HDBuzz

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

Huntington-Therapie-Konferenz 2012: Ein Rückblick

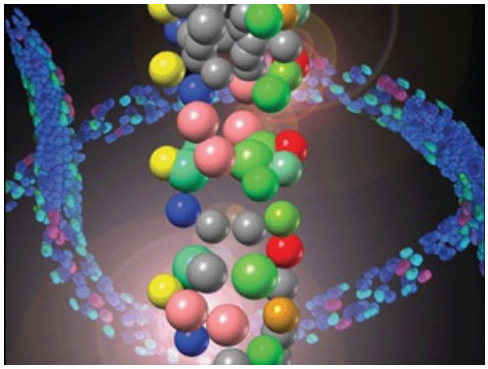
HDBuzz blickt zurück auf die Huntington-Therapie-Konferenz 2012
Von Dr Ed Wild am 23. Februar 2014
Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein
Ursprünglich veröffentlicht am 3. April 2012

In diesem Sonderbericht reflektieren wir die jährliche Huntington- Therapie-Konferenz 2012, die größte Versammlung von Huntington-Medikamenten-Jägern des Jahres. Wir gingen von dort mit ein paar großen Themen beeindruckt fort. Die rasante Weiterentwicklung der Medikamente, die für die Huntington-Krankheit entworfen werden – das Aufkommen eines „Systembiologie"-Ansatzes zur Berücksichtigung der Krankheit in ihrer Gesamtheit - und das zunehmende Verständnis, das die Schwelle ist, um uns zu helfen Studien zu entwerfen und durchzuführen, um großen Einfluss auf die Huntington-Krankheit zu haben.

Die bergige Wüste von Palm Springs bot eine dramatische Kulisse für die Huntington- Therapie-Konferenz 2012. Veranstaltet durch CHDI, den größten Geldgeber und Treiber der Huntington-Forschung weltweit, bringt die Konferenz viele der weltbesten Huntington-Forscher zusammen, um die neuesten Forschungsergebnisse zu diskutieren und wertvolle Kooperationen zu bilden, um ihr Wissen zu teilen.

Systembiologie

Die Konferenz begann mit einem ungewöhnlichen Thema: ein Fokus auf die **Systembiologie**. Das ist ein abstrakter Begriff für die einfache Idee, dass nichts in der Biologie in Isolation geschieht. Wie viele Menschen wissen, die einen Huntington-Patienten pflegen, wirkt sich jedes Symptom auf jedes andere Symptom aus, in einer komplexen und unvorhersehbaren Weise. Systembiologie ist die Anwendung dieser Idee, dass alles miteinander verbunden ist, unsere Untersuchungen der Huntington-Krankheit - von Molekülen und Zellen bis hin zu den Gemeinschaften.



Hanchuan Peng‘s mikroskopische 3D-Tier-Karten sind ein Beispiel dafür, wie die Systembiologie uns helfen kann, verbundene biologische Prozesse zu verstehen.
Quelle: Nature Publishing Group

Computer und Technik können den Wissenschaftlern nun helfen, viel mehr Dinge zu studieren als das menschliche Gehirn auf einmal betrachten kann. Als praktisches Beispiel ist es so einfach geworden, das gesamte Genom von jemanden zu sequenzieren, wie das Testen oder Messen von Veränderungen in einem Gen. Das Generieren riesiger Datenmengen wird zunehmend einfacher - was schwierig ist, ist es

diese Daten in nützliche Informationen umzuwandeln. Wie verwenden wir alle Informationen, die wir sammeln können, um die Huntington-Krankheit besser zu verstehen? Oder wie wandeln wir Ideen in Weisheit um?

Dies ist es, worum es bei der Systembiologie geht - und CHDI ist auf eine große Art und Weise in das Feld gesprungen. Sie haben einen neuen Vizepräsidenten eingestellt, **Keith Elliston**, dessen Aufgabe es ist, den Ansatz der Systembiologie zu fördern, um das meiste aus der Arbeit der Huntington-Wissenschaftler zu machen. HDBuzz schnappte sich ein Interview mit Elliston - achten Sie darauf in einem späteren Artikel.

