

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## CHDI Bericht: Tag 1



Tag 1 von CHDI's Therapeuten Konferenz der HK: Das Erkunden abnormaler Gehirn-Verbindungen und Silencing des HK-Gens

Von Dr Jeff Carroll am 6. Februar 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 8. Februar 2011

*Im ersten unserer Tagesberichte von CHDI's jährlichem Treffen der Huntington Therapeuten in Palm Springs berichten wir über die Strategien zum Abschalten des schädlichen Gens und darüber, die Gehirnzellen effektiver kommunizieren zu lassen.*

Das Herzstück des CHDI Therapeuten Treffen sind drei Tage voller wissenschaftlicher Vorträge von weltweit führenden Wissenschaftlern, die daran arbeiten wirksame Behandlungen zu finden. Diese Vorträge deckten eine breite Auswahl verschiedener Ansätze zum Verständnis und zur Behandlung der Huntington Krankheit ab. Die Themen des ersten Tages, Dienstag 8. Februar, waren "Senkung des Huntingtin Niveaus als therapeutischer Ansatz" und "Frühe neuronale Dysfunktion".

## Die Fortschritte beim Huntingtin-Silencing

Das abnormal verlängerte Gen der Huntington Krankheit ist die Ursache aller Probleme dieser Krankheit. Das Gen sagt allen Körperzellen, eine abnormale Form des Huntingtin Proteins zu produzieren. Proteine sind die Maschinen, die Zellen in die Lage versetzen zu arbeiten, aber das abnormale Huntingtin-Protein, auch als "mutiertes Huntingtin" bezeichnet, beschädigt Zellen, verursacht deren Fehlfunktionen und dass sie schließlich sterben. Falls wir das schädliche Protein loswerden könnten, gibt es eine gute Chance, dass wir die Krankheit verlangsamen oder die Schäden sogar verhindern könnten.

Wir können das Gen Problem nicht direkt in den Gehirnen der Menschen reparieren, aber die Wissenschaftler können spezielle Chemikalien entwerfen, die gezielt in die Zellen eindringen und ihnen sagen, diese Botschaften zu ignorieren, die normalerweise dazu führen würden, dass sie das Huntingtin Protein bilden. Das abnormale Gen ist noch immer da, aber die Zielmoleküle "verschweigen" ihre Botschaft, so dass die Zellen weniger von dem schädlichen Eiweiß produzieren. Diese "Gen-Silencing"-Technik ist eine der vielversprechendsten Möglichkeiten, um die Huntington Krankheit anzugreifen. In der Tat zeigte CHDI's Chief



Doug Macdonald, CHDI's Direktor für Medikamentenentwicklung, gab ein Update über die Fortschritte beim Huntingtin-Silencing  
Quelle: Gene Veritas

Scientific Officer **Robert Pacifici** in seiner Eröffnungsrede, dass CHDI 50 % seiner Ressourcen für Huntingtin-Silencing aufbringt, so dass es ihre oberste Priorität ist.

Mehrere Forschergruppen arbeiten parallel an verschiedene Techniken, um das Niveau eines spezifischen Proteins zu reduzieren, einschließlich der "RNA-Interferenz (RNAi)" und "Antisense-Oligonukleotiden (ASO)". Dies sind leicht unterschiedliche Typen gezielter Chemikalien und man weiß noch nicht, welche für das Gen-Silencing am besten ist.

Bevor wir das Abschalten des Huntingtin Proteins betrachten, müssen wir verstehen, ob irgendwelche Probleme mit diesem Ansatz verbunden sind. **Scott Zeitlin** von der University of Virginia betrachtet wie viel Huntingtin erforderlich ist, um die Zellen gesund zu halten. Jeder Mensch hat zwei Kopien des Huntingtin Gens - eine von der Mutter und eine vom Vater. Zeitlin's Gruppe war eine von drei, die in der Mitte der 1990er Jahre Mäuse ganz ohne Huntingtin Gen züchteten. Diese Mäuse starben bevor sie geboren wurden, dies zeigt, dass Huntingtin bei der Entwicklung eines Organismus sehr wichtig ist. Aber was ist nachdem die Maus geboren wird - ist Huntingtin dann immer noch wichtig? Vorläufige Daten legen nahe, dass dem so ist, und Zeitlin's Gruppe hat neue Mäuse entwickelt, die ihn sorgfältig die Menge an Huntingtin kontrollieren lassen, die sie produzieren. Die erste dieser Mäuse ist gerade geboren und sollte in den nächsten Monaten in der Lage sein, dazu benutzen zu werden, um ganz genau zu entdecken, wie viel Huntingtin benötigt wird, um Mäuse gesund zu halten.

