

Paper of the Quarter – QIV/2022 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons

Nat Commun. 2022 Nov 10. [>>PubMed-Link<<](#)

Florian Krach, Judith Stemick, Tom Boerstler, Alexander Weiss, Ioannis Lingos, Stephanie Reischl, Holger Meixner, Sonja Ploetz, Michaela Farrell, Ute Hehr, Zacharias Kohl, Beate Winner, Juergen Winkler

Die Huntington-Erkrankung zeichnet sich durch nicht kontrollierbare, teils „einschießende“ Bewegungen aus und endet ca. 20 Jahre nach dem Ausbruch tödlich. Ursächlich ist eine sich wiederholende Veränderung im Huntingtin (HTT) Gen, sog. *CAG-Repeats*. Diese führen zur Verklumpung des daraus gebildeten HTT Eiweiß und zum Tod von Nervenzellen. Therapieansätze, die klinisch erprobt werden, versuchen den HTT-Spiegel zu senken. Ein Ansatz ist die Senkung der HTT-Spiegel mittels einer neuen Art von Wirkstoffgruppe, den sog. *splicing* Modulatoren, in diesem Fall der Wirkstoff Branaplam. Um den Wirkmechanismus aufzudecken, untersuchte das Team der Molekularen Neurologie (Leiter: Prof. Jürgen Winkler) und der Stammzellbiologie (Leiterin: Prof. Beate Winner) des Uniklinikums Erlangen (UKEr) Branaplam behandelte Nervenzellen, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSZ) von Huntington Patienten generiert wurden. iPSZ werden aus Hautzellen von Menschen im Labor generiert und über ein frühes Entwicklungsstadium in Nervenzellen umgewandelt. Das Team entdeckte, dass sich bereits nach Zugabe geringer Wirkstoffmengen das schädliche HTT verringerte. Es ist bekannt, dass Branaplam an RNA bindet. Um aufzuklären, welche Effekte der Wirkstoff auf die RNA-Moleküle hat, wurde die Gesamtheit aller RNA-Moleküle mittels Sequenzierung bestimmt. Dr. Florian Krach gelang es mittels biostatistischer Verfahren, den Wirkmechanismus in der großen Datenmenge zu entschlüsseln: Branaplam hat einen Effekt auf das sog. Spleißen von RNA-Molekülen. Dabei werden unnötige Abschnitte der RNA-Moleküle entfernt. Branaplam bewirkt hierbei eine Veränderung des Spleißens beim HTT RNA-Botenmolekül. Ein nicht herausgeschnittener Teil in der HTT-RNA führt dazu, dass das Molekül instabil wird und das toxische HTT Eiweiß nicht entsteht.

Die erhobenen Daten haben das Potential, veränderte Varianten dieser neuartigen Wirkstoffgruppe auch für die Therapie anderer neurologischer Erkrankungen einzusetzen, wie z.B. bei der hereditären spastischen Paraplegie (HSP). Innerhalb des TreatHSP.net-Verbundes werden am UKEr Patient*innen mit HSP hinsichtlich des motorischen als auch des patientenspezifischen Phänotyps charakterisiert. Mit mobilen und stationären Sensorsystemen werden verschiedene klinische Subgruppen der HSP und Effekte von Therapien untersucht (PD Dr. Heiko Gaßner / Prof. Dr. Jürgen Winkler). Im patientenspezifischen Modell werden von iPSZ abgeleitete Nervenzellen hinsichtlich Transkription, zellulärer Integrität und lysosomaler Funktion analysiert (PD Dr. Martin Regensburger / Prof. Dr. Beate Winner).

Paper of the Quarter – QIV/2022 – [TreatHSP.net](https://www.treathsp.net)

An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons

Nat Commun. 2022 Nov 10. [>>PubMed-Link<<](#)

Florian Krach, Judith Stemick, Tom Boerstler, Alexander Weiss, Ioannis Lingos, Stephanie Reischl, Holger Meixner, Sonja Ploetz, Michaela Farrell, Ute Hehr, Zacharias Kohl, Beate Winner, Juergen Winkler

Huntington's disease is characterized by uncontrollable, sometimes "shooting" movements and ends fatally within 20 years after onset. The reason for this is a specific change in the huntingtin gene in which repeated extensions of a small section in the huntingtin (HTT) gene, so-called CAG repeats, are found. These cause a clumping of huntingtin in the nerve cells, and lead to their degeneration. Therapeutic approaches currently being clinically tested attempt to lower HTT levels. One approach that is being pursued is a reduction in HTT levels using a new type of drug class called splicing modulators, in this case branaplam. To uncover the mechanism of action, the team of the Molecular Neurology (Head: Prof. Jürgen Winkler) and Stem Cell Biology (Head: Prof. Beate Winner) of the University Hospital Erlangen (UKEr) investigated Branaplam-treated neurons generated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) of Huntington's disease patients. iPSCs are derived from skin cells of humans in the lab and transferred to an early stage of cell development in order to produce patient-specific neurons. The team discovered that the toxic HTT protein levels decreased even after small amounts of branaplam were added. It was known that branaplam binds to RNA messenger molecules. To clarify what effects the active ingredient has on the RNA messenger molecules, the totality of all RNA molecules was measured by RNA sequencing. Dr. Florian Krach from the Department of Stem Cell Biology succeeded in deciphering the mechanism of action in this enormous amount of data using biostatistical methods: Branaplam has a significant effect on the so-called splicing of RNA biomolecules. In the process, unneeded sections of the RNA messenger molecules are removed. Branaplam causes a change in splicing in the RNA messenger molecule of the huntingtin gene. A section in the HTT RNA that is not cut out by branaplam causes the RNA messenger molecule to become unstable and consequently degraded - thus preventing the toxic HTT protein from being produced in the first place.

The data collected have the potential for the use of modified variants of this novel group of drugs for the treatment of other rare neurological diseases such as hereditary spastic paraplegia (HSP). Within the TreatHSP.net network, patients with HSP are characterized with respect to both motor and patient-specific phenotypes at the UKEr. Using mobile and stationary sensor systems, different clinical HSP subgroups and effects of therapies are investigated (PD Dr. Heiko Gaßner / Prof. Dr. Jürgen Winkler). In a patient-specific model, neurons derived from iPSC are analyzed with respect to impairment of transcription, cellular integrity and lysosomal function (PD Dr. Martin Regensburger / Prof. Dr. Beate Winner).