CHDI hat sogar zur Feier des Tages seinem Logo ein neues Gesicht gegeben. **Simon Nobel** enthüllte das neue Logo - ein Baum bestehend aus miteinander verbundenen Kreisen, was CHDI‘s Ansicht reflektiert, dass Atome, Gene, Zellen und Menschen bei der Suche nach wirksamen Therapien für die Huntington-Krankheit grundsätzlich verbunden sind.

Der Systembiologie-Ansatz wurde in einer Reihe von Vorträgen beginnend mit **Lee Hood** (Institute for Systems Biology, Seattle) dargestellt. Hood hat Jahrzehnte damit verbracht, die Technologie bei der menschlichen Krankheit anzuwenden, und seine Organisation hat kürzlich auf eine große Art und Weise Interesse an der Huntington-Krankheit gewonnen. Als ein Beispiel für die Art der Arbeit, die jetzt möglich ist, sequenziert Hood‘s Team das gesamte Genom von mehreren Huntington-Familien - auf der Suche nach sehr seltenen DNA-Veränderungen, die das Alter beeinflussen, wann die Huntington-Symptome beginnen. Die Idee ist, wenn wir verstehen können, warum manche Menschen einen späten oder frühen Krankheitsbeginn haben, könnten wir neue Ziele für die Entwicklung von Medikamenten identifizieren.

Aufbauend auf diesem Thema reflektierte **Jim Gusella** seine Arbeit, um Gene zu identifizieren, die das Fortschreiten der Huntington-Krankheit beeinflussen. Gusella’s Team hat vor kurzem Mengen von Daten zusammengetragen und erneut mit Verwendung moderner statistischer Verfahren zur Neubewertung analysiert, ob zuvor berichtete „genetische Modifikatoren" auf den Prüfstand kommen. Gusella plant die Analyse-Methoden anzuwenden, die die Vernetzung von Genen verwenden, um das meiste aus den großen laufenden, genetischen Studien erhalten zu können.

Hanchuan Peng (Howard Hughes Medical Institute) zeigte ein beeindruckendes Beispiel dafür, wie die Systembiologie unser Verständnis verbessern kann. Mit modernster Technik produzierte er unglaublich detaillierte 3D-Karten von Würmern namens C. elegans, die häufig in der genetischen Forschung verwendet werden. Diese Art von Karten wird uns helfen, ein Niveau zu erreichen, wo Krankheiten oder Behandlungen in Hinblick darauf untersucht werden können, wie sie ganze Netzwerke von Zellen beeinflussen.

Gen-Stummschaltung

Gen-Stummschaltung ist eine einfache Idee mit viel Verheißung als eine Behandlung für die Huntington-Krankheit. Gen-Stummschaltungs-Medikamente - mit Namen wie RNAi und ASO - sind maßgeschneidert, um an dem Nachrichtenmolekül festzukleben, das von dem Huntingon-

Gen produziert wird. Sobald sich das Medikament sich an dem Nachrichtenmolekül festklebt, wird die Produktion des mutierten Proteins reduziert. Die Hoffnung ist, dass dies den von der Huntington-Krankheit betroffenen Neuronen ermöglicht, sich zu erholen.

Bis jetzt deuten alle Beweise aus Tierstudien darauf hin, dass Gen-Stummschaltungs-Medikamente wirksam und sicher genug sind, um sich in Richtung der klinischen Studien am Menschen zu bewegen. Nun planen mindestens vier Teams Studien, um unterschiedliche Gen-Stummschaltungs-Medikamente bei den Huntington-Patienten zu testen. Die Therapie-Konferenzen haben Gen-Stummschaltung zuvor diskutiert, aber diesmal war es anders - hier war der Vortrag über die Anwendbarkeit, um die Medikamente, für Studien am Menschen schnell und sicher zu bekommen, und über die Vorausschau und Vermeidung von möglichen Fallstricken.

