

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

## CHDI Bericht: Tag 3



Tag 3 von der CHDI Konferenz über Therapien bei der HD: Wachstumsfaktoren und CHDIs fortgeschrittene Therapieprogramm

Von Dr Jeff Carroll am 2. März 2011

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Dr Hoa Nguyen

Ursprünglich veröffentlicht am 10. Februar 2011

*Unser dritter und täglicher Bericht von der alljährlichen CHDI Konferenz über Therapien bei der HD in Palm Springs, in dem es um Stoffe geht, die Neuronen helfen können zu überleben und in dem Einblicke in CHDIs am meisten fortgeschrittene Medikamentenprogramme gegeben werden.*

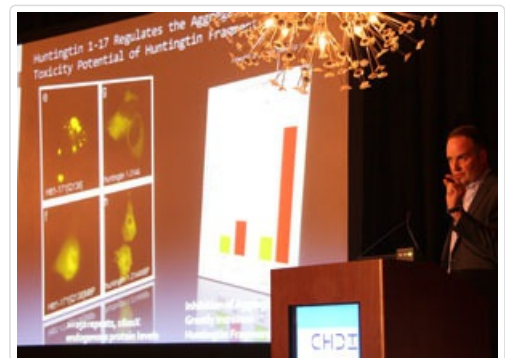
## Wachstumsfaktoren

Der letzte Tag der CHDI Konferenz über Therapien bei der HD begann mit einer Session über Wachstumsfaktoren. Ein Wachstumsfaktor ist ein Stoff, der vom Gehirn produziert wird und es den Neuronen ermöglicht zu wachsen, gesund zu bleiben und länger zu leben. Auf Grund dieser Fähigkeiten fragten sich Wissenschaftler, ob diese Wachstumsfaktoren vielleicht auch bei Personen mit der HD Mutation den Neuronen helfen könnten, gesund zu bleiben.

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Wachstumsfaktoren im Gehirn, was sie zu einem verwirrenden Aspekt der HD macht. Nicht nur dass es viele verschiedene gibt, auch hat jeder einzelne Wachstumsfaktor individuelle Rezeptoren. Ein Rezeptor ist ein Molekül, das einen chemischen Botenstoff von einer anderen Zelle „auffängt“ und dadurch Nachrichten in der Zelle, wo die Botschaft ankommt, auslöst.

Wachstumsfaktoren haben viele verschiedene Effekte auf Gehirnzellen, abhängig davon auf welche Rezeptoren sie treffen. **Clive Svendsen** vom Cedars-Sinai in Los Angeles gab einen schönen Überblick über die verschiedenen Wachstumsfaktoren im Gehirn. Er hat vor kurzem zeigen können, dass Parkinson Patienten von der Infusion eines

Wachstumsfaktors namens „Glial cell-derived neurotrophic factor“ oder „GDNF“ direkt ins Gehirn deutlich profitierten. Solche Ergebnisse erklären, wieso die Möglichkeit, Wachstumsfaktoren als Behandlung der HD einsetzen zu können, soviel Aufsehen erregt.



Ray Truant von der McMaster Universität in Kanada gewann einen Preis für seine Forschung am Verhalten des abnormalen Huntingtin-Proteins  
Quelle: Gene Veritas

Wenn Wachstumsfaktoren so vorteilhaft für Neurone sind, warum werden sie nicht jedem gegeben? Wie die meisten Dinge in der Biologie ist die Wirkung der Wachstumsfaktoren in einem sehr gut ausbalancierten Gleichgewicht. Zuviel Wachstumsfaktor kann bei Mäusen zu allen möglichen Problemen führen, einschließlich Gedächtnis- und Stimmungsverschlechterungen. **Moses Chao** von New York Universität merkte an, dass diese Einschränkungen einige Pharmafirmen davon abgehalten hat, an Wachstumsfaktoren zu arbeiten. Sein Labor hat versucht herauszufinden, was passiert, nachdem der Wachstumsfaktor seinen Rezeptor gefunden hat. Wenn wir genau verstehen würden, wie Wachstumsfaktoren ihre heilsame Wirkung verursachen, wären wir vielleicht in der Lage diese Veränderungen direkt auszulösen, ohne versuchen zu müssen, zusätzlich Wachstumsfaktoren ins Gehirn zu bekommen. Ein Stoff namens Adenosin scheint viele dieser durch Wachstumsfaktoren hervorgerufenen Veränderungen in der Zelle nachzuahmen. Ein besseres Verständnis dieser Wirkungen würde vielleicht zu auf Wachstumsfaktoren basierenden Therapien mit geringeren Nebenwirkungen führen.