**Karen Chen** arbeitet eigentlich an einer anderen Krankheit - Spinale Muskelatrophie (SMA), also weshalb sprach sie dann auf eine Therapeuten Konferenz der Huntington Krankheit? Nun, wie die Huntington Krankheit wird die SMA durch eine einzige genetische Mutation verursacht und es ist ebenfalls eine neurodegenerative Erkrankung - das bedeutet, dass Neuronen fehlerhaft funktionieren und vorzeitig sterben. SMA-Forscher sind ebenfalls über Techniken, die einzelne Gene ein- oder ausschalten können, aufgeregt.

Die SMA Stiftung hatte ermutigende Ergebnisse aus Tierversuchen, um das Protein-Niveau in der SMA zu verändern. Sie waren in der Diskussion mit den Behörden, die die Arzneimittelzulassung regulieren, und sie sind optimistisch, dass eine Studie mit Menschen, um das Protein Niveau in der SMA verändern zu können, bis Ende 2011 laufen könnte. Studien wie diese bereits laufen zu haben wird es einfacher machen für Studien in der Huntington Krankheit zu beginnen, sobald die Techniken und Behandlungen perfektioniert worden sind.

Es gibt einen Mythos, dass Pharmaunternehmen nicht an der Arbeit für Behandlungen der Huntington Krankheit interessiert sind, weil sie zu selten oder zu schwer zu behandeln ist. Die Anwesenheit von **Andreas Weiss** auf dieser Konferenz widerlegt das, denn er leitet ein Huntington Forschungsteam bei Novartis, einem der weltweit größten Pharmaunternehmen. Novartis hat seit mehreren Jahren an der Huntington Krankheit gearbeitet und sie haben beeindruckende Fortschritte gemacht. Sie arbeiten an der

” Das Abschalten des Gens bei Tieren hat nicht nur ein geringeres Niveau an Huntingtin produziert, sondern auch Verbesserungen in den Zellen und der Symptome



Entwicklung von Behandlungen, die das Niveau von Huntingtin senken. Aber sie verstehen, dass es unglaublich hilfreich wäre, in der Lage zu sein, das Niveau von Huntingtin zu messen, um die besten Medikamente auszuwählen und zu testen, ob sie funktionieren. Weiss' Team hat eine genaue Methode zur Messung des Huntingtins entwickelt, das auf der Grundlage basiert, wie das Licht reflektiert wird. Diese Techniken werden wirklich nützlich sein für die ganze Huntington Forschungsgemeinschaft und es ist toll zu wissen, dass die Ressourcen von Unternehmen wie Novartis auf die Suche nach Huntington Behandlungen fokussiert werden.

Diese Konferenz beinhaltet mehrere wissenschaftliche Vorträge von leitenden CHDI Mitarbeitern, so dass Updates zu deren koordinierten Bemühungen gegeben werden. **Doug Macdonald** ist CHDI's Director of Drug Discovery und leitete seine Huntingtin-Silencing Arbeit in Zusammenarbeit mit vielen verschiedenen Laboren weltweit. CHDI unterstützt mehrere unterschiedliche Techniken zur Huntingtin Senkung parallel, um so schnell wie möglich zu sehen, welche Technik am besten und sichersten ist. Mehrere Teams hatten Erfolg in dem Abschalten des Gens bei Tieren, nicht nur darin, weniger Huntingtin zu produzieren, sondern auch hinsichtlich Verbesserungen in den Zellen und Symptomen. Fortschritte im Entwurf von Medikamenten und Technologien, die die Medikamente direkt ins Gehirn pumpen können, sind auf dem besten Weg die Probleme zu überwinden, um die Medikamente zu den Teilen des Gehirns zu befördern, wo sie benötigt werden. Schließlich deutete Macdonald auf den Erfolg der Entwicklung neuer Gehirn-Scan-Techniken hin, die vielleicht in der Lage sein könnten, uns zu sagen, wie viel abnormales Huntingtin in den Gehirnen der Huntington Patienten vorhanden ist. Scans wie diese waren in anderen Krankheiten wie Alzheimer nützlich. Klar ist, dass CHDI's Huntingtin-Silencing Anstrengungen ausgezeichnete Fortschritte machen.

