

## Huntington's Disease Therapeutics Conference 2024 - Tag 2

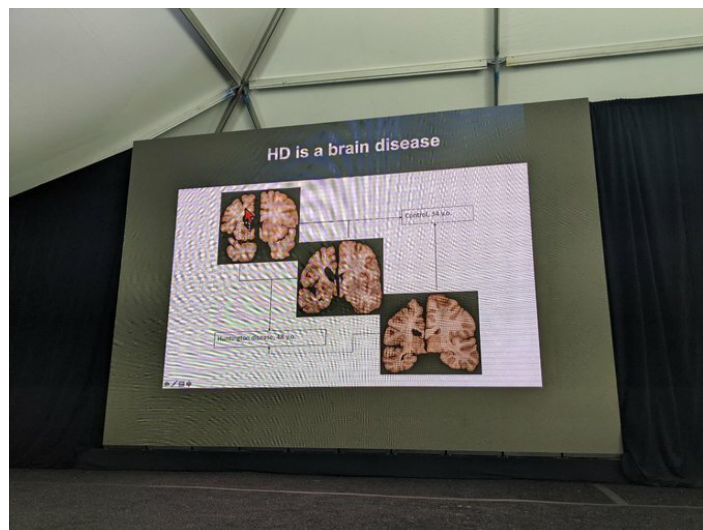
Lesen Sie die neuesten Forschungsergebnisse von Tag 2 der 2024 HD Therapeutics Conference #HDTC2024

Bearbeitet von Dr Rachel Harding, Dr Sarah Hernandez und Dr Leora Fox 6. März 2024  
Von Dr Leora Fox, Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding Übersetzt von Rebecca

**H**DBuzz ist zurück für Tag 2 der CHDI HD Therapeutics Conference: Mittwoch, 28. Februar, in Palm Springs, Kalifornien. Dieser Artikel fasst unsere Echtzeit-Updates von der Konferenz in Community-freundlicher Sprache zusammen.

### Eine Erkrankung des Gehirns

Die Sitzung heute Morgen trägt den Titel "Es ist eine Erkrankung des Gehirns" und beinhaltet Vorträge über GEHIRRRRNE! Huntington-Wissenschaftler sind ein bisschen wie Zombies - sie lieben Gehirne! Die Sitzungsleiter stellen den Zuhörern wichtige Fragen: Warum beeinträchtigt die Huntington-Krankheit das Gehirn? Warum betrifft sie bestimmte Zellen im Gehirn? Und warum betrifft die Huntington-Krankheit Menschen zu einem bestimmten Zeitpunkt in ihrem Leben. In den Vorträgen dieser Saison wurde versucht, diese Fragen aus verschiedenen Blickwinkeln zu beleuchten.



*An Tag 2 wurde die Huntington-Krankheit als eine Erkrankung des Gehirns betrachtet, und die Vorträge konzentrierten sich auf das warum, wo und wann.*

*Christopher Walsh: DNA-“Signaturen” von Gehirnzellen bei Alterung und Krankheit*

Der erste Redner des Tages war Dr. Christopher Walsh vom Boston Children's Hospital und der Harvard Medical School, der über somatische Expansion im Gehirn sprach. Wir hatten bereits erwähnt, dass die somatische Expansion in letzter Zeit ein heißes Thema bei der Huntington-Krankheit war, und viele der Vorträge auf der CHDI haben dies bestätigt! Unter somatischer Expansion versteht man die Zunahme der CAG-Zahl in einigen Zelltypen im Laufe des Lebens. Es scheint einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der somatischen Expansion und dem Fortschreiten der Krankheit zu geben. Viele Wissenschaftler gehen dieser Frage nach, um zu verstehen, wie und warum dies geschieht und wie wir es behandeln können.

Das Team von Chris untersucht menschliche Gehirne, die großzügig von Menschen für die Wissenschaft gespendet wurden. Sie untersuchen einzelne Zellen in diesen Gehirnen und versuchen dann, Einzelbuchstabenveränderungen im DNA-Code zu identifizieren, die mit somatischer Instabilität verbunden sind.

