

Abschlussbericht zum Projekt Nonsensemutationen in der HSP

PD Dr. Rebecca Schüle, 19. Mai 2019

Unter den zahlreichen verschiedenen Mutationstypen, die zu einer HSP führen können, stellen die Nonsense-Mutationen eine relevante Gruppe dar. Bei der häufigsten Unterform der HSP, der SPG4, machen Nonsense-Mutationen ca. ein Fünftel aller Mutationen aus. Ähnlich ist es für viele andere genetische Unterformen der HSP.

Bei den Nonsense-Mutationen führt die Mutation zum Einbau eines vorzeitigen Stopp-Signals in der Boten-RNA. So werden für die HSP relevante Eiweißmoleküle nicht vollständig gebildet, sondern die Bildung wird vorzeitig abgebrochen. Das resultierende Fragment des Eiweißes ist oft nicht funktionsfähig. Die sogenannte „Readthrough-Therapie“ versucht, die Zelle sozusagen „auszutricksen“ und dazu zu bringen, das vorzeitige Stopp-Signal zu „überlesen“ und so trotz Mutation ein vollständiges Eiweißmolekül zu bilden. Eines der ersten marktreifen Medikamente, die diese Strategie verfolgen, ist Ataluren® (PTC124). In dem durch den Förderverein für HSP-Forschung geförderten Projekt „Nonsensemutationen in der HSP“ haben wir in einer Reihe von genetischen HSP-Formen ausgetestet, ob Ataluren erfolgreich zu einem „Überlesen“ vorzeitiger Stopp-Signale eingesetzt werden kann.

Hierzu haben wir die Blut- und Hautproben von zahlreichen HSP-Betroffenen mit SPG4, SPG5, SPG11, SPG15 und SPG46 untersucht. Wir haben einerseits in Blut und Zellen die Menge an der jeweiligen Boten-RNA untersucht und zum anderen auch versucht, die betroffenen Eiweiße selbst zu messen. Zuletzt wurden Behandlungsversuche im Reagenzglas mit Ataluren und anderen ähnlich wirksamen Stoffen durchgeführt.

Frau Jennifer Reichbauer, die nun schon seit vielen Jahren sehr erfolgreich im Labor von Fr. PD Dr. Schüle zum Thema HSP forscht, hat diese mühsame Detailarbeit über mehrere Jahre verfolgt. Aus den Forschungsergebnissen haben wir viele neue Erkenntnisse gewonnen, von denen hier nur exemplarisch einige wichtige dargestellt werden sollen:

- Wir haben gelernt, dass Nonsense-Mutationen bei unterschiedlichen Menschen ganz unterschiedliche Auswirkungen auf die Bildung der Boten-RNA haben. Während sie bei manchen Menschen dazu führen, dass die Boten-RNA von den Qualitätskontrollmechanismen der Zelle fast vollständig abgebaut wird, bleiben bei anderen Menschen die Spiegel an Boten-RNA fast unverändert. Dies hängt sicher von der genauen Mutation ab, aber auch von noch unbekanntem individuellen Faktoren. Auf eine mögliche „Readthrough“ – Therapie hat das einen großen Einfluss.
- Die Menge an HSP-relevanten Eiweißmolekülen, die wir messen können, schwankt relativ stark von Individuum zu Individuum. Versuche, in denen eine kleine Anzahl von Betroffenen mit einer ebenso kleinen Anzahl gesunder Kontrollen verglichen werden, sind daher nur mit Vorsicht zu bewerten.
- Viele für die HSP relevanten Eiweiße kommen außerhalb des Gehirns nur in winzigen Mengen vor. Das unterstreicht ihre Bedeutung für das Nervensystem. Dies macht aber auch die Untersuchung an sog. „peripheren Geweben“, z.B. Blut oder Haut sehr schwierig oder für manche HSP-Formen sogar unmöglich. Für die Untersuchung von Therapieeffekten von Ataluren sind Blut- und Hautzellen daher nicht ohne Weiteres geeignet. So konnten wir in den getesteten Hautzellen keinen Therapieeffekt von Ataluren nachweisen.

Zusammengenommen haben wir gelernt, dass wir bessere Modellsysteme benötigen, in denen wir die Wirksamkeit von möglichen Therapieansätzen für die HSP untersuchen können. Nach Abschluss des Projektes zu den Nonsense-Mutationen haben wir daher intensiv daran geforscht, aus Haut- oder Blutzellen von Betroffenen über die Bildung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) Nervenzellen anzuzüchten. In diesen können wir zeigen, dass sich die für die HSP relevanten Eiweiße wie erhofft in viel größeren Mengen nachweisen lassen. Um das Problem der Variabilität von einem Individuum zum anderen besser zu beherrschen, können wir nun durch den Einsatz der CRISPR/Cas9 Technologie Mutationen, die zu HSP führen, in Stammzellen korrigieren und haben somit ein sehr viel besseres Modellsystem geschaffen.

Zum Ataluren, auf das bei Zulassung viele Hoffnungen gesetzt wurden, gibt es inzwischen etwas ernüchternde Neuigkeiten von den beiden Hauptindikationen, der Duchenne Muskeldystrophie und der Cystischen Fibrose. In beiden Erkrankungen hat Ataluren in großen Studien nicht die erhofften klinischen Verbesserungen erbracht. Dennoch geht unsere Arbeit und die Arbeit vieler anderer Forschungsgruppen zur Erforschung neuer Therapieoptionen für die HSP natürlich weiter!

Ich möchte mich an dieser Stelle nochmals ganz ausdrücklich für die Mitarbeit der vielen Betroffenen bedanken, die durch die regelmäßigen Besuche in unserer HSP-Ambulanz und ihre Bereitschaft, immer wieder Blut- oder Hautproben für die Forschung zur Verfügung zu stellen, unsere Arbeit an der HSP erst ermöglichen!

Außerdem möchte ich mich hier nochmals für die Förderung dieses Projektes durch den Förderverein für HSP-Forschung bedanken. Durch seine gezielte Projektförderung setzt der Förderverein wirksame und wichtige Impulse, um die Forschung an der HSP voranzutreiben.

Mit herzlichen Grüßen,

PD Dr. Rebecca Schüle

Ltd. Oberärztin Zentrum für Neurologie Tübingen,

Abt. Neurodegenerative Erkrankungen

Koordinatorin des TreatHSP-Netzwerkes