

Würden wir "ewe" es glauben? GM1, Schaf und Huntington-Krankheit

HD Forscher und Schafzüchter arbeiten gemeinsam an einem Gehirnfett, genannt GM1, die klinische Studie dauert aber

Von Leora Fox 19. Februar 2017 Bearbeitet von Dr Ed Wild

Übersetzt von Eugen Kloster Ursprünglich veröffentlicht am 28. Juli 2015

Man muss lange forschen um entscheiden zu können, ob eine neue Behandlung soweit ist bei Menschen getestet zu werden. Vor ein paar Jahren haben wir berichtet, dass das "Gehirnfett" sogenanntes GM1 bei der Huntington Erkrankung verringert ist und dass eine Ersatz-Therapie bei Mäusen erfolgreich war. Trotz der Gerüchte, die Sie vielleicht gehört haben, ist man noch nicht bereit diesen Ansatz in der Klinik zu testen. Aber wenn die präklinische Forschung weiterhin positiv verläuft, kann eine überraschende GM1-Quelle relevant werden: Die Gehirne von Schafen.

Von GM1 zu Medikamenten für die Klinik

Unter dem Druck neue Behandlungen für eine Krankheit zu finden, konvergieren viele Forschungswege auf die aussichtsreichsten Kandidaten. Bevor ein Medikament in den klinischen Studien untersucht werden kann, müssen die Forscher immer wieder beweisen, dass es im Labor funktioniert, auch wenn es auf verschiedene Weise getestet wird. Unser Verständnis von **wie** und **warum** eine Behandlung funktioniert, ist ausschlaggebend für den Erfolg. So gibt es hohe Anforderungen an das, was wir wissen müssen bevor wir die ersten Tests beim Menschen starten.



Viele Labortests sind erforderlich, bevor GM1 aus den Schafen in menschlichen HK-Patienten getestet werden könnte

Vor ein paar Jahren, berichteten wir über ein Fettmolekül namens GM1, das mit Huntington in Verbindung stand. Es ist wichtig für die Nervenzellfunktion und es schien in Huntington-Gehirnen zu fehlen. Als Wissenschaftler GM1-Menge in Huntington-Mäusen wiederherstellten, wurden sie mit einer deutlichen Verbesserung des Zustandes überrascht.

Eine Medienquelle hat kürzlich berichtet, dass eine klinische Studie zur GM1 in der Huntington-Krankheit nicht mehr in weiter Ferne sei, wenn man GM1 aus einer unerwarteten Quelle verwendet - den Gehirnen von Schafen. GM1 kann schließlich ein möglicher Kandidat für die Prüfung am Menschen werden, aber die Geschichte ist nuancierter, als in den Presseberichten und wir möchten das gerne klären.

Zuerst lassen Sie uns rekapitulieren, was wir über **** Gangliosid GM1 **** im Kontext der Erkrankung kennen.

Ganglioside GM1

Ein Gangliosid ist eine Art von Fett, aber nicht die Art, die uns schwerer macht. Fette sind viele verschiedene Arten von öligen, wasserfesten Molekülen mit wichtigen biologischen Funktionen. Ganglioside sind Fette, die dazu beitragen das Nervensystem gesund zu halten. Sie können als Isolatoren für die Verdrahtung des Gehirns dienen, so dass Nachrichten zwischen den Nervenzellen weite Strecken effizienter überwinden. Sie können innerhalb einer Zelle in der äußeren Schicht wie ein Satellit schweben und die Kommunikation von außen nach innen gewährleisten. Sie sind während der Entwicklung und Wachstum sowie in Hirnalterung und Reparatur wichtig.

GM1 ist ein Typ von Gangliosid, der besondere Aufmerksamkeit bekommen hat, weil dieser mit der Hirnerkrankung in Zusammenhang steht. Nervenzellen brauchen die richtige Menge an diesem lebenswichtigen Fett damit sie richtig funktionieren. Wir wissen, dass zu viel GM1 giftig ist, weil derer Überschuß in einer seltenen, schweren Erbkrankheit, GM1-Gangliosidose auftritt. Ein GM1-Überschuß zerstört die Nervenzellen bei Säuglingen und Kleinkinder.

Während ein Überschuß von GM1 verheerende Folgen für die Funktion des Gehirns hat, steht ein Mangel an GM1 auch mit neurologischen Erkrankungen, insbesondere der Parkinson-Krankheit in Verbindung. Tatsächlich wurde die GM1-Ersatztherapie klinisch bei Parkinson-Patienten getestet. Für die Huntington-Krankheit relevante Berichte wurden bei HDBuzz im Jahr 2012 veröffentlicht. Sie zeigen eine Reihe von Studien bei denen das GM1-Niveau bei Huntington-Patienten und Maus-Modellen niedriger war als in normalen Zellen. Die aufregendste Entdeckung war, dass die GM1-Injektion in das Gehirn von Mäusen zu Verbesserungen im Verhalten und der Gesundheit ihrer Gehirnzellen führte.

