

Jahrestreffen HSP-Selbsthilfegruppe in Braunlage am 26.4. 2008

Bericht über den Gesprächskreis 2

- Ist eine ursächliche Therapie bei der HSP möglich ? -

Vortragender : Doktor Christian Beetz

Moderator : Rudolf Kleinsorge

Teilnehmer : zirka 35 Personen

Bis jetzt ist es trotz aller Erfolge in der Genforschung noch nicht gelungen eine Therapie zu entwickeln, die die Ursache der Bewegungsstörung, die Mutation des Gens, reparieren würde. Bislang lässt sich der Genfehler nicht korrigiert. Es sind aber schon viel versprechende Ansätze gemacht worden, die aber noch nicht so weit gekommen sind, sie in der HSP beim Menschen anzuwenden.

Auch der in Entwicklung befindliche Wirkstoff PTC 124 korrigiert nicht den genetischen Fehler, sondern soll ihn unwirksam machen. Er ist also keine Gentherapie. Bei einer Gentherapie wird hingegen versucht, mit Hilfe eines veränderten Virus –der als Genfähre dient– das gesunde Gen in den Zellkern zu transportieren. In Tiermodellen wird bereits damit gearbeitet, die Erfolge sind aber noch nicht hinreichend gut.

Doktor Beetz stellte anhand einer Zeichnung eine Missense-Mutation dar und zeigte auf, dass das durch die Geninformation herzustellende Protein fehlerhaft oder nur zum Teil hergestellt wird und es dadurch zu krankhaften Störungen kommt.

Problem aller Versuche dieses fehlerhafte Genmuster zu korrigieren ist, dass Gentherapien zum Teil zu nicht kontrollierbaren, ungewollten Zellteilungen führen können.

Möglicherweise stellen sich auch bei PTC124 Probleme ein, die sich bei den im Test befindlichen Erkrankungen nicht zeigen können. Ursache dafür könnte die Struktur des Gens Spastin sein, das komplexer aufgebaut ist, als es die betroffenen Gene bei den derzeit untersuchten Krankheitsbildern sind. Dazu wurde von Rudolf Kleinsorge erwähnt, dass die Uni Tübingen Zellen von fünf HSP-Kranken unserer Gruppe zu Verfügung gestellt bekommen hat, die in Nährlösungen vermehrt werden. An diesen Zellen sollen dann Versuche in vitro – das heißt, im Reagenzglas– gemacht werden um zu erkennen, welchen Einfluss das neue Medikament auf die spezielle HSP-Mutationsvariante hat. Wenn sich dann positive Wirkungen zeigen, können weitere Versuche mit HSP-Mäusen gemacht werden.

Das oben angesprochene Thema der Gentherapie mittels einer „Genfähre“ ist schon in Italien bei SPG7-Mäusen angewandt worden und hat begrenzte Erfolg gezeigt. Das als Genfähre gebrauchte Virus wurde zunächst so verändert, dass es nicht mehr schädlich ist. Ihm wurde dann das korrekte SPG7-Gen „angehängt“. Das so in das Erbgut künstlich eingebrachte Gen wurde aktiv, zeigt aber noch nicht den vollumfänglichen Erfolg. Dr. Beetz wies besonders darauf hin, dass solche Verfahren noch nicht komplett ausgereift sind und das Potential von erheblichen Nebenwirkungen in der Zellteilung mit sich bringen können. Die ungewollte Zellteilung kann zu Krebs führen. An der Verbesserung dieser Therapieoption wird weltweit geforscht.

Weiterhin wurde auch das Thema Stammzellen diskutiert. Dr. Beetz stellte eindeutig klar, dass Stammzellen vermutlich keine Option in der Therapie der HSP darstellen können. Er zeigte auf, dass diese Therapie entwickelt wird, um schadhafte Körperteile neu entstehen zu lassen und durch diese neuen Körperteile dann die nicht funktionsfähigen Körperteile zu ersetzen. Das wird sich aber bei dem bei der HSP betroffenen Nerv nicht machen lassen, da dieser Nerv nicht operativ ausgetauscht werden könne. Zudem sei zu beachten, dass ja auch die körpereigenen Stammzellen den bekannten genetischen Defekt in sich tragen, so dass alle Körperteile, die auf diesem Weg hergestellt würden, weiterhin den genetischen Fehler in sich tragen würden.

Weiteres Thema war Exon skipping. (skipping = engl. hüpfen, springen)

Exons sind die Aktivzonen in einem Gen, die das Genrezept darstellen nach welchem die entsprechenden Proteine hergestellt werden. Sie sind wie die zu einer Kette aufgereihten Perlen. Zur Herstellung des Proteins wird ein Exon nach dem anderen abgelesen. Und eines in dieser Kette hat bei uns die Mutation.

Mit dem Skipping – (Überspringmethode) wird der Versuch gemacht, das Exon, in dem sich die Mutation befindet in der Lesephase des Gens zu überspringen. Natürlich fehlt jetzt die Information des übersprungenen Exons in dem erzeugten Protein, und das erzeugte Protein ist etwas verkürzt. Aber es kann bei einigen Krankheitsbildern die erforderte Funktion noch eingeschränkt erfüllen (Beispiel ist die Duchenne Muskeldystrophie, die zum

Tode führt und mit Exon skipping in eine Beckerdystrophie gewandelt werden kann, deren Verlauf weniger dramatisch ist). Bei den HSP-Genen ist dieses Verfahren allerdings wohl kaum einsetzbar, da z.B. das Gen Spastin zu kurz ist und zu viele Informationen verloren gehen würden. Das so hergestellte verkürzte Protein wäre nicht funktionsfähig.

Die Informationen eines Gens bestehen aus dreibuchstabigen Worten, die aus einem Alphabet mit nur vier Buchstaben gebildet werden. Diese Worte beschreiben in der „Gensprache“ die einzelnen Bestandteile des herzustellenden Proteins (=Eiweißes). Die Bestandteile sind Aminosäuren.

Durch die Mutation in einem Exon werden die ursprünglichen Buchstabenfolgen in den dreibuchstabigen Worten verändert. Wenn durch die Mutation ein einzelner Buchstabe fehlt, entstehen ganz neue (falsche)Worte, weil immer fortlaufend im Dreiersystem abgelesen wird. Jede Mutation führt dazu, dass nun solche Aminosäuren eingebaut werden, die als Ergebnis die „Sollstruktur“ des Proteins verändern.

Ergebnis der interessanten Ausführungen war die Erkenntnis, dass eine ursächliche Therapie noch nicht möglich ist.

Erwähnt wurde aber auch noch, dass eine kalifornische Firma daran arbeitet, mit einer neuen Technologie die fehlerhafte Geninformation aus dem Gen zu entfernen. Nach der Entfernung soll das Gen in der Lage sein, die herausgeschnittene Geninformation wieder selbstständig und in gesunder Form aufzubauen. Dieser neue Ansatz steckt jedoch noch in der sehr frühen Entwicklungsphase. Es lässt sich noch nicht beurteilen, ob er tatsächlich wirksam werden kann und ob er in Nervenzellen überhaupt einsetzbar sein wird.

Alle Teilnehmer applaudierten dankbar Herrn Dr. Beetz für die interessanten Informationen.

Protokollführer: Erich Pferdekamp