**Jordi Alberch** von der Universität Barcelona hat den Wachstumsfaktor BDNF - brain derived neurotrophic factor - untersucht. BDNF wird von Neuronen im Cortex - die faltige Oberfläche des Gehirns - gebildet. Die Fortsätze der Nervenzellen im Cortex reichen hinunter in tief liegende Gehirnregionen, welche am meisten betroffen sind bei der HD, nämlich das Striatum. BDNF, welches im Cortex produziert wird, hilft den Zellen im Striatum zu überleben. Wir wissen seit einiger Zeit, dass die Menge von BDNF im HD Gehirn geringer ist und dass das abnormale Huntingtin-Protein dafür verantwortlich ist. Die Arbeitsgruppe von Alberch hat versucht, herauszufinden, warum BDNF sich abnormal bei der HD verhält. Indem er die Bewegung von BDNF verfolgt hat, vom Ort wo es produziert wird zu weiter entfernten Bereichen der Zelle, konnte er herausfinden, dass BDNF sich nicht frei in Zellen mit der HD Mutation bewegen kann. Er hat auch zwei verschiedene BDNF Rezeptoren untersucht. Zellen mit der HD Mutation schienen einen „p75“-Rezeptor mit zuviel Aktivität und einen „TrkB“- Rezeptor mit zu wenig Aktivität zu haben; ein Ungleichgewicht, das dazuführt, dass die Zellen früher sterben. Diese Arbeit hat viele mögliche Angriffspunkte für neue HD Therapien aufgedeckt.

Das war die perfekte Kulisse für **Alex Kiselyovs** Vortrag. Er ist Teil des CHDI Teams, das daran arbeitet, diese Angriffspunkte mit neuen Medikamenten anzugehen. Er verriet, welche Techniken CHDI anwendet, um Medikamente basierend auf unserem Verständnis von BDNF und seinen Rezeptoren TrkB und p75 zu entwerfen. Der kleine Teil von TrkB, der außerhalb der Zelle liegt, ähnelt den Flügeln eines Phoenix, und der am besten geeignete Bereich, den man mit neuen Medikamenten angreifen könnte, wäre nach Kiselyovs Meinung der Ort wo sich die Flügel treffen. Es war faszinierend anzuhören, wie CHDIs Chemiker mit speziell entworfenen Molekülen experimentieren, um Kandidaten für Medikamente zu finden und zu testen, und dass allein dieses Team auch an mindestens 3 Alternativplänen parallel arbeitet, falls der erste Ansatz nicht funktioniert.

## CHDIs interne Programme

Die letzte Session der Konferenz war eine wichtige. Zum



Konferenzen sind eine

ersten Mal hat sich CHDI dazu entschieden, die teilnehmenden Wissenschaftler über ihre eigenen Programme zu informieren. CHDI leistet eine Menge Arbeit durch die Förderung der Forschung anderer Leute, aber sie haben auch eine Anzahl von

Medikamentenentwicklungsprogrammen, die intern bei der Firma laufen. Dies sind Projekte, auf die sie am meisten

setzen. **Robert Pacifici**, der wissenschaftliche Chef, begann die Session, indem er einen Überblick über einige der internen Änderungen in der Organisation von CHDI gab. Weil CHDI gewachsen ist - 54 Leute arbeiten nun direkt für die Firma - haben sie sich in spezifische Teams umorganisiert, die an verschiedenen Aspekten der HD arbeiten. Jedes Team hat mehrere Projekte, die sie versuchen zu Medikamenten zu führen. Zu jedem Zeitpunkt arbeitet CHDI gleichzeitig mit voller Kraft an etwa 10 verschiedenen Medikamentenentwicklungsprojekten. Um einen Eindruck für das Ausmaß dieses Unterfangens zu geben: das sind mehr Programme als die meisten großen Pharmafirmen haben in deren gesamten Hirnforschungsbereichen, einschließlich der viel häufigeren Alzheimer-Krankheit oder Parkinson-Krankheit. CHDI verändert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der HD-Medikamentenentwicklung.