Frank Bennett sprach im Namen von Isis Pharmaceuticals, einem Unternehmen, das sich in den Gen-Stummschaltungs-Medikamenten namens ASOs spezialisiert. ASO ist ein DNA-ähnliches Molekül, mit einem Strang anstatt zwei. ASOs verbreiten sich ganz gut durch das Gehirn, also plant Isis, das Medikament in die Flüssigkeit am Ansatz der Wirbelsäule zu injizieren. Das kann grauenhaft klingen, aber erinnern sie sich daran, dass die Alternative ist, Medikamente ins Gehirn zu injizieren. Bennett berichtete, dass Isis nun ASO Gen-Stummschaltungs-Medikamente an mehr als 2.000 Patienten mit verschiedenen Krankheiten gegeben hat - eine Erfolgsbilanz, die eine gewisse Sicherheit bietet.

Bennett diskutierte die Entwicklung von Isis' Gen-Stummschaltungs-ASO-Medikament für die Huntington-Krankheit. Eine Studie der Infusion des ASO-Medikamentes in die Rückenmarksflüssigkeit von Affen zeigte, dass es verschiedene Gehirnregionen erreichte, vor allem den Kortex (das ist die faltige Oberfläche des Gehirns). Die tiefe Substanz des Gehirns, die früh bei der Huntington-Krankheit betroffen ist - das Striatum - erhielt eine kleinere Dosis des Medikamentes, aber nur Studien am Menschen werden uns sagen, ob es genug ist, um einen Unterschied zu machen. Glücklicherweise wurde das Medikament gut vertragen und hat keinen offensichtlichen Schaden verursacht - ein entscheidender Schritt auf dem Weg zu Studien an Patienten.

Isis' aktueller Fokus liegt auf Medikamenten, die beide Kopien des Huntington-Gens zum Schweigen bringen, die wir alle haben. Das ist leichter zu machen und einfacher zu testen, also macht es Sinn, mit diesem Ansatz zu beginnen. Aber Isis arbeitet auch an Medikamenten, die nur auf das mutierte Gen zielen, die die „normale" Kopie unberührt lassen. Sie haben spezielle Huntington-Mäuse gezüchtet, die ihnen helfen, diese „Allel-spezifischen" Stummschaltungs-Medikamente zu testen.

Neil Aronin von der Universität von Massachusetts gab ein aufschlussreiches Update über einige der Herausforderungen, an denen er arbeitet, um den Bereich der Gen-Stummschaltungs-Medikamente zu überwinden. Aronin ist besonders scharf auf Allel-spezifische

> „Eine neue Ära bricht an, mit einer Reihe von maßgeschneiderten Therapien für die

Medikamente, die nur auf das mutierte Gen zielen. Wie andere Gruppen, die an der Gen- Stummschaltung arbeiten, hat Aronin‘s Team damit begonnen, sich auf die Anwendbarkeit zur Durchführung der Studien am Menschen zu konzentrieren. Er hat sich einem Neurochirurgie-Kollegen angeschlossen, der etwas Neues und Ungewöhnliches versucht - die Durchführung der Gehirnoperation bei einem Schaf. Schafe haben Gehirne, die fast so groß sind wie das menschliche Gehirn, also sind sie ideal für die Verfeinerung der Scan- und OP-Techniken, die benötigt werden, um die Gen-Stummschaltungs-Medikamente für die Patienten auszuliefern.

Huntington-Krankheit, die bereit sind, um bei den Patienten getestet zu werden.

“

Aronin denkt auch sorgfältig über die Minimierung möglicher Nebenwirkungen der Gen-Stummschaltungs-Medikamente nach. Mit Riesen-Lego-Steinen zeigte er, wie das Medikamentenmolekül in kleinere Teile gebrochen werden könnte, von denen jedes noch in der Lage sein könnte, an einem Nachrichtenmolekül festzukleben - und möglicherweise andere Gene ausschaltet, die wir lieber nicht berühren. Die Verbesserung unserer Kenntnisse, wie die Zellen die Gen-Stummschaltungs-Medikamente aufbrechen, wird uns helfen, Medikamente zu entwerfen, die diese „Ziel-Verfehlungs"-Effekte minimieren.

