

NACHGEFRAGT

Stormy Chamberlain, PhD

Der nächste Stopp unserer virtuellen Tour durch die Angelman-Community führt uns an die Ostküste Amerikas an die University of Connecticut (UConn) zu Stormy Chamberlain, PhD. 2009 gründete die Wissenschaftlerin dort ihr eigenes Labor, das sich auf menschliche Imprintingstörungen (wie beim AS) spezialisiert hat. Stormy Chamberlain ist Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der ASF ... und das aus gutem Grund, denn immer wieder überrascht sie die AS-Gemeinschaft mit bahnbrechenden Erkenntnissen. Vor allem ihre Forschungen mit pluripotenten Stammzellen läuteten eine neue Ära der Medikamentenentwicklung für das AS ein. Höchste Zeit für uns, mal genauer bei ihr nachzufragen ...



Stormy Chamberlain, PhD

Wann sind Sie das erste Mal auf das Angelman-Syndrom aufmerksam geworden?

Das war 1997. Damals war ich Doktorandin an der Universität von Florida. In meinem Dissertationsvorhaben ging es darum, die für das Prader-Willi-Syndrom relevanten Gene zu identifizieren und die wechselseitige Regulation der väterlichen und mütterlichen Gen-Kopien des Chromosom 15q zu verstehen.

Was macht das Angelman-Syndrom aus wissenschaftlicher Sicht für Sie interessant?

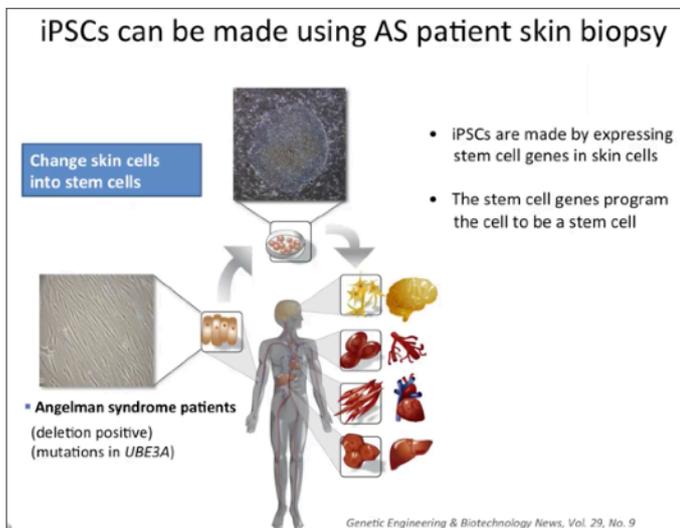
Ich habe mich immer schon gefragt, warum die Evolution sich entschieden hat, eine der Kopien eines Gens abzuschalten, das für die normale Entwicklung so wichtig ist – wie beim sogenannten Imprinting-Prozess. Alle plazentalen Säugetiere unterliegen dem Imprinting des UBE3A Gens und es ist nicht klar, warum das so ist. Man könnte argumentieren, dass die Dosis des Gens sehr wichtig ist, aber tatsächlich wird nach der Stilllegung der väterlichen Kopie die Expression der mütterlichen Kopie von UBE3A im Laufe der Neuroentwicklung erhöht. Somit ergibt das Argument mit der Dosierung nicht viel Sinn.

Sie befassen sich u.a. mit pluripotenten Stammzellen. Was ist das und welche Rolle spielen pluripotente Stammzellen bei der Erforschung des AS?

Mein Labor verwendet humane pluripotente Stammzellen als Modell-System. Diese können für Deletionen, multiple UBE3A-Mutationen und die

„Ich bin der festen Überzeugung, dass ein tiefgehendes Verständnis der Erkrankung und des Gens dazu führen wird, Therapeutika zu finden, die zu einer grundlegenden Verbesserung führen. AS ist ein Paradebeispiel und kann auch für andere Störungen richtungsweisend sein.“

uniparentale Disomie aus einer Blut- oder Hautprobe des Patienten gewonnen werden. Wir können aus diesem Zellmaterial Stammzellen herstellen und diese dann in Neuronen umwandeln. So können wir „echte“ menschliche Neuronen mit der genetischen Information des Angelman-Syndroms untersuchen. Des Weiteren können wir den Imprinting-Prozess während der Neuronenentwicklung verfolgen. Die Stammzellen exprimieren zunächst UBE3A von beiden elterlichen Kopien, aber wenn sie in Neuronen umgewandelt werden, wird die väterliche Kopie des UBE3A-Gens ausgeschaltet. Das versuchen wir zu verstehen. Außerdem werden „unsere“ pluripotenten Stammzellenmodelle verwendet, um Therapeutika, die das väterliche UBE3A aktivieren, zu testen. Wir haben u.a. kleine Moleküle „small molecules“, Antisense-Oligonukleotide (ASOs) und shRNAs getestet. Therapeutika, die DNA-basierte Wirkstoffe enthalten, wie die ASOs oder shRNAs, müssen in einem menschlichen Zellmodell getestet werden, da die DNA zwischen Mensch und Mausmodell unterschiedlich ist. Diese pluripotenten Stammzellen sind für das Testen der Therapeutika unbedingt erforderlich.



iPSCs= induced Pluripotent Stem Cells = Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sind pluripotente Stammzellen, die durch künstliche Reprogrammierung aus anderen Körperzellen entstanden sind.

