

Der Start: Die ersten HK-Patienten wurden mit Gen-Stummschaltungs-Medikamenten behandelt!

Wichtige Meldung: Die ersten HK Patienten wurden mit Gen-Stummschaltungs-Medikamenten behandelt



Von Dr Jeff Carroll

21. Oktober 2015

Übersetzt von Pauline Kleger

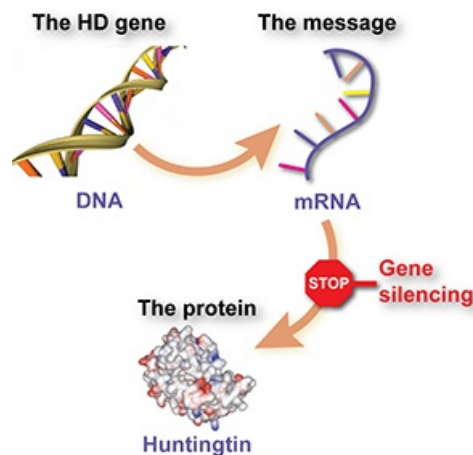
Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri

Ursprünglich veröffentlicht am 19. Oktober 2015

Heute erreichte uns die Nachricht, dass den ersten Huntington Patienten erfolgreich das *Gene Silencing*, sprich die Genstummschaltungs-Medikamente, verabreicht wurden, die das HK-Gen im Visier haben. Diese mutigen Freiwilligen sind die ersten HK-Patienten, die je mit Medikamenten behandelt worden sind, die entwickelt mit dem Ziel wurden, die Ursache der Huntington-Krankheit an seiner Wurzel anzugehen, ein Behandlungsansatz mit riesigem Potenzial. Warum sind diese Nachrichten so aufregend?

Genstummschaltung

Viele HK-Forscher, die Herausgeber von HDBuzz eingeschlossen, glauben, dass ein Behandlungsansatz genannt „Genstummschaltung“ die zurzeit spannendste Entwicklung in der HK-Forschung ist. Um zu verstehen, wieso das so ist, müssen wir nochmal zu den Grundlagen der HK zurück. Jeder HK-Patient hat eine mutierte Version eines Gens, das manchmal das „HK-Gen“ genannt wird. Unter Wissenschaftlern wird das Gen eigentlich „Huntingtin“, abgekürzt „HTT“, genannt, aber das kann etwas verwirrend sein.



Gen-silencing Medikamente greifen so ein, das Gene keine schädigenden Proteine herstellen können. ASOs zielen darauf ab spezifische Berichtsmoleküle zu zerstören, was dazu führt, dass

die Anzahl der schädlichen Proteins reduziert wird.

Jeder Mensch hat 2 Kopien des HK-Gens, jeweils eine wird von der Mutter und eine vom Vater geerbt. Im Falle eines HK-Patienten zeigt eine der beiden Kopien eine Art „genetisches Stottern“. Das bedeutet, dass sich an einem Ende des Gens ein sich wiederholender genetischer Code findet, der beeinflusst wie dieses Gens arbeitet. Die Huntington-Krankheit entsteht, wenn das genetische Stottern zunimmt und dabei eine kritische Schwelle überschreitet.

Wir verstehen die HK immer noch nicht gut. Was das HK-Gen normalerweise macht, warum es diese Wiederholung des genetischen Codes gibt, und warum sich diese Wiederholungen verlängern sind alles Fragen, auf die die Wissenschaft keine eindeutigen Antworten weiß. Aber was klar ist und außer Frage steht, ist, dass jeder einzelne HK-Patient dieselbe Art von Mutation hat - nämlich eine Verlängerung einer sich wiederkehrenden DNA-Sequenz des HK-Gens. Indem von Wissenschaftlern benutzten Code wird dieser sich wiederholende genetische Code als C-A-G abgekürzt. Wahrscheinlich haben Sie schon Leute über „CAG-Wiederholungen“ sprechen hören.

Diese genetische Gewissheit ist beängstigend für Familienangehörige. Wenn die Mutter oder der Vater von Huntington betroffen ist, erbt man mit einer 50 % Wahrscheinlichkeit diese furchtbare Mutation. Die Kehrseite zu diesen schlechten Nachrichten ist die Gewissheit, dass es ein richtig gutes Ziel für die Bekämpfung der HK gibt. Da jeder einzelne Huntington-Patient ein mutiertes HK-Gen hat, stellt sich die Frage, warum wir nicht versuchen das mutierte Gen selbst loszuwerden? In vorherigen Generationen wäre dies vergleichbar damit gewesen, jemanden zu fragen, in den Himmel zu reichen und den Lieblingsstern herunter zu holen, aber wir leben in einer erstaunlichen Zeit. Jetzt könnte es tatsächlich möglich sein, da im Laufe der letzten 20 - 30 Jahren Techniken von Wissenschaftlern entwickelt worden sind, die es uns ermöglichen, ein gewünschtes Gen bewusst auszuschalten. Wissenschaftler sind von Grund auf sehr neugierig. Auf der Suche danach, wie Zellen bestimmte Aufgaben bewältigen, haben sie eine breite Palette von Möglichkeiten zum Abschalten bestimmter Gene aufgedeckt. Es könnte sein, dass Sie mal von „Antisense-Oligonukleotiden (ASOs)“ oder „Zink-Finger-Nukleasen (ZFNs)“ oder sogar „Transkriptionsaktivator-artigen Effektor-Nukleasen (TALENs)“ hören. Die Idee hinter dieser Reihe von Ansätzen ist das Gleiche: überliste Zellen das HK-Gen abzuschalten und dann auch nur das HK-Gen.