Einige der bisher am weitesten fortgeschrittenen Ergebnisse der Huntington-Gen-Stummschaltung wurden vor kurzem von dem Dreier-Team des Medizintechnik-Unternehmens Medtronic, dem RNAi-Medikamentenhersteller Alnylam und den Forschern an der Universität von Kentucky veröffentlicht. Medtronic‘s **Bill Kaemmerer** berichtete, dass eine klinische Studie zu deren Medikamenten- und Liefermethode bei Patienten bereits in der fortgeschrittenen Planungsphase ist.

Kaemmerer diskutierte die Herausforderung herauszufinden, ob das Medikament bei den Patienten funktionierte - keine einfache Angelegenheit, weil die Huntington-Krankheit die Veränderungen langsam verursacht, über Jahre. Wenn wir Glück haben, werden wir Verbesserungen bei den klinischen Messungen sehen. Aber das ist nicht gewährleistet, selbst wenn das Medikament wirkt. Also brauchen wir einen Backup-Plan.

Messungen der Gehirn-**Biomarker** könnten helfen - Chemikalien werden freigesetzt, wenn die Neuronen eine Fehlfunktion haben oder absterben. Wenn die Behandlung das Niveau dieser Biomarker Chemikalien verändert, könnte es einen Hinweis darauf geben, ob das Medikament funktioniert. Medtronic beabsichtigt mehrere mögliche Biomarker zu verwenden, um zu helfen ihre Studien durchzuführen.

Steve Zhang (Sangamo BioSciences) sprach von einem Ansatz der „nächsten Generation" der Gen- Stummschaltung mit Verwendung von **Zinkfinger**-Medikamenten. Dies sind Designer-Medikamente, die sich direkt an ausgewählten Sequenzen in unserer DNA anlagern können. Zinkfinger-Medikamente könnten direkt verhindern, dass das Huntington-Gen gelesen wird, oder sogar - weit in der Zukunft – die Durchführung von „Genom Bearbeitung“, um das schlechte Gen insgesamt heauszuschneiden. Diese Techniken sind noch weit entfernt, aber es

ist großartig zu wissen, dass diese spannenden Technologien bei der Huntington-Krankheit angewendet werden, so dass wir hoffentlich eine kontinuierliche Verbesserung unserer Fähigkeit sehen, um auf die Krankheit zu zielen.

Direkte Nachbarn

Jeder setzt große Hoffnungen auf die Gen-Stummschaltung, aber wir müssen darauf achten, nicht alles auf eine Karte zu setzen. Gen- Stummschaltungs-Medikamente alleine könnten nicht ausreichen, um die Huntington-Krankheit vollständig zu stoppen, und die meisten Forscher rechnen damit, dass mehrere Behandlungen, die auf unterschiedliche Aspekte der Huntington-Krankheit zielen, notwendig sein könnten. Also war die Sitzung zu „vorgelagerten" und „nachgelagerten"-Zielen wichtig.

Damit meinen wir die „nächsten Nachbarn" genau bevor und nachdem das Huntingtin-Protein hergestellt wird. Der erste Schritt zur Herstellung eines Proteins ist die Schaffung eines RNA-„Nachrichtenmoleküls", das das Huntington-Gen als Vorlage verwendet. Dieser **RNA-Herstell**-Prozess ist der „vorgelagerte" Nachbar. Der Nachbar auf der „nachgelagerten"-Seite ist, was passiert, nachdem das Protein hergestellt wird: chemische Kennzeichnungen hinzufügen, die verändern wie das Protein in den Zellen behandelt wird. Dieses Verfahren wird **Post-Translation Modifikation** genannt.

Warum die Konzentration auf diese Nachbarn? Sie sind selbst in der Nähe des mutierten Proteins, so dass kleine Veränderungen an diesen Prozessen in der Lage sein könnten, einen großen Unterschied bei den vielen schlechten Auswirkungen des Proteins zu machen.