Im Laufe ihres Lebens häufen Zellen Veränderungen in ihrem DNA-Code an und bilden "Signaturen", die Wissenschaftler zur Klassifizierung dieser Zellen verwenden können. Verschiedene Krankheiten und Zelltypen haben unterschiedliche DNA-"Signaturen", die die Forscher verfolgen und kategorisieren können. Bei Nervenzellen treten diese Veränderungen der DNA-Signaturen mit dem Alter auf. Chris sagt, dies sei so etwas wie eine molekulare "Uhr", die Aufschluss über den Grad der Alterung einer Person gibt.

Es stellt sich heraus, dass die meisten dieser DNA-Signaturveränderungen in Genen stattfinden, die für Nervenzellen besonders wichtig sind. Es sieht auch so aus, als ob diese Veränderungen ziemlich einzigartig für Neuronen im Vergleich zu anderen Arten von Gehirnzellen sind. Das Interessante an diesen Signaturen ist, dass sie den Wissenschaftlern Aufschluss über die Entstehung von Gehirnzellen und die gemeinsamen Stammzellen geben, aus denen Nervenzellen mit unterschiedlichen DNA-Signaturen hervorgehen. Dies hilft uns zu verstehen, wie das Gehirn gebildet wird und wie es sich im Laufe des Lebens verändert.

Die Mitarbeiter von Chris' Team nutzen dieses Tracking-System auch, um zu untersuchen, wie sich das Gehirn bei Krankheiten wie Alzheimer und anderen neurologischen Störungen verändert und wie sich dieser Verlauf von dem gesunder Gehirne unterscheidet. So konnten sie beispielsweise mithilfe ihrer molekularen Uhr herausfinden, dass die Gehirnzellen einiger Alzheimer-Patienten DNA-Veränderungen aufweisen, die einem zusätzlichen Alter von etwa 10 Jahren im Vergleich zu Menschen ohne Alzheimer entsprechen.

Obwohl sich der größte Teil des Vortrags auf die Ergebnisse bei anderen Krankheiten konzentrierte, könnten die Methoden, die dieses Labor entwickelt hat, für Huntington-Betroffene von Nutzen sein.

*Mark Bevan: Elektrische Aktivität im Gehirn bei Huntington*

**„Hauptredner David Altshuler schloss mit einer starken Botschaft der Hoffnung:**

**“Ich weiß, dass diese Gruppe ein Heilmittel für die Huntington-Krankheit finden wird. Ich weiß nicht, wann, aber ich weiß, dass Sie es tun werden. “**

Der nächste auf der Liste war Mark Bevan von der Northwestern University. Marks Team untersucht Huntington-Mäuse, um zu verstehen, wie ihre Gehirne durch die Huntington-Mutation beeinträchtigt werden, insbesondere ein Gebiet namens STN, von dem angenommen wird, dass es Bewegungen unterdrückt. Mark fasste einige der Erkenntnisse über die CAG-Repeat-Expansion zusammen: dass sie eine Rolle dabei spielen kann, dass Gehirnzellen krank werden, und dass lange Repeats eine noch stärkere Expansion auslösen. Huntington-Mäuse mit wirklich langen CAG-Wiederholungen haben messbare Anzeichen der Krankheit - sie bewegen sich und verhalten sich anders.

Marks Labor misst die elektrische Aktivität zwischen Neuronen, um die Aktivität der verschiedenen Zelltypen zu verstehen, wenn sich Mäuse bewegen. Bei diesen Techniken wird eine Elektrode in das Gehirn implantiert. Mit dieser Technik können sie bis ins kleinste Detail herausfinden, welche Zellen bei Mäusen mit und ohne Huntington feuern, um herauszufinden, was genau funktioniert und was schief läuft. Dies hilft ihnen zu verstehen, warum die Huntington-Mäuse Bewegungsstörungen haben.

