

Zwischenbericht zum Projekt Nonsensemutationen in der HSP

06. November 2014

Therapieversuche mit Ataluren®

wir berichten über das dritte Halbjahr unserer Forschung zum Projekt Nonsensemutationen. In unseren ersten beiden Berichten haben wir beschrieben, wie wir geeignete HSP-Betroffene und gesunde Kontrollpersonen gleichen Alters für unser Projekt ausgewählt und Hautproben und weiße Blutkörperchen im Labor angezchtet und unsere Methoden zur Bestimmung der Menge an Boten-RNA in diesen Zellen optimiert haben, um auch kleinste Veränderungen messen zu können. Im zweiten Bericht können Sie auch nachlesen, welche Aufgaben die Boten-RNA in der Zelle übernimmt.

Die Boten-RNA enthält die Bauanleitung für dringend benötigte Eiweiße in der Zelle. Dabei bestimmt die Menge an Boten-RNA unter anderem, wieviel eines bestimmten Eiweißes produziert wird. Bei den Formen der HSP, die durch Nonsensemutationen verursacht werden, fehlen bestimmte Eiweiße. Dies liegt daran, dass die mutierte Boten-RNA in unseren Eiweißfabriken, den sogenannten Ribosomen, nicht mehr richtig abgelesen werden kann. Diesen Vorgang wollen wir medikamentös beeinflussen. Mit bestimmten Medikamenten, z.B. Ataluren®, auch unter dem Wirkstoffnamen PTC124 bekannt, kann dieser Ablesevorgang prinzipiell so verändert werden, dass trotz Mutation wieder mehr Eiweiß gebildet werden kann.

An Hautzellen und weißen Blutkörperchen von HSP-Betroffenen und gesunden Kontrollpersonen wollen wir testen, wie gut diese Medikamente bei der HSP wirksam sind. Dazu müssen wir die Menge der vor und nach Behandlung vorhandenen Eiweiße sehr genau messen können. Hierbei haben wir im vergangenen halben Jahr große Fortschritte gemacht. Für eine erste Unterform der HSP sind wir nun so weit, dass wir vor einigen Wochen unseren ersten Therapieversuch „im Reagenzglas“ bzw. in der Zellkulturflasche starten konnten. Das funktioniert so: Hautzellen der Studienteilnehmer wachsen wie ein „Rasen“ in flachen Zellkulturflaschen oder -schalen (Abbildung 1). Die Teilnehmer unseres HSP-Tages im Sommer konnten diese Flaschen und die darin wachsenden Hautzellen unter dem Mikroskop selbst begutachten. Die Zellen sind von

einer pinkfarbenen Flüssigkeit bedeckt, die wichtige Nährstoffe für die Zellen enthält. In diese Flüssigkeit geben wir etwas von den Medikamenten, die wir testen möchten. Die Zellen nehmen die Medikamente zusammen mit der Nahrung auf. Wir geben den Zellen dann



Abbildung 1: Zellkulturflaschen mit Nährmedium

einige Tage Zeit, um mit Unterstützung der Medikamente die gewünschten Eiweiße zu bilden. Dann werden die Zellen „geerntet“, das heißt von der Kulturflasche abgelöst und in einem kleinen Gefäß gesammelt. Nun können wir – endlich – die Eiweißmenge bestimmen und damit abschätzen, wie gut die Behandlung funktioniert. Eine Möglichkeit, die Menge eines bestimmten Eiweißes zu messen, ist der sogenannte Western Blot. Hierbei werden Antikörper eingesetzt, die ganz gezielt das HSP-Eiweiß erkennen. Über mehrere Zwischenschritte ist es möglich, das Eiweiß anzufärben und dann über die Farbintensität abzuschätzen, wieviel Eiweiß gebildet wurde.

Die genauen Behandlungsbedingungen haben natürlich großen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Wir müssen also austesten, welche Dosis des Medikamentes die besten Ergebnisse bringt, wie lange wir behandeln müssen und anderes mehr. Davon wird im nächsten Bericht mehr zu lesen sein!