Die Verbindung PTC124 lässt Ribosomen bei der mRNA-Synthese selektiv über vorzeitige Stop-Codons hinweglesen.

Übersetzung und Zusammenfassung: Kristin Eickelberg, Tübingen

Die Erbkrankheit Mukoviszidose wird durch Mutationen in einem Kanalprotein namens CFTR verursacht. Rund ein Zehntel der Betroffenen haben Stoppmutationen im CFTR-Gen, wie sie auch bei der SPG4 gehäuft vorkommen. Diese Stoppmutationen bewirken, dass nur ein verkürztes Bruchstück des CFTR-Proteins gebildet wird, dass dann nicht richtig funktioniert. CFTR-Kanäle kommen insbesondere in der Lunge und der Bauchspeicheldrüse vor. Fehlt dieser Kanal in den Zellen dieser Organe, kommt es zu Störungen in der Schleimbildung in den Atemwegen und dem Darm, und somit zu großen Funktionseinschränkungen.

Die Mukoviszidose-Betroffenen leiden oft unter immer wiederkehrenden Lungenentzündungen und Atemnot aufgrund von unkontrollierter Schleimproduktion in den Atemwegen. Zudem haben die Betroffenen mit einer zunehmenden Fehlfunktion der Bauchspeicheldrüsen zu kämpfen, die zu verminderter Resorptionsfähigkeit der Nahrung und teilweise erheblichem Untergewicht führen kann. Die mittlere Überlebensrate der Patienten mit Mukoviszidose liegt zur Zeit bei 40 Jahren; die häufigste Todesursache ist letztlich ein Versagen der Atmung.

In einer Studie zur Behandlung der Mukoviszidose ist es nun gelungen durch Einnahme eines neu entwickelten Medikamentes PTC124 die Stoppmutation im CFTR-Gen zu unterdrücken und somit die klinischen Symptome der Mukoviszidose erheblich zu reduzieren.

Das extra für diesen Zweck entwickelte Medikament PTC124 veranlasst die Zellen im Körper, die Stoppmutation zu ignorieren und statt eines verkürzten Proteins wieder Proteine normaler Länge zu bilden. Dadurch werden wieder funktionsfähige Chloridkanäle nach dem Bauplan des CFTR-Gens generiert, die dann in der Lunge und der Bauchspeicheldrüse die Schleimproduktion regulieren können. Die Mukoviszidose-Betroffenen zeigten im Verlauf der Behandlung mit PTC124 verbesserte Resultate bei Lungenfunktionstests, nahmen an Körpergewicht zu und litten weniger an Infektionen. In Einzelfällen wurde von einem signifikanten Rückgang von pulmonalen Symptomen berichtet, wie z.B. dem persistierenden, schleimigen Husten, der vielen Patienten zu schaffen machte.

Der mögliche Einsatz von PTC124 ist nicht auf die Mukoviszidose beschränkt. Es könnte wirksam sein auf alle genetischen Erkrankungen, die durch Stoppmutationen verursacht werden. Solche Stoppmutationen sind insbesondere bei der SPG4, der häufigsten Unterform Spastischer Spinalparalysen (HSP) häufig.

Nach:

Kerem, E., Hirawat S., Armoni S., Yaakov Y., Shoseyov D., Cohen M., Nissim-Rafinia M., Blau H., Rivlin J., Aviram M., Elfring G.L., Northcutt V.J., Miller L.L., Kerem B., Wilschanski M (2008). „Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial.“ Lancet 372: 719-27