Dies wissend endete das wissenschaftliche Programm mit zwei detaillierten Präsentationen über zwei von CHDIs Medikamentenentwicklungsprogrammen. **Ignacio 'Nacho' Muñoz-Sanjuan**, Vizepräsident des Bereichs Biologie, sprach über das Projekt seines Teams, ein Protein namens „Kynurenin-3-Monooxygenase“, oder kurz KMO, zu hemmen. Mehrere akademische Labore haben beobachtet, dass die Aktivität dieses Proteins in Mausmodellen der HD erhöht ist, und sie denken, dass das Blockieren dieses Proteins vielleicht helfen könnte, Symptome zu verbessern. Aber ein Medikament zu entwickeln ist kompliziert, wie Muñoz-Sanjuan demonstrierte. Jedes Protein im Körper ist eine winzige komplexe Maschine, die gebaut wurde, um eine sehr spezifische Aufgabe zu erledigen. Die meisten Medikamente funktionieren, in dem sie diese winzigen Maschinen gezielt blockieren. Denn wenn das Medikament nicht spezifisch ist, wird es Nebenwirkungen verursachen, indem es noch andere Ziele blockiert. Um zu verstehen, ob die Hemmung von KMO hilfreich bei der HD ist, hat CHDI mehrere neue genetisch veränderte Mäuse hergestellt, sorgfältig menschliches Gewebe aus gespendeten Gehirnen untersucht und eine enorme Menge Chemie angewandt, um Medikamente zu entwickeln, die auf KMO zielen. HD Mäuse, die weniger KMO hatten, verbesserten sich in einigen Aspekten, aber verschlechterten sich in anderen, so dass das Bild komplex ist. Aber es bestand Übereinkunft, dass es dennoch lohnenswert ist, Medikamente zu entwickeln, die auf KMO zielen. CHDI hat mehrere maßgeschneiderte KMO Medikamentenkandidaten, die sie weiter verfeinern, bevor sie diese in HD Tiermodellen testen. Die Entwicklung von Medikamenten ist unglaublich schwierig, und Misserfolge sind sehr häufig - die meisten Ideen münden nicht in Medikamente, die wirken. Nur durch eingehendes Testen jeder Idee, so wie CHDI es macht, können wir heraus finden, was funktioniert und was nicht.

Gelegenheit, Bilanz zu ziehen, wie viel passiert ist und wie viel wirklicher Fortschritt erreicht wurde



Die letzte Präsentation der Konferenz wurde von der CHDI Vizepräsidentin des Bereichs Chemie, **Celia Dominguez**, gehalten. Als Medizinchemikerin ist sie darauf spezialisiert, Medikamente zu finden und zu entwerfen, um spezifische „Ziele“ im Körper anzugreifen. Das Projekt, das sie vorstellte, war über die Suche nach Medikamenten, welche die Aktivität von einem Protein namens HDAC4 reduzieren. Es gibt 11 HDAC Proteine und sie alle bewirken, dass die DNA im Zellkern freigelegt wird. Einer der Wege, über den das abnormale Huntingtin-Protein Schäden verursacht, ist zu verändern, welche Gene an- und abgeschaltet werden. Wenn die Aktivität von HDAC-Proteinen daher reduziert werden kann, wird die DNA weniger freigelegt und einige dieser Probleme können verhindert werden. HDAC-Inhibitor-Medikamente hatten in einem Mausmodell für die HD funktioniert, zeigten aber Nebenwirkungen. Eine wichtige Arbeit durch Prof. Gill Bates in London hat gezeigt, dass HDAC4 am ehesten von den 11 HDAC-Proteinen ein gutes Ziel für potentielle HD Therapien sein könnte.