Melissa Moore (University of Massachusetts) erklärte, wie es möglich sein könnte, die RNA-verarbeitende Maschinerie der Zellen zu verwenden, um die Huntington-Krankheit zu behandeln. Medikamente, die auf RNA zielen, kann man nicht direkt in Form von Tabletten einnehmen und erfordern eine Operation, um sie ins Gehirn zu bekommen. Der Vorteil des Zielens der RNA-herstellenden Maschinerie, anstatt der RNA selbst, ist, dass „kleine Molekül"-Medikament funktionieren könnten - die Art der Chemikalie, die als eine Tablette eingenommen werden könnte.

In der Praxis könnten wir am Ende sowohl auf die RNA-Nachricht als auch auf die RNA-Maschinerie zielen. So wurde beispielsweise ein Protein namens SPT4 vor kurzem entdeckt, das bei dem Lesen langer CAG-Wiederholungen in unserer DNA beteiligt ist. Ein SPT4-zielendes Medikament könnte in der Lage sein, die Wirkung eines Gen-Stummschaltungs-Medikamentes zu verbessern, um ihm zu helfen, auf die Kopie des mutierten Gens zu zielen. Medikamente, die bei der RNA-herstellenden Maschinerie der Zellen funktionieren, werden bereits in Krankheiten wie Mukoviszidose und ähnlichen Ansätzen getestet und werden nun bei der Huntington-Krankheit erforscht.

Naoko Tanese (New York University) diskutierte eine faszinierende neue Rolle des Huntingtin-Proteins. Huntingtin hat viele Funktionen und neue werden die ganze Zeit über entdeckt. Tanese‘s Team fand heraus, dass Huntingtin mit mehreren RNA-Nachrichtenmolekülen

herumhängt, was die Möglichkeit erhöht, dass eine der Aufgaben von Huntingtin sein könnte RNA in den Zellen “herumzupendeln”. Um eine weitere Schicht aus Intrigen hinzuzufügen, scheint es, dass das Huntingtin sogar sein eigenes RNA-Nachrichtenmolekül herumpendeln könnte. Das Verständnis der grundlegenden Funktionen von Huntingtin ist wichtig, da wir uns dem Stadium der Veränderung der Produktion und Funktion von Huntingtin bei Patienten nähern.

Dem „nachgelagerten" Nachbarn zugewandt prüfte **Lisa Ellerby** die Anordnung der „Kennzeichnungen", die an verschiedenen Teilen des Huntingtin-Proteins hinzugefügt werden können. Verschiedene molekulare Maschinerien namens Enzyme fügen die Kennnzeichnung hinzu und entfernen sie je nach Situation, in der sich die Zelle befindet.

Nicht alles auf eine Karte setzen (im Englischen: nicht alle Eier in einen Korb legen). Viele verschiedene Ansätze zur Behandlung der Huntington-Krankheit werden gerade erforscht, so dass es viele andere Möglichkeiten gibt, wenn eine ausfällt.

Wie können wir wissen, welche Kennzeichnung und welche Enzyme am wichtigsten sind? **Marcy MacDonald** vom Massachusetts General Hospital legt nahe, dass wir vielleicht in der Lage sein könnten, die ungewöhnliche Natur der Huntington-Mutation zu verwenden, um uns dabei zu helfen zu entscheiden. Wir wissen, dass das mutierte Huntingtin-Protein giftiger wird, wenn es mehr Glutamin-Bausteine enthält - jeder entspricht einem „CAG“ im Huntington-Gen. MacDonald hat Huntingtin-Proteine hergestellt, die unterschiedliche Mengen von Glutamin enthalten. Die Veränderungen, die in den längeren Proteinen gefunden wurden, könnten das wichtigste sein um sich darauf zu konzentrieren.