Welche Rolle können Neuronenmodelle für den Erfolg von klinischen Studien spielen?

Unsere Modelle sind für die symptomatischen Ansätze wie z.B.: von Neuren nicht so hilfreich, weil es schwierig ist, von einem Neuron in einer Petrischale auf einen Organismus zu schließen. Das könnte sich ändern, wenn es uns gelingt, Organoide oder Mini-Gehirne herzustellen, deren Eigenschaften echter Gehirne ähnlicher sind. Bei den ASOs oder der AAV-Gen-Therapie haben uns die Neuronenmodelle bereits geholfen, zu erkennen wie das Medikament wirkt. Bei den ASOs zum Beispiel, wie viel UBE3A das väterliche Allel maximal produzieren kann oder welche anderen Gene es beeinflusst. Die Neuronenmodelle haben uns auch ein bisschen darüber verraten, wie viel von jeder UBE3A-Protein-Isoform normalerweise in einem menschlichen Neuron vorhanden ist und wo genau in der Zelle es vorhanden sein sollte.

Zusammen mit OVID Pharmaceuticals forschen Sie auch an shRNA. Können Sie uns kurz erklären, wie shRNA vielleicht eines Tages als Behandlung für AS eingesetzt werden könnte?

Der shRNA Ansatz funktioniert ähnlich wie ASOs – sie schneiden UBE3A-ATS-RNA an einer bestimmten Stelle. Allerdings können sie mit AAV-Vektoren verabreicht werden, so dass es sich um einen dauerhaften Ansatz handelt, der nicht zu einer Überproduktion von UBE3A führen kann, wie es bei anderen Arten der AAV-Gen-Therapie der Fall sein kann. Es ist auch ein Wirksamkeitsnachweis (proof-of-concept) für andere RNA-Cutter, welche ähnlich verabreicht werden können, wie miRNA, CRISPR/Cas13 und Ribozyme. Sie alle schneiden RNA und können theoretisch mit langlebigen viralen Vektoren verabreicht werden. Unser Ziel für die shRNA ist es,

diese als einmalige Behandlung zu verwenden, welche für Jahrzehnte wirksam ist. Da es ein so langanhaltender Ansatz ist, müssen wir bezüglich der Sicherheit sehr vorsichtig sein.

Wie bewerten Sie – aus heutiger Sicht – die Zukunft der medikamentösen Behandlung für das Angelman-Syndrom?

Wie Ihr alle, warte auch ich gespannt auf die Ergebnisse der klinischen Studien für die ASOs. Ich denke, wir müssen geduldig sein und abwarten bis Kinder unterschiedlichen Alters damit behandelt und die beste Dosis ermittelt wurde.

Andere therapeutische Ansätze, wie die shRNAs werden davon abhängig sein, wie die ASO-Studien verlaufen. Ich denke jedoch, dass wir alle optimistisch sein sollten. Momentan gibt es drei verschiedene ASO-Studien, diese Tatsache sorgt für Aufmerksamkeit und führt dazu, dass sich Firmen für die Entwicklung von AS-Therapeutika interessieren.

Wenn die ASOs funktionieren, dann werden viele Unternehmen versuchen, noch bessere Therapeutika zu entwickeln. „Besser“ kann hier Unterschiedliches bedeuten – einfacher in der Verabreichung, länger anhaltend oder auf einen anderen Bereich des Gehirns zielend. Ich hoffe, dass einige Unternehmen und Forschungslabore sich auch auf ältere Menschen mit AS fokussieren, die vielleicht nicht so stark von den ASOs profitieren.

„Meine Mission ist es..., meine Talente, mein Wissen und meine Fähigkeiten einzubringen, um eine Vielzahl von Therapeutischen Ansätzen voranzutreiben. Auf dem Weg dorthin gilt es auch, die nächste Generation von Forschern auszubilden, die die Forschung am AS und auch anderen Störungen fortsetzen.“

Wie bewerten Sie das Entwicklungspotenzial von “erwachsenen Angelman-Gehirnen” bei einer zukünftigen Behandlung?

Die Informationen, welche von Mäusen abgeleitet wurden, sind nur ein Hinweis und sollten nicht zu ernst genommen werden. Menschen benötigen viel mehr Zeit, um sich zu entwickeln, und so scheint es möglich, dass Menschen ein längeres Entwicklungsfenster für die Behandlung offenstehen könnte. Der einzige Weg, um dies sicher sagen zu können, ist die Behandlung von Individuen unterschiedlichen Alters mit den ASOs. Menschen können ein Leben lang lernen, also ist es möglich, dass die Wiederherstellung von UBE3A auch bei älteren Menschen einen gewissen Nutzen bringt.