Mit einem speziellen genetischen Trick gelang es ihnen, *Mäuse ohne mutiertes Huntington-Gen* dazu zu bringen, sich wie *Mäuse mit dem Gen* zu bewegen, indem sie ähnliche Muster des Feuerns von Gehirnzellen stimulierten. Die Herausforderung besteht nun darin, den umgekehrten Weg zu gehen und Mäuse mit Huntington dazu zu bringen, sich so zu bewegen wie Mäuse, die keine Huntington haben.

Ein weiteres interessantes Ergebnis ist, dass Huntingtin-senkende Techniken dazu beitragen, die normale Gehirnaktivität in einigen Zellen wiederherzustellen, in anderen jedoch nicht. Sie tragen auch dazu bei, die von Marks Team bei den Huntington-Mäusen beobachteten Bewegungssymptome zu lindern.

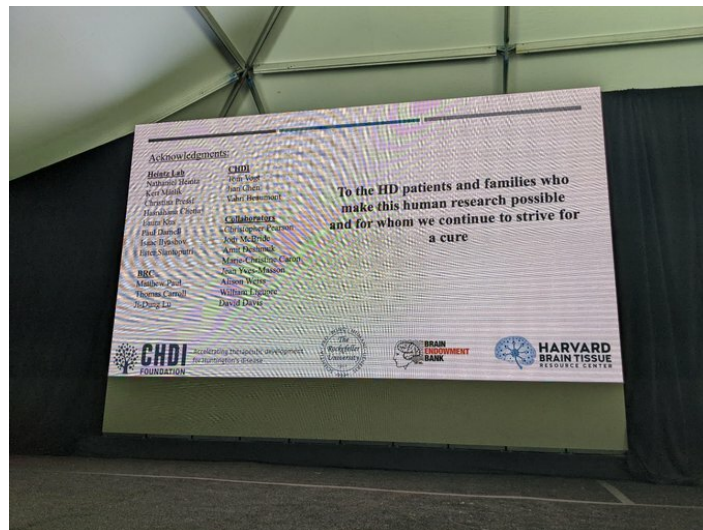
Marks Arbeit konzentriert sich auf Hirnregionen, die normalerweise nicht als Top-Ziele für Medikamente gelten, weil sie bei der Huntington-Krankheit später oder weniger betroffen sind. Er weist uns darauf hin, dass die Therapien weite Bereiche des Gehirns erreichen müssen. Als Elektrophysiologe (ein Wissenschaftler, der die elektrische Aktivität des Gehirns untersucht) bittet Mark die Zuhörer zu bedenken, dass Veränderungen der elektrischen Aktivität eine Rolle bei der Schädigung von Neuronen spielen könnten. Er erinnert daran, dass eine Vielzahl von Techniken uns ein klareres Bild von den Veränderungen des Huntington-Gehirns vermittelt.

*Osama Al-Dalahmah: Wie Huntington die Astrozyten beeinflusst*

Osama Al-Dalahmah ist Neuropathologe am Irving Medical Center der Columbia University. Er berichtete über seine Arbeit, in der er untersucht, wie verschiedene Zellen und Regionen des Gehirns bei Huntington betroffen sind. Es gibt über 100 verschiedene Zelltypen im

Gehirn! Osama interessiert sich für eine Art von Zelle, die Astrozyten genannt wird - eine sternförmige Zelle, die zur Aufrechterhaltung der Gesundheit und Funktion der Neuronen beiträgt.

Osama und sein Team untersuchten Gehirne, die großzügig von verstorbenen Menschen mit und ohne Huntington gespendet worden waren. In diesem Jahr gab es so viele Daten aus menschlichem Gewebe! Dies unterstreicht die Zusammenarbeit zwischen Forschern und der Huntington-Gemeinschaft. Es bringt uns auch dem Verständnis der Huntington-Krankheit bei der einzigen Spezies näher, die uns interessiert - dem Menschen!