Die Bedeutung von gründlichen präklinischen Tests

Da das Gangliosid GM1-Niveau bei der Huntington-Erkrankung niedrig zu sein scheint, ist deren Ersatz eine mögliche klinische Strategie, die durch die Daten, die wir vor einigen Jahren berichteten unterstützt wird. Als ein leidenschaftlicher HDBuzz Leser, wissen Sie, dass man vielversprechende Experimente vorsichtig optimistisch betrachtet - und über sie berichtet. Diese Forscher sahen Verbesserung in einem HD-Maus-Modell, als sie die Mäuse mit GM1 behandelten. Seitdem ist aber diese Erkenntnis noch nicht in weiteren Veröffentlichungen repliziert. Dazu haben wir auch kein sehr gutes Verständnis dafür, warum es funktioniert.

Um für jedes Arzneimittel, die Genehmigung für klinische Studien in HK zu bekommen, müssen wir strenge präklinische Forschung betreiben. Das heißt mit Zellen, Mäusen und möglicherweise größere Organismen experimentiert - um zu bestätigen, dass es eine praktikable Behandlungsstrategie ist bevor der man es bei Menschen prüft. Ein oder zwei ermutigende Berichte über einen Abzweig der Forschung sind selten genug, um eine klinische Studie auf dem Weg zu bringen.

Also, wenn GM1 noch nicht bereit für die Klinik ist, warum lohnt es sich dann darüber zu "buzzen"?

GM1 aus Schaf

GM1 hat vor kurzem die Aufmerksamkeit der Medien in der HD-community bekommen wegen der Bindung eines Paares zu einer pelzigen Fettquelle. Dr. Larry Holler ist Tierarzt und Wissenschaftler, der Schafe züchtet, die überschüssiges GM1 produzieren. Diese Schafe tragen eine Mutation, die eine GM1-Gangliosidose verursacht die der oben erwähnten menschlichen Erkrankung ähnlich ist. Dies bedeutet, dass sich ein sehr hohes GM1-Niveau in den Gehirnen von Schafen ansammelt, die diese Mutation tragen. Holler veröffentlicht dieses Schafmodell im Jahr 1994 als eine Möglichkeit, GM1-Gangliosidose in großen Tiere zu modellieren. Doch in jüngerer Zeit gründeten er und seine Frau Sue ein Unternehmen und eine gemeinnützige Organisation welches diese Schafe züchtet mit dem Ziel der Erzeugung von GM1 für den Einsatz in klinischen Studien.

„Jede Person, die eine experimentelle Behandlung erhält, hat das Recht zu erwarten, dass sie vorher gründlich erforscht wurde “

Der Idee dabei ist; wenn experimentell gezeigt wird, dass GM1 für die HD-Klinik soweit ist, werden wir eine ganze Menge davon brauchen um viele Einzelpersonen zu behandeln. Zu diesem Zweck brachten die Hollers eine wachsende Gruppe von Bauernfamilien in einer neuen gemeinnützige Organisation zusammen, die sich bereit erklärt haben, Schafe in ihren Herden zu züchten deren Nachkommen übermäßig viel GM1 produzieren. Das Gangliosid könnte dann aus den Gehirnen der Schafe geerntet werden.

Aber warum sollten wir GM1 ausgerechnet aus Schafen bekommen? GM1 ist problematisch, weil es ein zu großes Molekül ist um es leicht synthetisierbaren zu können, erklärt Dr. Steve Hersch, ein Huntington-Krankheit Forscher und Kliniker am Massachusetts General Hospital, der die Hollers über die Möglichkeit der Beschaffung von GM1 aus ihren Schafen konsultiert hat. "Es ist eine

große Herausforderung für die Menschen, GM1 in Mengen zu produzieren, die therapeutisch genutzt werden können". "Früher haben wir GM1 aus dem Gehirn von Kühen erhalten - bis Rinderwahnsinn dieses Vorgehen zu riskant machte. Die Hollers-Schafe haben so viel GM1 in ihrem Gehirn, dass sie eine effiziente Quelle sein könnten. Vorausgesetzt dass wir am Ende eine Menge von GM1 benötigen, um Patienten in klinischen Studien und darüber hinaus zu behandeln.