Dimitri Krainc (ebenso vom Massachusetts General Hospital) gab ein Update über eine Art von post-translationaler Modifikation namens **Acetylierung**. Das Anbringen einer „Acetyl-Kennzeichnung an das Huntingtin-Protein sagt den Zellen, es durch Auflösen loszuwerden. Ein Enzym namens HDAC4 entfernt die Acetyl-Kennzeichnungen, also würden wir erwarten, dass die Verringerung der HDAC4-Aktivität gut wäre. Als Krainc‘s Team Zellen ohne HDAC4 züchtete, fanden sie Hinweise darauf, dass die Huntingtin-Entfernung vermehrt wurde.

Ein HDAC-Enzym, Sirtuin-1, steht im Mittelpunkt einer aktuellen Medikamentenstudie bei der Huntington-Krankheit. Selisistat - ein Medikament, das die Aktivität von Sirtuin-1 verringert - wird in Europa in einer Studie namens PADDINGTON getestet. Krainc‘s Team hat herausgefunden, dass das Medikament auf Sirtuin-1 wirkt, um wie erwartet die Acetyl-Kennzeichnung zu erhöhen. Die veröffentlichten Ergebnisse der ersten Phase der Studie werden uns hoffentlich mehr sagen.

Klein ist schön

Medikamenten-Jäger sind ein wenig besessen von **kleinen Molekülen**. Große oder komplexe Chemikalien tragen eher nicht zu guten Medikamenten bei, weil sie in der Regel instabil sind

und Schwierigkeiten haben, in das Gehirn zu gelangen. Also ist das ideale Medikament ein kleines Molekül, das ein gewähltes Ziel trifft. Medikamenten-Entwickler betreiben viel chemische Optimierung, um die gewünschten Eigenschaften zu maximieren und Nebenwirkungen zu reduzieren.

Ein Ziel, bei dem die Medikamentenentwicklung im vergangenen Jahr deutlich fortgeschritten ist, ist die **Phosphodiesterase-Hemmung (PDE)**. CHDI‘s der **Vahri Beaumont** und Pfizer‘s **Chris Schmidt** präsentierten gemeinsam die Ergebnisse ihrer Zusammenarbeit. Im vergangenen Jahr hörten wir von Synapsen, den chemischen Verbindungen, die die Signale zwischen den Nervenzellen übertragen - und den PDE-Enzymen, die die Signalmoleküle auf der anderen Seite der Synapsen aufbrechen. Wir wissen, dass die synaptische Funktion bei der Huntington-Krankheit schiefgeht, und dies scheint mit dem Funktionieren der PDE-Enzyme in Verbindung zu stehen. Weil Verbindungen im Gehirn ganz wichtig sind, ist zu hoffen, dass die Wiederherstellung der synaptischen Funktion die Huntington-Symptome verbessern könnte - und wenn wir Glück haben, könnte es auch den degenerativen Prozess verlangsamen.

Es gibt viele PDE-Enzyme und die sorgfältige Studie hat PDE9 und PDE10 als diejenigen identifiziert, die bei der Huntington-Krankheit am meisten beteiligt sind, und die am ehesten mögliche Ziele für Medikamente sind. Durch das Studium lebender Scheiben der Gehirne von Huntington-Mäusen können wir das abnormale elektrische Verhalten identifizieren. Beaumont berichtete, dass Medikamente zu verwenden, die PDE 9 und 10 hemmen, erfolgreich elektrische Eigenschaften in diesen Gehirnscheiben wiederherstellte. Verlockenderweise beinhaltete dies Verbesserungen bei den Langzeit-Funktionen von denen man dachte, dass sie dem Lernen und dem Gedächtnis zugrunde liegen.

Schmidt kündigte Pfizer‘s sorgsam durchdachten Plan für das Vorankommen der PDE-Hemmer hin zu menschlichen Studien an. PDE10, das vielversprechendere Ziel, ist der vorrangige Kandidat. Zuerst wird Pfizer Tierstudien durchführen, um auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments zu schauen. Wir können die Gehirne der Menschen nicht in Scheiben schneiden und Elektroden anbringen, so dass wir Biomarker brauchen werden, um eine frühe Idee davon abzugeben, ob das Medikament macht, was wir wollen. Dies ist das gleiche Prinzip, das wir früher bei den Gen-Stummschaltungs-Studien erwähnt haben. Für Pfizer bedeutet dies die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren, um auf die Funktion der Synapsen bei den Menschen zu schauen.