Isis und ASOs

Zahlreiche Wissenschaftler wenden alle oben genannten Ansätze (und noch viele mehr!) auf das Problem an, das HK-Gen auszuschalten. Das am weitesten fortgeschrittene Programm verwendet sogenannte „Antisense-Oligonukleotide“ oder „ASOs“. ASO-Medikamente sind vereinfacht gesagt kurze stark veränderte DNA-Stücke, die eine Zelle dazu bringen, ein bestimmtes Gen auszuschalten.

Verglichen mit manch anderen Technologien, die Gene ein- oder ausschalten, sind ASOs schon seit langer Zeit bekannt. Das Unternehmen mit dem am weitesten entwickelten HK Gene-Silencing Programm ist Isis Pharmaceuticals, das 1989 gegründet wurde. Für die, die sich an den Berliner

Mauerfall 1989 erinnern, scheint 1989 nicht so lange her zu sein, aber in der Welt der Biotechnologie ist seitdem eine sehr lange Zeit vergangen.

„Diese genetische Gewissheit ist beängstigend für Familienangehörige. Wenn die Mutter oder der Vater von Huntington betroffen ist, erbt man mit einer 50% Wahrscheinlichkeit diese furchtbare Mutation. Die Kehrseite zu diesen schlechten Nachrichten ist die Gewissheit, dass es ein richtig gutes Ziel für die Bekämpfung der HK gibt.“

Der Vorteil von dieser Erfahrung ist, dass Isis eine lange Geschichte vorweisen kann, wie ASOs bei menschlichen Erkrankungen angewendet werden können. Verschiedene Isis ASO-Medikamente wurden bei tausenden von Patienten mit verschiedenen Gesundheitsproblemen getestet. Isis war auch erfolgreich dabei, eine Zulassung von Medikamenten von den Behörden zu bekommen, wie z. B. der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA. Deswegen hat Isis auch eine realistische Vorstellung davon, was es braucht, um ein Medikament zum Menschen zu bringen.

Glücklicherweise hat Isis ein ASO-Medikament namens „ISIS-HTTRx“ entwickelt, welches darauf abzielt das HK-Gen stummzuschalten. Tiere wurden mit der Mausversion des Medikaments behandelt und zeigten bemerkenswerte und wichtige Verbesserungen der HK-ähnlichen Symptome, sehr zur Freude von den Wissenschaftlern.

Der Erfolg von HK-Silencing Medikamenten bei Mäusen ist wissenschaftlich cool, aber eine klinische Studie an HK-Patienten auf die Beine zu stellen ist eine große und teure Herausforderung. Isis hat verstanden, dass sie Partner mit großem Portemonnaie benötigen, die noch mehr Erfahrung in der Durchführung von klinischen Studien haben, um so schnell wie möglich Medikamente für den Menschen zu entwickeln. Aus diesem Grund sind sie mit dem Pharmariesen Roche eine Partnerschaft eingegangen, um so schnell und kompetent wie möglich das Medikament ISIS-HTTRx zu testen.

Die erste HTTRx Studie

So wie wir kürzlich hier auf HDBuzz berichteten (<http://de.hdbuzz.net/203>) ist der Prozess, für Medikamente eine Zulassung zu erhalten, lang und kompliziert. Der erste Schritt auf dem Weg hierhin wird als Phase 1 Studie genannt. Bei jeder einzelnen Phase 1 Studie gibt es ein einziges und essentielles Ziel: zu versichern, dass das Studienmedikament sicher beim Menschen ist. Nicht bei Mäusen, Affen, oder Ratten, sondern bei Menschen.

Normalerweise werden Phase 1 Studien an gesunden Freiwilligen durchgeführt, aber in diesem Fall wird die Phase 1 Studie des ISIS-HTTRx Medikaments an 36 HK-Patienten in Kanada, Großbritannien und Deutschland durchgeführt. Dies erscheint zunächst eine kleine Anzahl an Patienten, aber bitte bedenken Sie, dass das Ziel der Studie die Überprüfung der Sicherheit ist. Deswegen will man zunächst eine kleine Anzahl von Freiwilligen behandeln, um nach irgendwelchen Problemen zu schauen, bevor man das Medikament in einer größeren Gruppe testet.



Zwei Unternehmen - Isis Pharmaceuticals und Roche Pharma - arbeiten hart daran, um gen-silencing Medikamente für Huntington Patienten zu entwickeln.

