserer Haare und der Haut sowie die Blutgerinnung verlassen sich alle auf die ordnungsgemäße Funktion dieser kleinen Klebemaschinen. Ein anders Mal kann dieser Prozess schief gehen und Klumpen von Proteinen bilden, wo es nicht sein sollte.

Die Huntington-Krankheit, Glutamin und tTG

Das **Huntingtin**-Protein, das vom Huntington-Gen produziert wird, ist die Quelle für die meisten der Probleme, die sich zur Huntington-Krankheit zusammenfügen. Die Proteine führen die meiste Arbeit aller Zellen unseres Körpers aus. Sie werden hergestellt aus den Anweisungen, die in unserer DNA codiert sind.



Cysteamin reduziert die Aktivität der zellulären Klebestifte namens

tTGs, die zunächst für vielversprechend gehalten wurden für die Huntington-Gehirnzellen.

Die Mutation, die alle Huntington-Patienten tragen, ist eine Erweiterung eines sich wiederholenden DNA-Abschnitts im Huntington-Gen, das „C-A-G“ heißt, und sich sehr häufig wiederholt. Wenn das Huntington-Gen von einer Zelle verwendet wird, um ein Huntingtin-Protein herzustellen, führen diese zusätzlichen CAGs zu einer langen Strecke des Eiweißbausteins **Glutamin** in der Nähe von einem Ende des Huntingtin-Proteins.

Wenn dieser sich wiederholende Abschnitt von Glutamin größer ist als normal, wird das ganze Huntingtin-Protein extra klebrig. Viele Zellen von Huntington-Patienten, insbesondere die Gehirnzellen, die Neuronen genannt werden, enthalten Klumpen von klebrigem Protein, die meist von dem mutierten Huntingtin-Protein hergestellt werden.

Diese Klumpen von klebrigen Proteinen werden in einer Reihe von anderen Erkrankungen des Gehirns, einschließlich der Parkinson- und Alzheimer-Krankheit gefunden, obwohl die Klumpen jeweils aus unterschiedlichem Material hergestellt werden. Diese Gemeinsamkeit der Krankheiten machte Huntington-Wissenschaftler aufgeregt, als sie in den 1990er Jahren zum ersten Mal beschrieben wurde.

Beschleunigt das Einfügen von Proteinen die Huntington-Krankheit?

Zurück zu den „tissue trans-glutaminases“! Diese Klebestift-Maschinerien verwenden Glutamin bei der klebrigen chemischen Reaktion, die sie ausführen. Das ist das gleiche Glutamin, das in zusätzlicher Menge in der mutierten Version des Huntington-Proteins gefunden wird.

In den frühen 2000er Jahren gab es eine Flut von Studien, die zeigten, dass tTG verursachen kann, dass mutierte Huntingtin-Proteine schneller verklumpen und die Zellen beschleunigen, die großen Klumpen von Proteinen zu bilden.

Dies gab den Wissenschaftler ein schönes Modell, wie die Huntington-Krankheit passieren könnte: die Huntington-Mutation bewirkt, dass das Huntingtin-Protein extra klebrig ist, es klebt große Klumpen von Müll durch tTGs zusammen, dann werden die Gehirnzellen krank und die Huntington-Krankheit ist das Ergebnis. Das war eine besonders spannende Idee, weil die Wissenschaftler wussten, dass einfache Chemikalien wie **Cysteamin** tTG blockieren und so nützlich sein könnten als Huntington-Medikamente.

Unter der Annahme, dass diese Ideen wahr sind, **sollten** wir in der Lage sein, tTGs mit Cysteamin zu blockieren, die Anhäufung von zellulärem Müll zu verlangsamen und die Huntington-Krankheit zu verhindern. Von der Logik entzückt, beeilten sich die Huntington-Wissenschaftler, um die Idee zu testen.

Und wirklich, die Behandlung von Huntington-Mäusen mit Cysteamin (oder tTG insgesamt loszuwerden mittels Verwendung genetischer Tricks) machte ihre Huntington-Symptome besser. Großartig, richtig?

