

Zwei Fliegen mit einer Klappe: HTT-senkende Medikamente zielen auch auf CAG-Verlängerungen

Überraschenderweise verlangsamten orale HTT-senkende Medikamente auch die somatische Expansion des HTT-Gens. In einer neuen Studie (in einer Petrischale) wurde das Gen PMS1 als Schlüsselfigur bei der Verlangsamung der CAG-Expansion identifiziert.



Von Dr Sarah Hernandez

21. Mai 2024

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Die Senkung von Huntingtin (HTT) und die somatische Expansion waren in den letzten zehn Jahren zwei der heißesten Themen in der Forschung zur Huntington-Krankheit (HK). Kürzlich hat ein Team des Massachusetts General Hospital eine interessante Überschneidung zwischen diesen beiden Themen entdeckt: Bestimmte HTT-senkende Medikamente können auch dazu beitragen, die laufende CAG-Repeat-Expansion zu regulieren. Dies könnte es den Forschern ermöglichen, mit einem einzigen Medikament zwei Fliegen mit einer Klappe zu schlagen. Aber die Geschichte hat noch mehr zu bieten.

CAG-Expansion verursacht Toxizität

Die CAG-Wiederholung innerhalb des HTT-Gens ist der schändliche Akteur, der zur Huntington-Krankheit führt. Diese Wiederholung kann sich im Laufe der Zeit in einigen Zellen ausbreiten, was ein biologisches Phänomen ist, das als somatische Expansion bekannt ist. Wir haben in letzter Zeit viel über die somatische Expansion gesprochen mehr dazu lesen Sie in diesem aktuellen Artikel.



Spleißmodulatoren wie Branaplam und Risdiplam senken den Proteingehalt, indem sie in der Mitte einer genetischen Nachricht ein Stoppschild anbringen. Die Zelle erkennt, dass das Stoppschild fehl am Platz ist, dass die Nachricht keinen Sinn ergibt, und macht sich nicht die Mühe, die Nachricht in Protein umzuwandeln.

Eine aktuelle Hypothese darüber, wie die CAG-Expansion, die HK verursacht, Menschen krank macht, ist ein zweistufiger Prozess. In diesem Modell dehnt sich zunächst die vererbte CAG-Länge in einigen Zellen im Laufe der Zeit langsam aus. Zweitens wird, sobald die CAG-Länge einen Schwellenwert erreicht, eine Toxizität in der Zelle ausgelöst, die zum Tod führt. Dieser Prozess scheint nicht in allen Zellen stattzufinden, weshalb einige Wissenschaftler glauben, dass nur einige Zellen, wie z. B. Gehirnzellen, bei der Huntington-Krankheit erkranken und sterben.

Zielgerichtete Modifikatoren zur Kontrolle der Toxizität

Im Jahr 2015 wurde eine große Studie des Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium veröffentlicht, einem Zusammenschluss von Wissenschaftlern, die ihre Ideen und Ressourcen gebündelt haben, um herauszufinden, warum Menschen mit derselben CAG-Anzahl früher oder später im Leben Krankheitssymptome bekommen. In dieser Studie wurde das gesamte Erbgut von über 4.000 Menschen mit der Huntington-Krankheit untersucht. In dieser Studie wurden Gene identifiziert, die Einfluss darauf haben können, wann die Symptome der Huntington-Krankheit beginnen. Sie nannten die Gene, die das Alter des Krankheitsbeginns verändern, „Modifikatoren“, da sie den Zeitpunkt beeinflussen, an dem jemand Anzeichen der Krankheit zeigt.

Viele der Modifikatorgene stehen in Zusammenhang mit der DNA-Reparatur und scheinen die Expansion der CAG-Wiederholung im HK-Gen zu beeinflussen. Ein wichtiger Gedanke des GeM-HD-Teams und nachfolgender Studien ist, dass Menschen mit Veränderungen in diesen Modifikatoren, von denen die Wissenschaftler vorhersagen, dass sie die somatische Expansion verlangsamen, offenbar später an der Huntington-Krankheit erkranken.

Einige Forscher sind der Ansicht, dass wir den zweiten Schritt im Prozess der Huntington-Krankheit - Toxizität und Zelltod - verhindern könnten, wenn wir die Modifikatoren so steuern können, dass die somatische Expansion verlangsamt wird. Aus diesem Grund haben sich viele Wissenschaftler mit der Untersuchung von Modifikatorgenen beschäftigt, die die somatische Expansion kontrollieren. Eine dieser Gruppen wird von Jim Gusella geleitet, der einer der Hauptverantwortlichen für die GeM-HD-Studie von 2015 war.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie, die von Zach McLean aus Jims Gruppe durchgeführt wurde, beschreibt etwas recht Merkwürdiges. Sie stellten fest, dass Medikamente, die die HTT-Spiegel senken können, auch Off-Target-Effekte auf Modifikatoren haben, die die somatische Instabilität kontrollieren.