Klinische Studien erfordern präklinische Erfolge

Weitere Experimente an Gangliosid GM1 sind gerade in Arbeit, da wir noch nicht über ausreichende präklinischen Evidenz verfügen um GM1 in den Menschen zu testen. Viele Forscher würden die Erweiterung der Herde der GM1-produzierenden Schafe in Frage stellen, bevor wir stärkere Beweise dafür haben, dass GM1 zur Behandlung von HK eingesetzt werden kann. Auf der anderen Seite, gibt es eine lange Forschungsgeschichte zu diesem wichtigen Fett, vor allem wegen seiner Verbindung zu Parkinson-Krankheit.

Parkinson-Patienten haben auch einen Mangel an GM1 und die Forschung früh in den 1990er Jahren zeigte, dass die Steigerung der niedrigen GM1-Niveaus in Mausmodellen der Krankheit vorteilhaft war. Die Wissenschaftler konnten auch einige der molekularen Gründe für diese positive Ergebnisse ermitteln. Jahrelang gesammelte präklinische Daten aus Zellen, Mäusen, Ratten und Affen führten schließlich zum Entwurf einer Reihe von klinischen Studien zur GM1 in der Parkinson-Krankheit. Als diese klinischen Studien entworfen und schließlich veröffentlicht wurden, zitiert sie die viele erfolgreichen Experimente, die den Tests bei Menschen vorausgingen.

Aus den Ergebnissen mehrerer früher klinischen Studien der Parkinson-Krankheit wissen wir, dass Gangliosid GM1 sicher ist um bei Menschen verwendet zu verwenden. Allerdings hat sich GM1 in den Studien am Menschen ** nicht ** bewährt in bezu auf die verlangsamung der Parkinson-Krankheit. Die GM1-Forschung bei Parkinson ist dann so ziemlich ins Stocken geraten. Das zeigt uns, dass wir mit Vorsicht in HK fortfahren müssen. Nur wenige Zeitungen haben einen Zusammenhang zwischen GM1 und HK demonstriert. Es gibt nicht genügend Hinweise um Ersatztherapie bei HK-Patienten zu versuchen.

Hoffnungen und Bedenken GM1

Aufgrund seiner Geschichte, mag es vielleicht einfacher sein GM1 in die Klinik zu bringen, als ein brand neues Medikament. So ist die Forschung voll im gange. Mitglieder des Hersch-Labor zum Beispiel arbeiten derzeit daran vorherige Ergebnisse zur GM1 aus neuen Schafen zu replizieren und suchen nach den Gründen für seine Wirksamkeit bei Mäusen. Hersch hat mit den Hollers zusammen gearbeitet, um genug vorläufige Daten zu sammeln, um staatliche Mittel zu erhalten, um die präklinischen Forschung voranzubringen. Das ist ein wichtiger Schritt bei jeden akademischen Forschungsprojekt. Ihr Antrag enthält pharmakologische Experimente neben Entwicklung, Herstellung und Sicherheitsplänen, die für die FDA-Zulassung notwendig sind.

Verzweigte Wege zur Behandlung

Die Quintessenz ist, dass noch eine Menge Arbeit zu tun ist, bevor GM1 aus den Schafen bei Menschen getestet werden kann. Die wichtigste Botschaft die wir vermitteln möchten ist, dass jede Person, die eine experimentelle Behandlung bekommt das Recht hat zu erwarten, dass es wurde vorher gründlich erforscht wurde um sicherzustellen, dass es sicher ist und eine realistische Chance auf Wirksamkeit aufweist.

Hollers Schafe können einen neuen Weg darstellen auf eine klinischen Straßensperre zu navigieren: effiziente Herstellung eines neuen Moleküls. Für GM1 kann die Straßensperre ziemlich weit hinten auf dem Weg sein - oder wir würden sie nie erreichen, wenn andere Wege zur Behandlung direkter geprüft werden können. Da GM1 sich immer noch in der präklinischen Phase befindet, bleibt der Weg offen. Es dauert eine Weile Schafe zu züchten, so dass die Zeitleiste dieses Projekts im Einklang mit dem möglichen künftigen Bedarf an GM1 steht, wenn die präklinischen Forschung weiterhin vielversprechend bleibt.

In der Zwischenzeit können wir weiterhin den Medien-Hype mit Vorsicht verfolgen. Wir können auch sicher sein, dass viele Wissenschaftler und Kliniker sich einer Lösung aus innovativen und manchmal überraschenden Blickwinkeln nähern.

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte offen zu legen. Wir entschuldigen uns jedoch für das "Mutterschaft-Wortspiel" im Titel. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Parkinson-Krankheit Eine neurodegenerative Krankheit, die wie die Huntington-Krankheit motorische Koordinationsprobleme beinhaltet

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Gangliosid Eine Art von Fett mit wichtigen Rollen im Gehirn ist HD-Patienten verringert

Therapie Behandlungen

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2018. 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 28. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/199>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt.

Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.