

Behandlung von Krankheiten aufgrund sogenannter Nonsense-Mutationen mit Medikamenten, die ein Weiterlesen der Sequenz einleiten sollen.

Originaltitel:

Targeting Nonsense Mutations in Diseases with Translational Read-Through-Inducing Drugs (TRIDs)

Quelle: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886021

Autoren:

Dr.Kerstin Nagel-Wolfrum nagelwol@uni-mainz.de
& Prof.Dr.Uwe Wolfrum wolfrum@uni-mainz.de

Übersetzt und zusammengefasst für das Patientenfreundliche Informationsportal für Netzhauterkrankungen am:

10.03.2016

Übersetzung und redaktionelle Überarbeitung:

Anna Eckner
Mathias Kern

Fachliche Durchsicht:

Dr. Kerstin Nagel-Wolfrum
Kurzerläuterung von Fachbegriffen:

- Der Begriff Codon oder auch Tripletts spielt in der Molekularbiologie eine bedeutende Rolle. Das Codon beschreibt generell zunächst eine Abfolge von drei aufeinanderfolgenden Basen, z.B. Adenin (A), Guanin(G), Cytosin (C) und Thymin (T), in einer Nukleinsäure. Das Codon codiert beim Ablesen der Nukleinsäure für eine Aminosäure oder verursacht den Abbruch des Ablesevorgangs. Viele Aminosäuren bilden dann das Protein.
- Den Vorgang der Proteinherstellung nennt man Translation = übersetzen, da der genetische Code aus Basen in Aminosäuren umgeschrieben wird
- Ein Start-Codon ist der Startbefehl für den Ablesevorgang (= Translation).
- Ein Stopp-Codon führt zum Abbruch des Ablesevorgangs.
- Bei einer "Expression" wird das Gen durchgehend abgelesen und das entsprechende Protein hergestellt.
- Nonsense-Mutationen (nonsense = Unsinn) auch Stopp-Mutationen genannt, sind genetische Veränderungen, bei denen durch einen Nukleotidaustausch in einem Gen ein vorzeitiges Stopp-Codon entsteht, so dass die Sequenz nicht vollständig gelesen wird.
- Es gibt Stoffe, die dazu führen, dass Nonsense-Mutationen überlesen werden. Diese Medikamente werden mit TRIDs abgekürzt. Der Begriff kommt aus dem englische und steht für „translational read-through inducing drugs“. Im Deutschen könnte man sagen: „Überlesen-induzierende Medikamente“

Durch die Fortschritte in der Gentherapie soll es möglich sein, spezielle Therapien für ganz individuelle Gendefekte zu entwickeln. 12% aller vererbten genetischen Störungen entstehen durch sogenannte Nonsense-Mutationen. Bei einigen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Chorioideremie, geht man sogar von über 30% Prozent aus.

Durch diese Mutationen wird ein vorzeitiger Abbruch der Proteinherstellung verursacht. Das heißt, die normale vollständige Proteineherstellung wird unterbunden.

Eine Therapie, bei der trotz der Stopp-Mutation "weitergelesen" werden soll, basiert auf der Entdeckung, dass winzige Moleküle (genannt TRIDs) diesen Abbruch durch das Stopp-Codon unterdrücken. Einige dieser TRIDs werden gegenwärtig untersucht und bei genetischen Störungen eingesetzt, die durch Nonsense-Mutationen verursacht wurden.

Bis zum heutigen Zeitpunkt haben über 100 Studien die Wirksamkeit von TRIDs nachgewiesen.

Erkrankungen sind zum Beispiel: Mukoviszidose, Duchenne Muskeldystrophie, Louis-Bar-Syndrom und Lysosomale Speicherkrankheiten. Auch erbliche Augenerkrankungen wie z.B. Retinitis Pigmentosa, Kolobom, LCA, Usher und Aniridia wurden untersucht.

Die Ergebnisse lassen auf die erfolgreiche Entwicklung von Therapien für diese Krankheiten hoffen.

Die wichtigsten Punkte:

Die Identifizierung von Genen und Mutationen, die Krankheiten verursachen, erlaubt es, spezielle Gentherapien zu entwickeln. Das Ziel ist es, personalisierte, auf jeden einzelnen Patienten und seine besondere Krankheit zugeschnittene Medikamente herzustellen.

Gegenwärtig arbeitet man an der Entwicklung und Überprüfung neuartiger TRIDs, d.h. von Medikamenten, die das Stopp-Codon unterdrücken und somit die gesamte Herstellung des Proteins erlauben. Mit diesen Medikamenten will man die Erbkrankheiten behandeln, die durch Nonsense-Mutationen verursacht werden. Um derartige TRIDs zu entwickeln, ist es von grundsätzlicher Bedeutung zu wissen, wie sie in den Zellen jeweils agieren und funktionieren.

Es besteht ein dringender Bedarf forcierter Entwicklung, einschließlich der Identifizierung, der präklinischen Tests und der Modifizierung von neuen TRIDs, damit neuerere, sicherere und verbesserte therapeutische Wirkstoffe auf den Markt kommen können.