HTT-senkende Medikamente

„Es hat sich herausgestellt, dass Branaplam und Risdiplam beide HTT senken und auch die CAG-Expansionsrate verlangsamen können.“

Bei den in dieser Studie getesteten HTT-senkenden Medikamenten handelt es sich um Branaplam und Risdiplam. Bei diesen Medikamenten handelt es sich um kleine Moleküle, die oral eingenommen werden können. Bei beiden handelt es sich um eine Art von Medikamenten, die als Spleißmodulatoren bezeichnet werden - sie wirken, indem sie ein Stoppschild in der Mitte der HTT-Botschaft einfügen. Die Zelle liest dieses Stoppschild, sieht, dass es fehl am Platz ist und keinen Sinn ergibt, und macht sich nicht die Mühe, die Nachricht in Protein umzuwandeln.

Vielleicht haben Sie die Augen aufgerissen, als Sie den Namen Branaplam sahen. Es handelt sich um dasselbe Medikament, das in der gescheiterten Phase-2-Studie VIBRANT-HD von Novartis getestet wurde. Wir haben bereits über den Abbruch dieser Studie aus Sicherheitsgründen berichtet.

Risdiplam ist ein von der Behörde zugelassenes Medikament zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA). Bei dieser Krankheit wirkt es, indem es die Menge eines Proteins erhöht, das Menschen mit SMA fehlt. Risdiplam, das unter dem Namen Evrysdi verkauft wird, wurde im August 2020 von der FDA und im März 2021 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Risdiplam wurde in über 80 Ländern für SMA zugelassen.

Interessanterweise senkt Risdiplam auch HTT. Das bedeutet, dass die Menschen seit mehreren Jahren sicher ein HTT-senkendes Medikament einnehmen. Allerdings haben diese Menschen keine Huntington-Krankheit, was einen Unterschied machen könnte.

Zielgenauigkeit ist nicht gleich Spezifität

Bei einigen oralen Spleißmodulatoren, die HTT senken, ist zu beachten, dass sie nicht spezifisch sind. Sie sind nicht darauf ausgelegt, ausschließlich und spezifisch auf HTT zu wirken. Sie wirken, indem sie Teile der Nachricht, wie Stoppzeichen, für viele verschiedene Gene einschließen. Diese Off-Target-Effekte haben Wissenschaftler zu der Vermutung veranlasst, dass sie unbeabsichtigte Folgen haben könnten.

Um diese unbeabsichtigten Folgen besser zu verstehen, fügte das Team Branaplam und Risdiplam zu Zellen in einer Petrischale hinzu. Was sie herausfanden, war ein echter Glücksfall! Es stellte sich heraus, dass Branaplam und Risdiplam sowohl die HTT senken *als auch* die Geschwindigkeit der CAG-Expansion verlangsamen können. Das liegt daran, dass diese Medikamente auch auf ein Gen namens PMS1 wirken. PMS1 ist zufälligerweise einer der Modifikatoren, die in der GeM-HD-Studie identifiziert wurden. Man geht davon aus, dass die Symptome der Huntington-Krankheit umso später auftreten, je weniger PMS1 die Betroffenen haben.



Obwohl die HTT-senkenden Spleißmodulatoren nach dem gleichen Prinzip funktionieren, sind sie nicht alle identisch. Kleine Unterschiede in ihrer Zusammensetzung verändern ihre Wirkungsweise. Wenn man also weiß, dass ein Mittel bei der Huntington-Krankheit nicht wirkt, sagt das noch nichts über die anderen aus. Sie ähneln sich zwar, sind aber alle unterschiedlich.

In Zellen in einer Schale scheinen Branaplam und Risdiplam die somatische Expansion von HTT zu verlangsamen, indem sie ein vorzeitiges Stoppschild in die PMS1-Botschaft einfügen. Dadurch senkt die Zelle die PMS1-Menge auf die gleiche Weise, wie sie HTT senkt. Je weniger PMS1, desto weniger CAG-Expansion in HTT. Ein wahrer Glücksfall!

Nicht alle auf HTT zielenden Spleißmodulatoren wirken gleich.

Das Team hinter dieser Studie stellt fest, dass es Unterschiede zwischen Branaplam und Risdiplam gibt. Während Branaplam mehr auf HTT als auf PMS1 abzielt, bewirkt Risdiplam das Gegenteil; Risdiplam zielt mehr auf PMS1 als auf HTT ab. Außerdem scheinen die

Auswirkungen von Branaplam auf die somatische Expansion nur über PMS1 zu erfolgen, während Risdiplam Auswirkungen auf die Expansion außerhalb von PMS1 hat.

