

## Seltene Erbkrankheit: Ein kleines Botenmolekül zeigt große Wirkung

### **Tübinger Forscher entwickeln erste Ansätze einer Gentherapie bei hereditärer spastischer Spinalparalyse (HSP)**

Tübinger Hirnforscher haben einen neuen Ansatz zur Behandlung der hereditären spastischen Spinalparalyse (HSP) entwickelt. Eine Gentherapie soll die seltene neurologische Erbkrankheit direkt am Ort ihrer Entstehung behandeln. Der Therapieansatz zielt auf die Unterform SPG5 ab, deren Abkürzung von der englischen Bezeichnung *spastic paraplegia gene type 5* stammt. Bei ihr führt ein defektes Gen zum Anstieg bestimmter Stoffwechselprodukte im Gehirn, die tödlich auf Nervenzellen wirken. Langfristig verlieren die betroffenen Patienten dadurch die Fähigkeit zu laufen. In einem Tiermodell konnte der Gendefekt erstmals erfolgreich durch die wiederholte Gabe eines Botenmoleküls (mRNA) ins Blut umgangen werden. Dadurch normalisierte sich die Konzentration der neurotoxischen Stoffwechselprodukte im Gehirn, berichtet das Forscherteam vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, der Universität Tübingen sowie dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Zusammenarbeit mit internationalen Kollegen und der Firma CureVac. Das Team plant nun die Methode für die therapeutische Anwendung bei Patientinnen und Patienten zu optimieren.

Von der spastischen Spinalparalyse Typ SPG5 ist etwa einer von einer Million Menschen betroffen. Zwar verläuft jeder Fall sehr individuell, im Durchschnitt verlieren Patienten jedoch 20 Jahre nach Krankheitsausbruch die Fähigkeit selbstständig zu gehen und sind auf Krücken und Rollstuhl angewiesen. „Bei den Patienten sammeln sich durch einen Genfehler verschiedene Cholesterinstoffwechselprodukte in Blut und Hirngewebe an“, erklärt Erstautor Dr. Stefan Hauser. Diese Stoffe bauen sich vermutlich in Zellmembranen ein und verändern dadurch deren Struktur. „Wir gehen davon aus, dass sie auf diese Weise bevorzugt Nervenzellen mit langen Fortsätzen schädigen, wie sie in den motorischen Bahnen im Rückenmark zu finden sind“, ergänzt Studienleiter Professor Dr. Ludger Schöls. „Wenn die Zellen sterben, kann das Gehirn langfristig keine Bewegungssignale mehr an die Muskeln weiterleiten und der Patient verliert seine Gehfähigkeit.“

Für die Studie untersuchten die Wissenschaftler Mäuse mit SPG5-Gendefekt. Ihnen injizierten sie Botenmoleküle in Form von intakter mRNA ins Blut. Anhand dieser Moleküle konnten die Körperzellen dann Eiweiße bilden, die effizient die schädlichen Cholesterinstoffwechselprodukte abbauen. „Bereits eine einzige Injektion führte zu einer deutlichen Absenkung der Stoffe in Blut und Leber innerhalb von zwei Tagen“, berichtet Hauser. „Als wir die Boten-RNA wiederholt verabreichten, reduzierten sich die Konzentrationen dann auch im Hirngewebe.“ Insgesamt wurde die Behandlung im Tierversuch gut vertragen, wie das Forscherteam in weiteren Untersuchungen feststellte.

„Ziel unserer Studie war, die Möglichkeit einer Gentherapie bei der Erkrankung zu beweisen“, sagt Schöls. „Wir konnten zeigen, dass die Methode effizient und sicher ist und somit einen guten Therapieansatz darstellt.“ Als nächsten Schritt planen die Wissenschaftler das Verfahren weiterzuentwickeln und dadurch die therapeutische Wirkung zu optimieren. Langfristig möchten sie

auch Patienten mit SPG5 damit behandeln. „Bis zur ersten Pilotstudie wird es allerdings noch dauern.“

### **Originalpublikation**

Hauser et al. (2019): Messenger RNA as novel treatment strategy for Hereditary Spastic Paraplegia Type 5 (SPG5). *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 15, 359-370.  
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.10.011>