Nun stellte sich heraus, dass die Ergebnisse nicht so einfach sind. Mäuse, die mit Cysteamin behandelt wurden, ging es besser, aber sie zeigten **keine** Hinweise auf reduzierte Klumpen von Proteinen in ihrem Gehirn! Das Medikament hatte genau die wohltuende Wirkung, die die Wissenschaftler vorhergesagt hatten, aber es schien nicht in der Art und Weise zu funktionieren, wie sie es vorausgesagt hatten, dass es wirken würde.

Ziele und Mechanismen, wer braucht die?

Bei der Entwicklung von Medikamenten, sprechen die Wissenschaftler oft von **Zielen** und **Mechanismen**. Ein "Ziel" ist der spezifische Teil der Zelle, an dem man versucht, sein Medikament anzubringen. In diesem Fall wurde vorgeschlagen, dass das Ziel für Cysteamin die tTGs sind - die Maschinerien, deren Arbeit man versucht, mit einem Medikament zu verändern.

Man entwirft Medikamente, um an bestimmten Zielen dran zu bleiben, weil man versucht, einen bestimmten "Mechanismus" zu stören. Dies ist der zelluläre Prozess, von dem man denkt, dass man ihn verlangsamen oder beschleunigen muss, damit die Zelle besser funktioniert.

In diesem Fall war der vorgeschlagene Mechanismus für Cysteamin, dass es tTG blockieren würde, dies würde resultieren in weniger Verklumpung von mutierten Huntington-Proteinen und dass die Zellen als Ergebnis gesünder wären.

Den Huntington-Mäusen, die mit Cysteamin behandelt wurden, ging es besser, sie hatten aber nicht weniger Proteinklumpen. Das legt nahe, dass das Medikament vorteilhaft ist, aber dass der vorgeschlagene Mechanismus wohl falsch war.

Ist das wichtig? Viele Medikamente wurden ohne Verständnis für ihren Mechanismus entwickelt. Menschen kauten seit Jahrtausenden zur Schmerzlinderung auf Weidenbaumrinde, ohne zu verstehen, dass eine Verbindung, die dort gefunden wurde, Acetyl-Salicylsäure, den Prozess der Entzündung stört.

Aber wenn man bessere Medikamente entwickeln will, hilft es, wenn man den Mechanismus versteht, mit dem sie arbeiten. Dieses Wissen lässt Wissenschaftler im Labor arbeiten, um neue Varianten des Präparates auszuarbeiten, die besser funktionieren.

Also ist ein Medikament ohne einen Mechanismus besser als ein Kick im Kopf, aber es ist nicht das beste Szenario für einen Medikamenten-Jäger.

Befruchtet Cysteamin die Gehirnzellen?

” Wir werden zurückgelassen mit dem Gedanken, dass das Medikament funktionieren könnte, wenn es bei der richtigen Bevölkerungsgruppe getestet wird, aber wir können nicht sicher sein, ob das ein positives Ergebnis oder ein Glücksfall war.

“

Im Jahr 2006 schlug eine Gruppe unter der Leitung von Sandrine Humbert vom Institut Curie in Frankreich einen neuen Mechanismus vor, wie Cysteamin funktionieren könnte. Ihre Gruppe behandelte Mäuse mit Cysteamin und fand heraus, dass es eine Menge an einer wirklich wichtigen Chemikalie erhöhte, die als „brain-derived neurotrophic factor“ oder **BDNF** bekannt ist.

BDNF wirkt als „Dünger“ für die Gehirnzellen und verringerte Mengen an BDNF wurden vorgeschlagen, um zur Entwicklung der Huntington-Krankheit beizutragen. Wenn Cysteamin also den BDNF-Spiegel im Gehirn erhöht, könnte dies ein wirklich gutes Argument zu seinen Gunsten sein.

Welche der Mechanismen im Spiel sind, wenn Menschen Cysteamin einnehmen, ist nicht klar und muss für die zukünftige Arbeit mit diesem Medikament beachtet werden.