Obwohl also beide Medikamente auf HTT und PMS1 abzielen, haben sie jeweils einzigartige Wirkungen. Das bedeutet, dass sie auch auf andere Gene unterschiedlich wirken könnten. Zu dieser Komplexität kommt noch hinzu, dass diese Medikamente durch die Erkennung von Schreibweisen im genetischen Code wirken. Da wir alle kleine Veränderungen in unserer genetischen Schreibweise haben, die uns einzigartig machen, können sie bei verschiedenen Menschen unterschiedlich wirken. Diese Studie unterstreicht die Vorsicht, die man deshalb walten lassen muss.

Ein weiteres ähnliches Medikament, das in dieser Studie nicht getestet wurde, ist PTC-518. Dieses Medikament wirkt auf sehr ähnliche Weise und wird derzeit in einer Phase-2-Studie von PTC Therapeutics getestet. Wir können aus dieser neuen Arbeit keine Rückschlüsse auf PTC-518 ziehen, da es nicht in die aktuelle Studie einbezogen wurde. Wir wissen also nicht genau, wie ähnlich oder wie verschieden es von Branaplam oder Risdiplam ist.

Ist PMS1 das neue Ziel, das es zu schlagen gilt?

Diese neue Studie untermauert PMS1 als potenzielles Ziel für die Behandlung der Huntington- Krankheit, um die somatische Expansion zu reduzieren. Die Forscher müssen jedoch vorsichtig sein, wenn sie Gene ins Visier nehmen, die die somatische Expansion kontrollieren. Diese Gene regulieren auch, wie unsere DNA repariert wird, was für die Aufrechterhaltung der Integrität unserer genetischen Sequenz und die Krebsprävention entscheidend ist.

„Sie fragen sich vielleicht, ob diese neuen Daten bedeuten, dass Branaplam wieder in die klinischen Studien für Huntington aufgenommen wird. Die kurze Antwort lautet: Nein.“

Außerdem müssen die Forscher zunächst herausfinden, wie stark sie PMS1 oder andere Gene, die die somatische Expansion kontrollieren, absenken müssen. Sie müssen den „Sweet Spot“ finden, um sie so weit zu senken, dass die somatische Expansion gebremst wird und ein therapeutischer Nutzen entsteht. In dieser Studie wurde PMS1 nur in Zellen in einer Schale untersucht. Als Nächstes müssten Mausmodelle herangezogen werden.

Bedeutet dies einen neuen Aufschwung für Branaplam?

Sie fragen sich vielleicht, ob diese neuen Daten bedeuten, dass Branaplam wieder in klinische Studien zur Behandlung der Huntington- Krankheit aufgenommen wird. Die kurze Antwort lautet: Nein. Es gibt zwar keine unmittelbaren Pläne, Branaplam in der Klinik für die

Huntington-Krankheit zu testen, aber andere Spleißmodulatoren *sind* auf dem Vormarsch. Durch die Untersuchung von Branaplam im Labor können wir immer noch eine Menge über die HTT-senkenden Spleißmodulatoren lernen, die auf dem Vormarsch sind.

Durch die Untersuchung von Branaplam und anderen Medikamenten mit ähnlichen Wirkmechanismen können wir uns ein besseres Bild davon machen, wie ähnlich sie sich sind und wie sie sich unterscheiden. Wenn wir dies wissen und untersuchen, welche Medikamente besser wirken, können wir andere Medikamente mit spezifischeren Wirkungen auf die gewünschten Ziele identifizieren. Es kann uns auch helfen zu verstehen, wie wir unerwünschte Nebenwirkungen verringern können.

Auch wenn in dieser Studie eine positive Nebenwirkung eines HTT-senkenden Spleißmodulators identifiziert wurde, bedeutet das nicht, dass er in die Klinik zurückkehren wird. Das Wissen, dass HTT-senkende Medikamente auch auf die somatische Expansion abzielen können, könnte jedoch laufende und künftige Studien mit dieser Medikamentenklasse informieren und vielleicht zur Entwicklung von Medikamenten führen, die zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen.

Sarah ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation, die mehrere in dieser Publikation aufgeführte Forscher finanziell unterstützt hat oder unterstützt. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

CAG-Wiederholung Der Abschnitt der DNA am Anfang des Huntington-Gens, der die Sequenz CAG viele Male wiederholt enthält und ungewöhnlich lang ist bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://de.hdbuzz.net)

Erstellt am 5. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/367>