*Jeder Forscher, der mit menschlichem Gewebe arbeitet, äußerte seine Dankbarkeit für Gehirnspenden von Huntington-Familienmitgliedern.*

Sie untersuchten, welche Gene in den verschiedenen Teilen des Gehirns ein- und ausgeschaltet waren. Sie untersuchten auch, was auf der Ebene der einzelnen Zellen geschah. Mit all diesen Daten konnten sie feststellen, welche Gene mit der zunehmenden Anzahl der CAGs und anderen Faktoren zusammenhängen könnten.

Bei den sternförmigen Astrozyten sind Gene eingeschaltet, die darauf hindeuten, dass sie auf Stress reagieren, was bekanntlich geschieht, wenn Gehirnzellen krank werden. Tatsächlich fand Osamas Team heraus, dass die Astrozyten umso mehr versuchen, die Situation wieder zu verbessern, je mehr kranke Gehirnzellen vorhanden sind. Da Astrozyten daran arbeiten, die Neuronen gesund zu halten, kann das Wissen darüber, wie die Huntington-Krankheit sie beeinflusst, uns helfen zu verstehen, wie wir die Gesundheit des gesamten Gehirns verbessern können.

Osama versucht, Moleküle zu identifizieren, die die Gesundheit sowohl von Astrozyten als auch von Neuronen verbessern könnten. Es befindet sich noch im Anfangsstadium, aber es sieht so aus, als hätte sein Team ein Molekül gefunden, das Huntington-Neuronen in einer Schale zu schützen scheint!

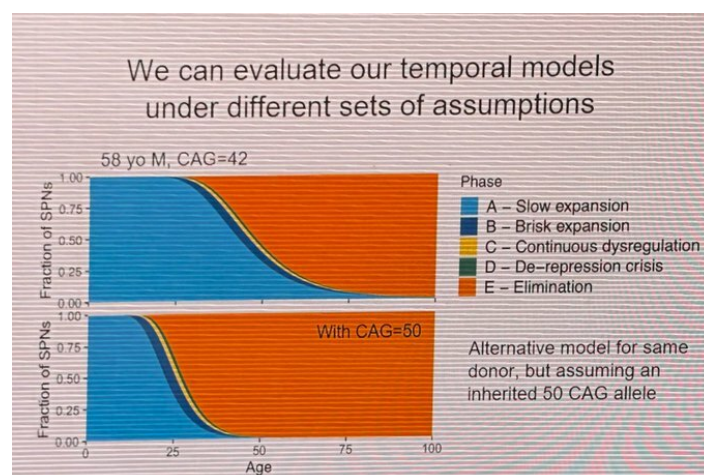
*Matthew Baffuto: Verständnis der CAG-Expansion durch Dekorationen auf der DNA*

Als nächstes sprach Matthew Baffuto von der Rockefeller University über seine Arbeit zum Verständnis von Veränderungen der CAG-Zahl in verschiedenen Arten von Gehirnzellen. Ein Teil dieser Analyse befasst sich mit einem Bereich der Biologie, der Epigenetik genannt wird. Im Wesentlichen geht es dabei um vererbte Verzerrungen des genetischen Codes, die es einem Gen erleichtern oder erschweren, in eine Botschaft oder ein Protein umgesetzt zu werden.

Matthews Forschung verwendet eine spezielle Methode, um verschiedene Arten von Gehirnzellen zu sortieren, so dass sie jede Art im Detail betrachten und sehen können, welche molekularen Veränderungen mit Krankheiten einhergehen. Wie Sie vielleicht schon mitbekommen haben, gab es zahlreiche Vorträge, in denen modernste Technologien eingesetzt wurden, um die Vorgänge in den einzelnen Zellen bei der Huntington-Krankheit bis ins kleinste Detail zu untersuchen. Dies ist ein großartiges Beispiel dafür, wie die Huntington-Forschung von technologischen Entwicklungen in anderen Bereichen profitiert.

