



# NACHGEFRAGT

## Ben Philpot, PhD

Ben Philpot, PhD gehört seit über 10 Jahren zu den weltweit führenden Angelman-Experten. Neben seinem Lehrauftrag an der University of North Carolina ist er **Associate Director des UNC Neuroscience Centre**. Sein Labor konzentriert sich auf die Entwicklung von Therapien für monogenetische Entwicklungsstörungen wie dem Angelman-Syndrom. Seine aktuellen, u.a. durch ASF und ASA finanzierten Forschungen, gelten der Gentherapie und den „small molecules“, einem innovativen Mechanismus zur Aktivierung des väterlichen UBE3A-Gens.



**Ben Philpot, PhD**

***Ben Philpot gehört ohne Zweifel zu den Koryphäen der AS-Szene. 2013 wurde er für seine Leistungen in der Angelman-Syndrom Forschung mit dem Dr. Claudia Benton Award ausgezeichnet. Wir haben Ben Philpot zu den aktuellen Entwicklungen befragt und die Antworten für Euch zusammengefasst...***

### **Wann sind Sie das erste Mal mit dem Angelman-Syndrom in Berührung gekommen? Was macht AS aus wissenschaftlicher Sicht so besonders?**

Ein Kollege, Dr. Mike Ehlers, hat mich auf das Angelman-Syndrom aufmerksam gemacht. Er war damals an der Duke University und hat mich ermutigt, mit ihm zusammen ein Projekt zur Untersuchung von Plastizitätsdefekten in AS-Gehirnen durchzuführen. Kurz darauf nahm ich an einer AS-Konferenz teil, die von der Angelman Syndrome Foundation gesponsert wurde. Ich wurde sofort in die tolle Gemeinschaft aufgenommen. Wissenschaftlich ist AS eine ganz besondere neurologische Erkrankung, vor Allem im Hinblick auf eine mögliche Therapie. Dafür gibt es mehrere Gründe: Erstens entstehen die Probleme des Angelman-Syndroms durch ein einziges Gen, UBE3A, dass uns ein klares genetisches und molekulares Ziel für eine Behandlung aufzeigt. Zweitens bietet das ruhende väterliche Allel von UBE3A eine Möglichkeit zur Gen-Reaktivierung, welches eine einzigartige therapeutische Option ist. Drittens gibt es weder gravierende Fehlentwicklungen im Gehirn noch kommt es zur Neurodegeneration. Genetische Behandlungen müssen also keine Wiederherstellung degenerierten Gewebes sicher stellen, was sehr

schwierig wäre. Daher gibt es genug Gründe, auf eine effektive Behandlung für AS zu hoffen.

### **Wie beurteilen Sie die Zukunft der medikamentösen Behandlung des AS im Allgemeinen?**

Das sind aufregende Zeiten für alle Beteiligten, da die jahrelange Forschung Früchte trägt, was in den vielen aktuellen und bevorstehenden klinischen Studien sichtbar wird. Die Identifizierung von UBE3A durch Dr. Art Beaudet und Dr. Joe Wagstaff als ursächliches Gen für das Angelman-Syndrom hat eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten eröffnet: Reaktivierung des ruhenden väterlichen UBE3A-Allels, Wiederherstellung von UBE3A durch Gentherapie oder die symptomatische Behandlung als Downstream-Therapie. Derzeit gibt es laufende Studien mit ASOs, um das väterliche UBE3A zu aktivieren und Studien für Medikamente zur symptomatischen Behandlung.

***„Es scheint fast sicher, dass es eine transformative Behandlung für das Angelman-Syndrom in nicht allzu ferner Zukunft geben wird.“***

(Aber bitte lassen Sie mich keinen Zeitpunkt definieren, weil eine Vorhersage schwierig ist und immer etwas Unvorhergesehenes passieren kann).

**Wir haben von Ihrer Forschung über transformative small molecules (kleine Moleküle) zur Behandlung für das Angelman-Syndrom gehört. Was ist das? Wie können AS-Patienten davon profitieren?**

Wir haben bereits zuvor gezeigt, dass das small molecule (kleine Molekül) Topotecan das väterliche Allel von UBE3A aktivieren kann. Diese Art von „UBE3A-Unsilencing“ wäre ein großartiger Behandlungsansatz für das Angelman-Syndrom, da es UBE3A auf einem angemessenen Niveau und in den richtigen Zelltypen wiederherstellen würde. Wir hatten jedoch das Gefühl, dass wir bessere aktivierende „small molecules“ finden könnten, die die Blut-Hirn-Schranke besser überwinden, sich gut im Gehirn verteilen können und weniger toxisch sind. Wir arbeiten jetzt an einer neuen Generation von small molecules für die Aktivierung des väterlichen UBE3As. Wir sind gespannt, wie gut diese Verbindungen ins Gehirn gelangen und wie ihr Sicherheitsprofil ausfallen wird. Es bleibt jedoch noch viel zu tun, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen Verbindungen zu testen.

