



Und anderswo ...?

Duchenne-Muskeldystrophie (DM): Molekularbiologie in Aktion!

Fragestellung

Die Ursache der DM sind Mutationen des (auf dem X-Chromosom befindlichen) Dystrophin-Gens. Dystrophin ist ein für die Funktion und Stabilisierung von Muskelzellen unverzichtbares Protein. Die häufigste Mutationsform besteht in einer Deletion von Exon 50 des DMD-Gens. Durch diese bricht der «Lesevorgang» der DNS des Gens vorzeitig ab. Es existiert jedoch ein Oligonukleotid (AVI-4658), welches sich im Bereich des fehlenden Exons an die prä-mRNA bindet, dadurch ein «Überspringen» des letzteren bewirkt («exon skipping», «to skip» = *überspringen*) und somit zur Wiederherstellung des korrekten Leserasters sowie wahrscheinlich auch der Dystrophinsynthese führt. Kann die Anwendung dieses Oligonukleotids beim Menschen funktionieren?

Methode

19 Patienten wurde AVI-4658 12 Wochen lang in steigender Dosierung verabreicht. Alle Patienten wurden vor und nach der Behandlung einer Muskelbiopsie unterzogen. Primärer Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit von AVI-4658. Sekundärer Endpunkt war die Fähigkeit des Oligonukleotids zur Wiederherstellung der Dystrophinsynthese.

Resultate

AVI-4658 hat sich als sehr gut verträglich erwiesen. Bei sieben Pat. stieg der Dystrophingehalt in den Muskelzellen laut Fluoreszenzdarstellung von 9 auf 16% an. Bei den drei Pat., welche die höchste Dosierung des Oligonukleotids erhielten, stieg die Zahl der dystrophinbildenden Muskelfasern noch stärker an, von 21 auf 55%. Bei einigen Pat. kam es zudem zu einem starken Anstieg des Gehalts anderer, vom Dystrophin-Gen abhängiger Muskelproteine, wie α -Sarkoglykan und neuronaler NO-Synthase. Bei 8 Pat. nahmen die entzündlichen Infiltrate in den Muskeln ab.

Probleme

Die Studie wurde nicht zur Messung der Muskelfunktion (6-Minuten-Gehtest) konzipiert. Diesbezüglich zeigten sich keinerlei Veränderungen. Wahrscheinlich war der Studienzeitraum dazu schlichtweg zu kurz. Die Behandlung ist ziemlich kompliziert und erfordert in einigen Fällen eine längerfristige venöse Kanülierung. Die Wirkung der Therapie aufs Herz, das häufig ebenfalls von der Erkrankung betroffen ist, was in einigen Fällen zum Tod durch Arrhythmien führt, ist nicht bekannt.

Kommentar

Endlich gibt es einen Hoffnungsschimmer in der Behandlung dieser furchtbaren, bei jungen Erwachsenen auftretenden Erkrankung. Des Weiteren ist die Anwendung der oben beschriebenen Technik, eine «molekulare Brücke» zu bauen, auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen denkbar. Ausserdem scheint diese Therapieform risikoärmer als die Transfektion des gesamten Gens durch virale Vektoren zu sein.

Lancet. 2011;378:595. / AdT

Nesiritid: Flop. Nesiritid ist ein natriuretisches Peptid mit gefässerweiternder Wirkung. Es wurde 2001 von der FDA aufgrund einer einzigen Studie zur Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen. Nach 10 Jahren und 1 Milliarde \$ Kosten hat nun eine neue Studie gezeigt, dass diese Behandlung unwirksam ist. Bei 7141 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz resultierte nach 30 Tagen Behandlung mit Nesiritid im Vergleich zu Placebo keine Verminderung von Rehospitalisationsrate und Mortalität. Da fragt man sich, welche Rolle das Marketing bei der raschen Zulassung dieses Medikaments 2001 gespielt hat ...

N Engl J Med. 2011;365:32. / AdT

Rauch und Myokardinfarkt: überraschende Resultate.

Im Kanton Graubünden gilt seit 2008 ein Rauchverbot in öffentlichen Lokalen. Die Zahl der Myokardinfarkte nahm bereits im ersten Jahr nach der Einführung dieser Bestimmung signifikant ab, und dies bestätigte sich auch im zweiten Jahr. Im Kanton Luzern dagegen, der kein derartiges Verbot kennt, nahm in derselben Zeit die Zahl der wegen Myokardinfarkt hospitalisierten Patienten signifikant zu. Der Rückgang betraf hauptsächlich Nichtraucher. Passivrauchen? Swiss Med Weekly. 2011;141:32. / AdT

Diät und Nierensteine: Gemüse und Obst ...

Bei 3 Riesenkohorten (Health Professional follow-up Study >45 000 Männer, Nurses' Health Study I und II >94 000 und 101 837 Frauen) waren Empfehlungen für eine Diät mit viel Gemüse und Obst, aber relativ wenig Milchprodukten und tierischem Eiweiss («DASH») abgegeben worden. Es wurden Fragebogen über die Einhaltung dieser Diät versandt. Bei gut eingehaltener Diät lag das relative Risiko für Nephrolithiasis in den drei Kohorten bei <45%, <42% und <40%. Und zudem ist es auch für die Arterien gut ...

J Am Soc Nephrol. 2009;20:2253. / AdT

Typ-1-Diabetes und Herzinsuffizienz. Dank dem zentralisierten Gesundheitssystem in Schweden sind oft interessante epidemiologische Studien möglich. Beispiel: Bei fast 21 000 Patienten von etwa 40 Jahren mit Diabetes Typ 1, die über 9 Jahre nachverfolgt wurden, besteht eine enge Verbindung zwischen der Häufigkeit von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz und Glykohämoglobin: 1,42 auf 1000 Patienten/Jahr bei einem HbA1c <6,5% gegen 5,2 auf 1000 Patienten/Jahr bei einem HbA1c >10,5%. Keine Assoziation der Herzinsuffizienz mit LDL-Cholesterin. Ein hohes HDL-Cholesterin wirkt protektiv ...

Lancet. 2011;378:140. / AdT

Autor in dieser Ausgabe: Antoine de Torrénté (AdT)