Matthew wollte unter anderem herausfinden, welche Zelltypen aufgrund der somatischen Expansion vermehrt CAG-Wiederholungen aufweisen. Er untersuchte die dekorativen epigenetischen Markierungen von Genen, die dafür bekannt sind, dies zu kontrollieren, wie MSH3 und FAN1, was vielleicht bekannt klingt. Anhand der verschiedenen dekorativen Markierungen kann Matthew feststellen, ob die Konzentrationen von MSH3, FAN1 und anderen DNA-Reparaturgenen in den Zelltypen mit somatischer Expansion wahrscheinlich höher oder niedriger sind. Auf diese Weise lässt sich die Ursache für die Verlängerung der CAG-Wiederholungen untersuchen.

Insgesamt wiesen die Zellen, die bei der Huntington-Krankheit kränker werden, eine andere Anordnung von dekorativen Markierungen auf der DNA auf als Zellen, die weniger betroffen sind. Viele dieser dekorativen Markierungen treten auf Genen auf, von denen bekannt ist, dass sie bei Huntington wichtig sind.



*Forscher erstellen Modelle, wie der Verlust von Gehirnzellen mit dem Auftreten von Symptomen zusammenhängt.*

Matthew betonte, dass Veränderungen in diesen dekorativen Markierungen nicht für alle Veränderungen in den Zellen verantwortlich sind. Seine Arbeit wirft jedoch ein Licht darauf, wie die Epigenetik genutzt werden kann, um zu verstehen, wie sich die Huntington-Krankheit auf einige Triebkräfte der Krankheit auswirkt, wie etwa die somatische Expansion. Wir brauchen viele verschiedene Ansätze, um alles zu erklären, was in der Zelle schief läuft!

*Bob Handsaker - welche Zellen gewinnen CAGs und warum?*

Der letzte Vortrag des Vormittags wurde von Bob Handsaker gehalten, der an der Harvard Medical School und am Broad Institute tätig ist. Er untersucht die sehr langen CAG-Wiederholungen, die durch somatische Expansion im Gehirn entstehen. Er rekapitulierte zunächst die Arbeit von Peggy Shelbourne und Vanessa Wheeler, die als einige der ersten Forscher detailliert beschrieben, dass es in einigen Zellen des Gehirns zu massiven Expansionen kommen kann - in einigen Fällen bis zu 1000 CAGs!

Viele Forscher versuchen herauszufinden, ob die somatische Expansion die Hauptursache für das Fortschreiten der Huntington-Krankheit ist oder ob sie auf andere Weise eine Rolle spielt. Bobs Team verwendet eine ausgefallene Art der DNA-Sequenzierung, mit der sie CAG-Nummern von bis zu 1000 CAGs messen können. Beeindruckend! Bob und seine Forscherkollegen stellen fest, dass die somatische Expansion wirklich nur in Zelltypen stattfindet, die bei Huntington erkranken. Dies ist eine Erklärung für die Anfälligkeit bestimmter Zellen, aber sie unterscheidet sich ein wenig von dem, was andere Forscher beobachtet haben.

Bob zeigt uns ein Modell dafür, wie sich ein CAG-Repeat-Trakt von ~42 Repeats auf 100 Repeats verändern könnte und dann mit zunehmendem Alter der Person schneller größer wird. In Zellen mit weniger als ~150 CAGs sieht Bobs Team nur sehr wenige Veränderungen in den Genen, die an- oder abgeschaltet werden. Nach ihrer Analyse scheinen weitreichende Veränderungen nur dann aufzutreten, wenn die Wiederholungen sehr groß werden.