Das gilt besonders für ein Medikament wie ISIS-HTTRx, welches direkt im Gehirn verabreicht wird. Nach einer Reihe von Untersuchungen entwickelte ISIS einen Plan wie man ASOs direkt in die Flüssigkeit gibt, in der das Gehirn „badet“, der sogenannte Liquor (englische Abkürzung CSF). Weil diese Flüssigkeit um das gesamte Gehirn zirkuliert, sollte die Verabreichung einer kleinen Menge des Medikaments am Ende der Wirbelsäule ausreichen, damit das Medikament um das gesamte Gehirn verteilt wird.

Viele Vorarbeiten mussten sowohl an Tieren als auch an Menschen bewältigt werden, um diesen Trick der Verabreichung umzusetzen. Aber dies ist natürlich zu erwarten, da man immer dann, wenn ein Medikament in einem Gehirn verabreicht wird, mit extremer Vorsicht vorgehen muss. Dies ist der Grund, warum in dieser ersten Phase 1 Studie von ISIS-HTTRx nur eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen wird.

Die Frage zur Verteilung des Medikaments im Gehirn wirft wichtige Fragen auf: Bisherige Daten legen nahe, dass sich das Medikament in vielen Gehirnarealen verteilt, sich aber nicht in besonders hohen Konzentrationen im sogenannten *Striatum* anreichert.

Das ist sehr schade, da insbesondere das Striatum am meisten bei der HK beschädigt ist. Die Hoffnung ist, dass die Anwendung eines ASO in anderen Gehirnarealen auch eine positive Auswirkung auf das Striatum hat. Dies herauszufinden ist ein wesentliches Ziel dieser Studie.

Was ist passiert?

Was sind denn nun die tollen Neuigkeiten? Vereinfacht gesagt: Isis hat soeben bekannt gegeben, dass bei den ersten Patienten erfolgreich das Medikament verabreicht worden ist. Professor Sarah Tabrizi, globale klinische Prüfärztin am University College in London: „Ich bin begeistert, dass das ASO-Medikament dem ersten Patienten sicher verabreicht wurde. Von Huntington betroffene

Familien warten auf diesen Meilenstein seit Jahrzehnten. Ich freue mich, den reibungslosen Ablauf dieser Studie in Zukunft zu gewährleisten und hoffe ISIS-HTTRx in Wirksamkeitsstudien und in der Zulassung zu erleben“.

„Glücklicherweise hat Isis ein ASO-Medikament namens „ISIS-HTTRx“ entwickelt, welches darauf abzielt das HK-Gen stummzuschalten. “

Dies bedeutet, die Studie ist in vollem Gange und die ersten Freiwilligen wurden ohne sofort nachweisbaren Nebenwirkungen behandelt. Die nächsten Jahre werden eine Phase der intensiven Beobachtung dieser Freiwilligen sein, um sicher zu gehen, dass keine unerwarteten Komplikationen auftreten. Die Patienten werden ebenfalls einer Reihe von Untersuchungen unterzogen, um zu überprüfen, ob das Medikament wirksam ist. Dies sind relevante Informationen, um weitere HK Gene-Silencing Studien zu planen.

Wohin führt uns das?

Diese Ankündigung stellt zwar einen riesen Meilenstein dar, ist aber gleichzeitig nur ein kleiner Schritt auf dem Weg zur Entwicklung eines Gen-Silencing Ansatzes für die HK. Wenn diese Phase 1 Studie erfolgreich ist und das Medikament damit als sicher bewertet wird, muss eine weitere Studie folgen, um die Wirksamkeit des Medikaments auf die HK-Symptome zu testen. Man muss sich in dieser Situation immer vor Augen halten, dass es sich bei diesen Studien um Experimente handelt, deren Ergebnis völlig unklar ist. Es ist möglich, dass das Medikament zwar sicher ist, jedoch keine ausreichende Wirksamkeit in Hinblick auf HK-Symptome zeigt.

Diese Vorstellung klingt zwar entmutigend, aber betroffene Patienten und Familien können sich mit der Erkenntnis trösten, dass die Planung dieser Folgestudien bereits stattfindet. Jeder Beteiligte in diesem Projekt möchte sichere und wirksame Medikamente zur Behandlung der HK sobald wie möglich im klinischen Alltag sehen.

Die aktuelle Pressemitteilung stellt einen äußerst wichtigen Schritt im Kampf gegen die HK dar. Wir alle sind total gespannt und empfinden tiefe Dankbarkeit gegenüber den Wissenschaftlern und Studienteilnehmern an dieser Studie. Bleiben Sie dran auf unserer Homepage HDBuzz für weitere Updates zum Studienverlauf.

Ed Wild, Mitherausgeber und Chefredaktuer von HDBuzz, ist ein Prüfarzt in der ISIS-HTTRx Studie. Dr. Wild war weder bei der Verfassung noch in der Bearbeitung dieses Artikels involviert, noch war er in der Entscheidung zur Veröffentlichung involviert. Jeff Carroll, der Autor, hat eine langjährige finanziell unabhängige Kollaboration mit Isis Pharmaceuticals, welche nicht die Erforschung der HTTRx Studie betrifft. Mitarbeiter von Isis oder Roche waren weder in der Verfassung noch in der Bearbeitung dieses Artikels involviert. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

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.

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 2011-2018. 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 19. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/204>

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.