Das Design der CYST-HD-Studie

Die CYST-HD-Studie wurde entwickelt, um zu testen, ob Cysteamin wirksam ist beim Verlangsamen des Fortschritts der Huntington-Krankheit. In die Studie wurden 96 Huntington-Patienten an dem Centre Hospitalier Universitaire d'Angers in Frankreich aufgenommen.

Die Studie wurde geplant, um 3 Jahre zu dauern, was länger ist als die meisten Huntington-Studien dieser Art ist. Das ist eine gute Idee, da es einem Medikament einen längeren Zeitraum gibt, um eine Wirkung zu haben, was bei einer langsam fortschreitenden Krankheiten wie der Huntington-Krankheit erforderlich sein könnte. Die vor kurzem angekündigten Ergebnisse stammen aus der Mitte der Studien - 18 Monate nachdem alle Patienten die Behandlung begannen.

Jeder der 96 Patienten wurde eingeteilt: entweder eine Markenform von Cysteamin bekannt als **RP103** hergestellt von **Raptor Pharmaceuticals** zu bekommen oder in eine Kontrollgruppe, die inaktive Pillen namens **Placebo** einnahmen. Das Medikament schien ziemlich gut verträglich zu sein, da 89 von 96 Patienten auf dem ihnen zugewiesenen Medikament seit 18 Monaten blieben.

Ein weiterer interessanter Aspekt der Studie ist, dass nach 18 Monaten alle Teilnehmer auf RP103 umgestellt wurden. Also, wenn das Medikament einige positive Wirkung hat, muss niemand für die gesamte 3-Jahres-Laufzeit das Placebo einnehmen.

Angesichts der langen Dauer der Studie entschieden sich die Forscher, dass alle Teilnehmer, ihre anderen Medikamente weiter einnehmen. Es wäre schwierig für Patienten, ihre anderen Medikamente für die Dauer der 3-jährigen Studie zu stoppen.

Was haben sie herausgefunden?



Raptor kündigte die 18-Monats-Ergebnisse mit RP103 in einer Pressemitteilung an, die behauptet: "deutlich langsamerer Fortschritt des Gesamt-Motor-Score bei den mit RP103 behandelten Patienten ohne Tetrabenazin". Das klingt gut, aber was heisst das?

Jedes Mal, wenn zwei Gruppen von Patienten bei einigen Symptomen gemessen werden, ist es verpflichtend, dass es einige Unterschiede zwischen ihnen gibt. Die wichtige Frage ist, ob dieser Unterschied durch Zufall oder eine echte Wirkung eines Medikamentes entsteht.

Wissenschaftler nutzen **statistische Tests**, um uns zu sagen, wie "überraschend" ein Unterschied ist. Wenn es wirklich überraschend ist, glaubt man, dass der Unterschied wirklich ist, anstatt durch Zufall aufgetreten ist. Wir nennen das ein **statistisch signifikantes** Ergebnis.

Der "Gesamt-Motor-Score" ist ein Maß dafür, wie schwer die Bewegungssymptome eines Huntington-Patienten sind. Die mit Cysteamin behandelten Patienten hatten einen etwas besseren Motor-Score als die in der Placebo-Gruppe in der CYST-HD-Studie. Der Unterschied zwischen ihnen war jedoch nicht sehr groß, und die statistischen Tests zeigten, dass es **nicht** statistisch signifikant war.

Man beachtet jedoch, dass es den Patienten erlaubt worden war, ihre normalen Medikamente zu behalten. Ein verbreitetes Medikament ist **Tetrabenazin**, das häufig verwendet wird, und bekannt ist, den Gesamt-Motor-Score zu verbessern.

Die Wissenschaftler von Raptor folgerten, dass Tetrabenazin das Ergebnis der Studie durch das Verschleiern der Vorteile von RP103 stören könnte. Also beschlossen sie, die Teilnehmer in diejenigen einzuteilen, die Tetrabenazin einnehmen bzw. diejenigen, die es nicht einnehmen.

In der Gruppe der Patienten, die Tetrabenazin nicht einnehmen, gab es eine Verbesserung der motorischen Symptome bei den Menschen, die RP103 einnehmen. Diese Verbesserung **war** statistisch signifikant, im Gegensatz zu dem Unterschied bei denjenigen Patienten, die sowohl Tetrabenazin als auch RP103 einnehmen.