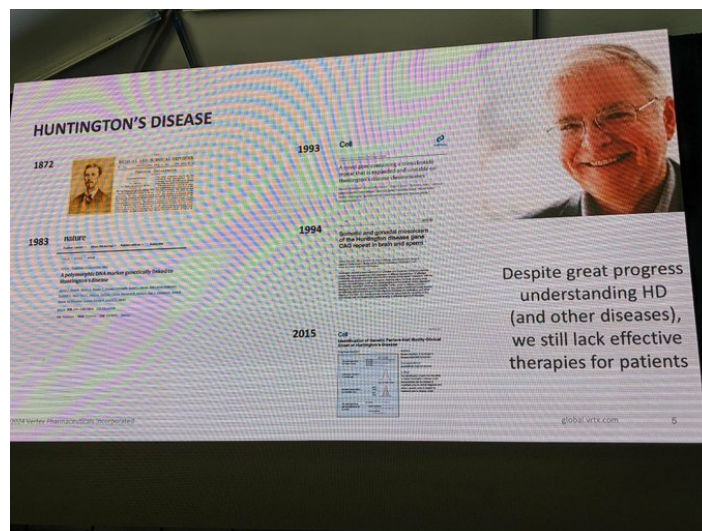
Sie untersuchten auch die Geschwindigkeit, mit der Zellen CAG-Wiederholungen gewinnen - es dauert Jahrzehnte, um eine schnelle Expansion zu erreichen. Bei 80 CAGs beginnen die Zellen offenbar, schnell mehr CAGs zu bilden, in der Größenordnung von Jahren. Und sobald sie 150 CAGs erreichen, gewinnen die Zellen innerhalb weniger Monate an CAGs. In der schnellen Phase, bei 150+ CAGs, werden die Zellen dysreguliert. Gene, die eigentlich ausgeschaltet sein sollten, werden eingeschaltet und andere, die eingeschaltet sein sollten, werden ausgeschaltet. Bob glaubt, dass dies zu Toxizität und schließlich zum Tod der Neuronen führt, die diese schnelle CAG-Expansion durchlaufen.

Bob und sein Team verwenden ihr Modell, um den Verlauf der Huntington-Krankheit zu beschreiben: Wie viele Gehirnzellen gehen verloren, wenn die verschiedenen Symptome auftreten? Dies ist eine neue Art der Betrachtung der Huntington-Krankheit und des Krankheitsverlaufs, die durch völlig neue Technologien ermöglicht wird. Er teilte Daten aus



einem anderen Bereich mit, dem so genannten Kortex (dem faltigen äußeren Teil des Gehirns). In diesen Zellen wurde eine ähnliche zweiphasige Veränderung der CAG-Zahlen beobachtet - erst langsam und dann viel schneller. Dies deutet darauf hin, dass der Prozess in allen Gehirnregionen stattfindet. Es sieht auch so aus, als könnte die somatische Expansion mit toxischen Huntingtin-Protein-Klumpen zusammenhängen. Zellen, die sehr lange CAGs haben, sind auch diejenigen, die Klumpen aufweisen.

Nach so vielen faszinierenden Vorträgen über somatische Expansion gibt es in der Forschung einige gegensätzliche Ideen. Einige Wissenschaftler sind der Meinung, dass die CAG-Repeat-Expansion der wichtigste Faktor für die Verletzlichkeit der Zellen im Striatum ist. Andere glauben, dass die CAG-Expansion einen Prozess in Gang setzt, der zu Toxizität führt, aber nicht unbedingt der Hauptakteur ist.



*Wir haben in der Geschichte der Huntington-Forschung einen weiten Weg zurückgelegt: Die heutigen Entdeckungen beruhen auf menschlichem Gewebe und menschlichen Daten.*

Obwohl Bob, Matthew und andere Leute unterschiedliche Vorstellungen darüber haben, was mit der somatischen Instabilität und dem Fortschreiten der Huntington-Krankheit geschieht, ist dies nicht unbedingt eine schlechte Nachricht für die Huntington-Forschungsgemeinschaft. Das passiert in der Wissenschaft nämlich ständig! Die Leute haben unterschiedliche Erkenntnisse, die sie in Sitzungen mit echter Kameradschaft ausfechten. Die Forscher können die Stärken und Grenzen der einzelnen Daten abwägen, um herauszufinden, wer Recht haben könnte. Auf diesen Vortrag folgte eine begeisterte Fragerunde!