## Neuronale Kommunikation in der Huntington Krankheit

Neuronen sind Gehirnzellen, die sich miteinander über chemische Botschaften austauschen. Diese Zellen sind diejenigen, die es unserem Gehirn ermöglichen zu arbeiten, und das sind die Zellen, die in der Huntington Krankheit abgebaut werden. Neuronen interagieren nicht zufällig, sie sprechen miteinander an ganz bestimmten Stellen, den "Synapsen". Eine Synapse ist eine kleine Kontaktstelle zwischen zwei Neuronen - im Allgemeinen können sie sich mit anderen Zellen nur über diese festverdrahtete Verbindung austauschen.

Es ist bekannt, dass der Kommunikationsprozess zwischen den Neuronen in der Huntington Krankheit verändert ist. **Lynn Raymond** von der University of British Columbia erörtere ihre Arbeit, die versucht zu verstehen, wie Gehirnzellen in der Huntington Krankheit überreizt werden. Zu viel chemischer Austausch zwischen den Neuronen könnte verursachen, dass sie zu früh sterben. Die Arbeit in Raymonds Labor und anderen hat in Huntington Mausmodellen gezeigt, dass es zu viel Austausch über eine bestimmte Art von Kanälen gibt, die die Nachrichten an den Synapsen zwischen den Neuronen übertragen. Aufregend ist, dass Medikamente existieren, die möglicherweise die beschriebenen Probleme selektiv korrigieren. Ein Wirkstoff, Memantine, ist für den Einsatz in der Alzheimer-Krankheit zugelassen und wenn

es Huntington Mäusen in einer niedrigeren Dosis gegeben wird, korrigierte es die Überreizung, die sie an den Mäusen gesehen hat. Ihr Labor arbeitet daran weiter, die Details des Prozesses zu verstehen, in der Hoffnung zusätzliche Möglichkeiten zu identifizieren, um diesen Prozess zu stören.

Demnach gibt es Unterschiede darin, wie die Neuronen sich untereinander Signale geben, aber wieso? **Don Faber** vom Albert Einstein College of Medicine präsentierte die Arbeit seiner Gruppe, die versucht zu verstehen, wie die neuronale Kommunikation in der Huntington Krankheit verändert wird. Mit der Anwendung eines Medikamentes namens Retigabin, das derzeit bei Menschen mit Epilepsie getestet wird, hat er festgestellt, dass er wichtige Teile der neuronalen Kommunikation in den Neuronen der Huntington Mäuse korrigieren kann. Zusammen mit CHDI plant er Versuche, um zu sehen, ob dieses Medikament die Symptome der Mäuse verbessert.

Weil die Huntington Krankheit Bewegungsprobleme verursacht, sind eine Reihe von Menschen daran interessiert, die Teile des Gehirns zu untersuchen, die die Bewegung steuern. **Michael Orth**, von der Universität Ulm, ist an einem Teil des Gehirns interessiert, der "motorischer Kortex" genannt wird. Der Kortex ist die faltige äußere Oberfläche des Gehirns. Orth verwendet eine Technik namens "transkranielle Magnetstimulation", um diese spezifische Region zu studieren. Diese Technik verwendet sehr starke Magneten um bestimmte Neuronen "feuern" zu lassen oder Signale an ihre Nachbarn zu senden. Indem man den Magneten auf der Oberseite des Bereiches des Gehirns platziert, der die Muskeln in der Hand steuert, kann er zum Beispiel bestimmte Muskeln in der Hand beugen. Orth ist nicht daran interessiert, mit Huntington Patienten Puppen zu spielen, sondern vielmehr, wie aktiv die motorische Kortex Region ihres Gehirns ist. Er hat festgestellt, dass der motorische Kortex bei Menschen mit der Huntington Mutation mehr Stimulation erfordert, um die Bewegungen der Hand zu verursachen. Dies deutet darauf hin, dass der motorische Kortex bei den Menschen, die die Huntington Mutation tragen, "heruntergeregelt ist" und das vielleicht sogar bevor sie Symptome haben. Diese Technik könnte den Wissenschaftlern helfen zu enträtseln, wie die Kommunikation im Gehirn zusammenbricht.