Die Studie von Raptor verpasste ihr Hauptzielgruppe, aber eine Kugel fiel in ein Loch. Aber weil das nicht im Voraus als Ziel angekündigt wurde, ist es schwierig zu wissen, ob es nur ein Zufall war.

Also hat es funktioniert oder nicht!?

Komm schon Jeff, erzähl es uns direkt: Ist diese Studie gescheitert oder ist sie gelungen?

Es ist nicht einfach, mit Sicherheit zu sagen, ob RP103 Auswirkungen hatte. Um zu verstehen warum, stellen wir uns vor Billard zu spielen. Wenn man beim Schießen einen komplexen trickreichen Schuss machen will, muss man vorher sagen, was man tun wird. Den Menschen vor dem trickreichen Schuss seine Pläne zu sagen, ist der einzige Weg, um die Zuschauer davon zu überzeugen, dass das was geschehen ist, das ist was man tatsächlich geplant hatte.

Raptor hat gerade effektiv einen trickreiche Schuss eingelocht - eine Gruppe der Huntington-Patienten hatte "deutlich" bessere Motor-Scores. Leider haben sie diesen Schuss **nicht** benannt, bevor sie ihn schafften. Und der Schuss von dem man uns vorher **erzählte** - der Vergleich zwischen allen mit RP103 behandelten und den Placebo-Patienten - verpasste das Loch.

So dass wir zurückgelassen werden mit dem Gedanken, dass das Medikament funktionieren könnte, wenn es bei der richtigen Bevölkerungsgruppe getestet wird, aber wir können nicht sicher sein, ob das ein positives Ergebnis oder ein Glücksfall war.

Und was jetzt?

Diese Ergebnisse sind noch nicht durch den Prozess des "Peer Review" durch, bei dem andere Wissenschaftler eine Chance haben, alle Daten in allen Einzelheiten zu sehen. Was wir bisher wissen, stammt aus der Pressemitteilung und einer Telefonkonferenz mit Raptor.

Wie wir wissen, gibt es noch viel mehr bei der Huntington-Krankheit als die Bewegungssymptome. Während also eine Verbesserung des Motor-Score in einer Untergruppe von Patienten ermutigend ist, hängt ein aussagekräftiges Ergebnis davon ab, eine Verlangsamung des Fortschritts in anderen Dinge, wie dem Denkproblem zu sehen und Messungen für den gesamten Körper zur "Lebensqualität".

Wenn der vollständige Bericht veröffentlicht wird, wird HDBuzz eine umfassendere Analyse der Daten schreiben, hoffentlich auch inklusive anderer Messungen, wie es diesen Patienten in ihrem täglichen Leben geht.

Wichtig ist, während wir darauf warten, geht diese Studie weiter. Alle eingeschriebenen Patienten nehmen jetzt Cysteamin bis zu 36 Monaten der Behandlung. Diese längerfristige Studie wird hoffentlich ermöglichen, ein robusteres Gefühl abzugeben, ob das Medikament positive Auswirkungen für die Menschen hat, und die ersten Ergebnisse sind ein interessanter Hinweis.

Sehr ermutigend ist vor allem, Raptor hat die Zulassung für Cystemaine bei Menschen mit einer anderen Erkrankung, die die Nieren betrifft (nephropathische Cystinose). Das macht Hoffnung, dass wenn die 36-Monats-Daten genügend Beweise liefern, der Weg für Cysteamin in die Klinik für Huntington-Patienten leicht sein kann.

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.

Entzündung Aktivierung des Immunsystems, vermutlich am Huntington-Krankheitsprozess beteiligt

Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft

wiederholt wird

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.

Acetyl eine chemische Kennzeichnung, die Proteinen hinzugefügt oder von ihnen entfernt werden kann

BDNF brain-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der in der Lage sein könnte, die Neuronen bei der Huntington-Krankheit zu schützen

© 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

Erstellt am 20. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/163>