*David Altshuler - Lernen vom Vertex-Ansatz in der Arzneimittelforschung*

Am Mittwochnachmittag fand eine Postersitzung statt, bei der mehr als 100 Wissenschaftler die Gelegenheit hatten, sich gegenseitig ihre Arbeiten vorzustellen, gefolgt von einem Hauptvortrag von David Altshuler, dem Chief Scientific Officer bei Vertex Pharmaceuticals. Er ist ein erfahrener Forscher und leitender Angestellter der Pharmaindustrie, der über seine Arbeit bei der Entwicklung von Medikamenten für verschiedene Krankheiten sprach.

David gab einen Überblick über die Zeitachse der Entdeckungen in der Huntington-Forschung und erwähnte, wie weit wir seit den 1980er Jahren gekommen sind, als einige Forscher dachten, wir könnten alles, was wir wissen müssen, von Mäusen lernen. Langsame Fortschritte gibt es nicht nur bei der Huntington-Krankheit, es ist einfach sehr schwierig, gute Medikamente für menschliche Krankheiten zu entwickeln! Trotz enormer Fortschritte gibt es immer noch so viel, was wir nicht über die menschliche Gesundheit und Krankheit wissen.

Die Entwicklung neuer Medikamente ist außerdem sehr teuer, und viele Medikamente scheitern während der klinischen Studien, was Unternehmen und Regierungen viel Zeit und Geld kostet, während die Patienten ohne wirksame Behandlung warten müssen. 75 % der neuen Medikamente scheitern, und im Durchschnitt dauert es mehr als 12 Jahre, bis ein Medikament entwickelt ist. In diesem Zusammenhang wies David darauf hin, dass es ermutigend ist, dass uns heute viele verschiedene Technologien für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Verfügung stehen. Dies zeigt sich im Bereich der Huntington-Erkrankungen mit Spleißmodulatoren, ASOs, Gentherapien und anderen Arten von Medikamenten, die alle in der Klinik getestet werden - die meisten dieser Technologien sind relativ neu.

Als Beispiel dafür, wie die Entdeckung von Medikamenten erfolgreich sein kann, verweist er auf die Bemühungen von Vertex im Bereich Mukoviszidose. Die Faktoren, die sie zu mehreren wirksamen Medikamenten geführt haben, sind viele der Dinge, die wir bereits im Bereich der Mukoviszidose haben - Pflegezentren, Studien zum natürlichen Verlauf und Förderorganisationen, die sich darauf konzentrieren, die Forschung voranzutreiben. Er führte an, dass Vertex nach 25 Jahren Arbeit an Mukoviszidose heute über mehrere Medikamente verfügt, von denen einige in nur drei Jahren entwickelt wurden und bei Patienten im Alter von nur einem Monat eingesetzt werden können.

Ein wichtiger Punkt, den David anspricht, ist, dass Gentherapien nicht der Endpunkt sein sollten. Diese teuren und schwer zugänglichen Therapien dienen nicht den globalen Patientenpopulationen. Vertex setzt sich für medikamentöse Modalitäten ein, mit denen viel mehr Menschen behandelt werden könnten, z. B. mit einer Pille.

David schloss mit einer starken Botschaft der Hoffnung, indem er sagte: "Ich weiß, dass diese Gruppe ein Heilmittel für die Huntington-Krankheit finden wird. Ich weiß nicht, wann, aber ich weiß, dass Sie es schaffen werden."

Das war's für Tag 2! Bleiben Sie dran und erfahren Sie mehr über den letzten Tag der CHDI HD Therapeutics Conference 2024.

---

*Leora Fox arbeitet für die Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen zu Pharmaunternehmen unterhält, die sich mit der Huntington-Krankheit befassen, und die die in diesem Artikel erwähnten Forscher finanziell unterstützt hat. Sarah Hernandez ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation, die die in diesem Artikel erwähnten*



*Forscher finanziell unterstützt hat oder unterstützt. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## **GLOSSAR**

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

**Stammzellen** Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 9. März 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/358>