*„Für die Zukunft der Angelman-Patienten hoffe ich, dass es eine sichere, transformative Behandlung gibt, die ihnen die Krampfanfälle nimmt, ihnen das Sprechen ermöglicht und ihr ansteckendes Lächeln erhält!“*

**In welcher Forschungsphase befinden Sie sich derzeit, welches sind die nächsten Schritte?**

Ich habe zwei große Forschungsprojekte für die Behandlung des Angelman-Syndroms: eines im Bereich der Gentherapie und das andere mit small molecules. Beide Programme befinden sich in der präklinischen Entwicklung. Wir müssen zunächst Aspekte der Sicherheit und Wirksamkeit optimieren, bevor wir zu klinischen Studien übergehen. Wir arbeiten so schnell wie möglich unter Einhaltung aller wissenschaftlichen Auflagen. Es braucht Zeit, um diese Forschung konsequent voranzutreiben.

**Wie bewerten Sie die Entwicklungsmöglichkeiten von „ausgewachsenen Angelman-Gehirnen“ in Bezug auf die „small molecules“-Therapie?**

Es ist schwer vorherzusagen, wie erfolgreich die Therapie bei erwachsenen Betroffenen sein wird. Im Allgemeinen gehen wir davon aus, dass die Behandlung effektiver ist, je eher sie begonnen wird. Dr. Ype Elgersma hat dies in AS-Mausmodellen gezeigt. Jedoch kann man auch im fortgeschrittenen Alter durchaus noch von der Wiederherstellung des UBE3A profitieren. Das Ausmaß der möglichen Verbesserungen beim Menschen muss aber erst in klinischen Studien empirisch bestimmt werden.

*„Ich bin optimistisch, dass es einen gewissen therapeutischen Nutzen in jedem Alter geben wird.“*

**Was sind die Unterschiede zwischen ASO-Therapie, Gentherapie und einer Behandlung mit small molecules?**

All diese Behandlungen haben das Ziel, normale UBE3A-Spiegel wiederherzustellen. Die ASO- und small molecules Behandlungen wollen dies durch die Aktivierung des väterlichen Allels von UBE3A erreichen. Sie unterscheiden sich jedoch in der Wirkweise. ASOs sind direkt darauf ausgelegt, die UBE3A-Antisense zu stören, die normalerweise das väterliche Allel von UBE3A stilllegen. Die small molecules wurden durch unvoreingenommene Screenings vieler Verbindungen identifiziert, und wir arbeiten hart daran, herauszufinden, wie sie genau funktionieren. Im Gegensatz zu den ASOs und den small molecules will man mit der Gentherapie direkt eine gesunde Kopie des UBE3A-Gens in die Neuronen einbringen. Dies ist ein spannender Ansatz, aber es besteht die zusätzliche Herausforderung, geeignete UBE3A-Level für die entsprechenden Zelltypen bereitzustellen. Daher müssen die Gentherapieansätze sehr sorgfältig konzipiert werden.

**Sie haben soeben einen internen Zwischenbericht über Schlaf in AS für die ASA-Mitglieder erstellt. Können Sie bitte die bemerkenswertesten Fakten zusammenfassen? Was bedeuten Ihre Erkenntnisse für die Behandlung von Schlafproblemen von AS?**

Wir haben frühere Veröffentlichungen zu Schlafstörungen bei Personen mit AS bestätigt, wie z. B. unzureichende Schlafeffizienz sowie von der Norm abweichende Dauer der REM-Schlafphase und des Tiefschlafs. Dies bestätigt, dass unser Datensatz repräsentativ ist, und wir freuen uns darauf, die quantitative EEG-Analyse in den kommenden Monaten abzuschließen. Wir hoffen, dass diese Arbeit zur Identifizierung zuverlässiger EEG-Biomarker im Schlaf führen wird. Diese Biomarker können dann verwendet werden, um die Wirksamkeit von Behandlungen an Hand eines verbesserten Schlafverhaltens von AS-Patienten zu testen.

*„Meine Mission ist, Teil der gemeinschaftlichen Forschungsanstrengungen zu sein, ein Heilmittel für das Angelman-Syndrom zu entwickeln oder zumindest das Leben von Menschen mit AS und ihren Betreuern entscheidend zu verbessern.“*

**Gibt es etwas, was Sie den deutschen und europäischen AS-Familien sagen wollen?**

Die AS-Community ist fantastisch, und ich bitte Sie, weiterhin mit Forschern zusammenzuarbeiten, denn Sie inspirieren uns.