Pfizer‘s Zeitleiste für seinen PDE10-Hemmer enthält Studien am Menschen Ende des Jahres 2012 und eine längere 6-Monats-Studie, die in 2013 - 14 geplant ist. „Es geht nicht darum, kopfüber in eine Studie zu stürzen… aber ein klinisches Experiment", sagte Schmidt, „ob Erfolg oder Scheitern, wir werden eine Menge lernen.“

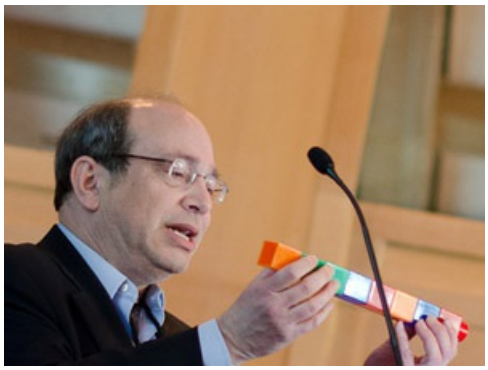
KMO-Hemmer waren eine der großen Huntington-Therapie-Geschichten im Jahr 2011. KMO ist ein Enzym, das das Gleichgewicht verändert zwischen einer Chemikalie, die die Nervenzellen schützt - Kyna - und einer anderen, die sie schädigt - Quin. Ein Medikament entwickelt von Paul Muchowski‘s Gruppe, JM6, wurde berichtet, die Aktivität des KMO zu reduzieren und

ermöglicht, dass Huntington-Mäuse länger leben. **Ladislav Mrzljak** enthüllte CHDI's Top-KMO-Hemmer-Kandidaten - **CHDI-246**. Dieses Designer-Medikament hat günstige Eigenschaften und scheint bisher gesunde Veränderungen in der Gehirn-Chemie zu produzieren, und scheint sicher zu sein. Interessanter Weise - wie JM6 - tritt CHDI-246 eigentlich nicht in das Gehirn ein. Stattdessen scheint es, positive Effekte durch die KMO-Hemmung in den Blutzellen zu produzieren. Dies ist ein neuer und bahnbrechender Ansatz für die Entwicklung von Medikamenten für das Gehirn - aber wenn es funktioniert, ist es wahrscheinlich, dass es sich durchsetzt.

CHDI macht nun Druck auf Tests mit CHDI-246 in drei verschiedenen Huntington-Nagetier-Modellen. Das ist strenger als das, was viele Medikamente durchlaufen, aber wir rechnen damit, dass es von entscheidender Bedeutung ist, um Medikamente auf diese Weise zu testen, um sicherzustellen, dass nur die besten durchkommen, zu den teuren und zeitaufwändigen Studien am Menschen.

Ein weiterer Medikamentenriese Novartis hat gerade eine Studie am Menschen bei der Huntington-Krankheit abgeschlossen. **Graham Bilbe** beschrieb, wie ihr Medikament, **Mavoglurant**, Glutamat-Rezeptoren im Gehirn blockt und ist als eine Behandlung für die Huntington-Symptome gedacht - vor allem die unwillkürlichen Bewegungen. Die Ergebnisse der Studie sollen in Kürze bekannt gegeben werden. Eine wichtige Lektion ist hier, wie lange es dauert, bis aus einer Idee ein Medikament wird - die Idee, die Glutamat-Rezeptoren zu blockieren, begann vor Jahrzehnten und nach Jahren intensiver Arbeit wird es erst jetzt beim Patienten getestet.