Zusammen mit BioFocus, einer Firma spezialisiert auf Medikamentenentwicklung, hat Dominguez beeindruckende Fortschritte gemacht hinsichtlich Medikamente, die auf HDAC4 wirken werden. Der erste Schritt ist zu verstehen, welcher Teil von HDAC aktiv ist und wie die Form dieses Teils ist. Dominguez beschrieb sie als „wählerische Tasche“, weil nicht viele Moleküle die richtige Form haben, um darein zu passen. Beginnend mit bereits existierenden Medikamenten, macht das Team kleine Veränderungen an der Struktur, um zu testen, wie gut jedes neue Medikament in die Tasche passt. Gleichzeitig wird versucht, eine Balance zu finden zwischen dem Risiko Nebenwirkungen zu haben und die Chance zu maximieren, dass das Medikament ins Gehirn kommt, wenn es Menschen verabreicht wird. Es ist ein schwieriger Prozess, denn allzu oft führt die Verbesserung eines Aspekts der Wirkung des Medikaments zu einer Verschlechterung eines anderen Aspekts. Dominguez ist aber eine entschlossene „Medikamentenjägerin“ und sie ist überzeugt, dass sie ein Kandidatenmedikament mit den erstrebten Eigenschaften bis Juni diesen Jahres haben wird, um es in einer HD Maus zu testen. Dieser Optimismus war ein tolles Schlusswort, mit dem die Konferenz beendet wurde.



Drei von CHDIs Top-Wissenschaftlern, Robert Pacifici, Celia Dominguez und Ignacio Muñoz-Sanjuan hielten Vorträge über die fortgeschrittenen Medikamentenentwicklungsprogramme der Gesellschaft  
Quelle: Gene Veritas

## Sonnenuntergangsschlussfolgerungen

Zum Abschluss dieser Konferenz gab es ein Gefühl, dass wichtige neue Forschungsergebnisse präsentiert wurden und dass die Atmosphäre geprägt war von einer vorher nicht gekannten Offenheit und Kollaboration. Wir wissen, dass mit jedem Jahr, das vorbei geht, ohne dass eine wirksame Therapie für die HD gefunden wurde, von HD betroffene Menschen das Gefühl haben könnten, dass nichts gemacht wird. Aber Konferenzen wie diese sind eine Gelegenheit Bilanz

zu ziehen, wie viel passiert ist und wie viel wirklicher Fortschritt erreicht wurde. Äußerst wichtig ist, dass sie den Wissenschaftlern ermöglichen, neue Kontakte zu knüpfen und ihre Forschung voranzutreiben.

Wir hoffen, dass unsere täglichen Updates, Euch einen Geschmack geben konnten, wie Forschung in kleinen aber wichtigen Schritten vorwärts zu unserem gemeinsamen Ziel der wirksamen Therapien kommt. Zu guter Letzt, achtet auf unseren Artikel über unser Interview mit drei von CHDIs Top-Wissenschaftlern - bald hier online.

---

*Dr. Carroll und Dr. Wild haben HD Forschungsprojekte durchgeführt, die von CHDI finanziert wurden, haben aber keine finanzielle Zuwendung außerhalb der wissenschaftlichen Förderung der Projekte erhalten. Die Teilnahme an der CHDI Konferenz wurde unterstützt durch das Europäische Netzwerk für HD, einem unabhängigen Netzwerk für HD Fachleute, mit finanziellen Mitteln komplett unabhängig von CHDI. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## Glossar

**Parkinson-Krankheit** Eine neurodegenerative Krankheit, die wie die Huntington-Krankheit motorische Koordinationsprobleme beinhaltet

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

**Wachstumsfaktor** Chemikalien, die vom Gehirn hergestellt werden, um den Neuronen zu helfen zu überleben

**Kynurenin** eine Chemikale ähnlich wie kynurenische Säure (Kyna)

**Zellkern** Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

**Therapie** Behandlungen

**Rezeptor** Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

**HDAC** Histon-Deacetylasen (HDAC) sind Enzyme, die Acetyl-Kennzeichen von Histonen entfernen, was verursacht, dass sie die DNA freigeben, an der sie hängen

**BDNF** brain-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der in der Lage sein könnte, die Neuronen bei der Huntington-Krankheit zu schützen

**GDNF** glial cell-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der Neurone bei der Parkinson Krankheit schützt, und vielleicht auch bei der HK

**KMO** Kynurenin-Monooxygenase, ein Enzym dass das Gleichgewicht der schädlichen und schützenden Chemikalien steuert, die aus dem Abbau der Proteine resultieren

---

© 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 1. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/019>