Es ist klar, dass CHDI einen festen Entschluss gefasst hat, um die Kommunikation über Synapsen als eine Hauptanstrengung zu studieren. Robert Pacifici schlug vor, dass 25 % der CHDI Anstrengungen unternommen werden, zum Verständnis und Reparieren der Veränderungen an den Synapsen bei der Huntington Krankheit. **Vahri Beaumont** leitet CHDI's neues Team, das Synapsen studiert, und hielt einen Vortrag über deren Bemühungen. Dieses Team wird daran arbeiten, zu verstehen, erstens, wie die neuronale Kommunikation in der Huntington Krankheit verändert ist und zweitens, wie diese Probleme zu beheben sind. Sie



Lynn Raymond erörtere, wie eine übermäßige elektrische Aktivität für Neuronen schädlich sein könnte  
Quelle: Gene Veritas

arbeiten daran zu verstehen, welches der vielen Huntington Maus- und Rattenmodelle den Huntington Patienten am besten ähnelt im Hinblick auf die Veränderungen an den Synapsen. CHDI hat 5 verschiedene Medikamentenentwicklungsbemühungen, die verschiedenen Aspekte ansprechen, wie die Synapsen in der Huntington Krankheit funktionieren. Einer davon, in Partnerschaft mit Pfizer Neuroscience, zielt auf ein Protein namens Phosphodiesterase-10. Die Blockierung der Wirkung dieses Proteins in Mäusen korrigierte die meisten Veränderungen in den Synapsen, die von der Huntington Mutation verursacht werden. Diese Medikamente haben sich als spannende neue potenzielle Anhaltspunkte in der Huntington Krankheit erwiesen.

NeuroSearch ist ein europäisches Unternehmen, das ein Medikament für die Huntington Krankheit entwickelt hat, das als ACR-16 oder Huntexil bekannt ist. Große klinische Studien in Europa (MermaiHD) und Nordamerika (HART) wurden durchgeführt, um zu prüfen welche Vorteile dieses Medikament hat, um bei einigen der Bewegungssymptome in der Huntington Krankheit zu helfen. Während es noch nicht endgültig ist, deuten die Daten aus diesen Studien darauf hin, dass das Medikament wirksam sein könnte. Nicholas Waters, CEO von NeuroSearch, präsentierte die Arbeit seiner Firma, die ausprobiert, Mäuse zu verwenden, um im Detail zu verstehen, wie das Medikament bei Mäusen funktioniert. Zu verstehen, was Wissenschaftler den "Wirkmechanismus" nennen, könnte dazu beitragen, NeuroSearch bei der Entwicklung neuer und besserer Medikamente zu helfen.

## Schlussfolgerungen zum Sonnenuntergang

Heute war ein aufregender Tag mit Vorträgen, die eine breite Palette von Zielen abdeckten. Es ist klar, dass CHDI beschlossen hat, seine Ressourcen sehr deutlich in bestimmten Bereichen zu konzentrieren. Das gibt uns Hoffnung, dass diese Bereiche näher an der Entwicklung von Medikamenten sind, die den Verlauf der Huntington Krankheit verändern könnten. Bleiben Sie morgen dran an weiterer spannender Forschung!

---

*Dr. Carroll und Dr. Wild haben wissenschaftliche Forschung der Huntington Krankheit durchgeführt, die von CHDI gefördert wurde, aber haben kein Honorar ausserhalb dieser wissenschaftlichen Finanzierung erhalten. Deren Teilnahme an der CHDI Konferenz wurde unterstützt vom Europäischen Huntington Netzwerk, einem unabhängigen Netzwerk von Huntington Experten, mit Geldern komplett unabhängig von CHDI. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## Glossar

**Transkranielle Magnetstimulation** Anwendung magnetischer Felder, um die Funktionen des Gehirns zu studieren

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

**Phosphodiesterase** ein Protein, das zyklisches AMP und zyklisches GMP aufbricht

**RNA-Interferenz** Eine Art von Behandlung zur Gen-Stummschaltung bei der speziell entworfene RNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten.

**Synapse** Die Stelle der Verbindung zwischen zwei Neuronen im Gehirn

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 20. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/017>