Es beim ersten Mal richtig machen



Neil Aronin verwendet riesige Legostein, um zu erklären, wie Gen-Stummschaltungs-Medikamente in kleinere Moleküle mit ihren eigenen Nebenwirkungen aufbrechen könnten. Image Credit: Lev Blumenstein for CHDI

Mit all diesen Medikamenten, die bereit sind, getestet zu werden, ist es entscheidend, dass die nächste Generation von Studien am Menschen für die Huntington-Krankheit intelligent und effizient ist. Testen von Medikamenten ist unglaublich teuer, also ist es wichtig, es beim ersten Mal richtig zu machen. Zum Glück war dies ein Bereich der Huntington-Forschung, wo echte Fortschritte gemacht wurden, und wir rechnen, dass wir nun bereit sind, die Medikamente zu testen, die in den Startlöchern sind.

Die Speerspitze von CHDI's Bemühungen der klinischen Studie ist **Christina Sampaio**. Als ehemalige Leiterin der Europäischen Medikamenten-Agentur bringt Sampaio eine Fülle von Wissen mit im Testen von Medikamenten und sie genehmigt zu bekommen - und ihre Kräfte sind nun wie Laser auf die Huntington-Krankheit konzentriert! Sampaio, die nicht schüchtern ist, kontroverse Meinungen auszudrücken,

behauptete, dass wir bei den Ansätzen fortfahren sollten, die in der Vergangenheit fehlgeschlagen sind beim Ausliefern. Wir müssen intelligente Studien durchführen, statt großer oder langer Studien, schlug sie vor.

Sampaio reflektierte auch, dass neue Behandlungen wahrscheinlich zuerst bei Menschen mit Symptomen der Huntington-Krankheit getestet werden, wo es möglich ist, den Erfolg zu beurteilen. Behandlungen, die funktionieren, werden dann untersucht, um zu sehen, ob sie Symptome an der Entwicklung verhindern können. Sie wiederholte die frühere Idee, dass mehrere Behandlungen mit verschiedenen Effekten erforderlich sein werden, um die Huntington-Krankheit zu bekämpfen.

Um das Ende einer Ära und den Beginn einer neuen zu markieren gab **Sarah Tabrizi** (University College London) die finalen 3-Jahres-Daten aus der internationalen TRACK-HD-Studie bekannt. TRACK-HD hatte das Ziel, die beste Kombination von Messungen zum Testen von Medikamenten in verschiedenen Stadien der Huntington-Krankheit zu identifizieren - die **Biomarker** die wir bereits zuvor erwähnt haben. Tabrizi zeigte, wie das **TRACK-HD-Toolkit** verwendet werden könnte, um zu entscheiden, wie viele Menschen für eine Medikamentenstudie benötigt werden und welche Biomarker am besten geprüft werden.

TRACK-HD identifizierte, dass sich das Gehirn lange vor der offiziellen Diagnose der Symptome der Huntington-Krankheit verändert. Das könnte besorgniserregend klingen, aber es kann auch als eine gute Sache angesehen werden, denn es legt nahe, dass das Gehirn in der Tat wirklich gut im Kompensieren der Schäden ist. Wie Tabrizi es ausdrückte, „es gibt eine Menge, die wir möglicherweise in der Lage sind zu retten."

Vor diesem Hintergrund kündigte Tabrizi eine neue Studie an: **TrackOn-HD** zielt auf die Erprobung dieser funktionellen Veränderungen im Gehirn bei der Huntington-Krankheit bevor die Anzeichen der Krankheit aufkommen, um uns zu helfen zu verstehen, wie das Gehirn kompensiert und uns hoffentlich Biomarker für Studien bei der „prämanifesten" Huntington-Krankheit gibt.

Im großen Ganzen denken

Die Rede vom „Ausbruch" der Huntington-Symptome stellte die Weichen für **Mark Guttman** (Centre for Movement Disorders, Ontario), um eine Debatte darüber zu eröffnen, wie die Huntington-Krankheit definiert ist. Ist die Huntington-Krankheit von Geburt an präsent, fängt sie an, wenn sie ein Neurologe diagnostiziert, oder gibt es ein „Spektrum" von Symptomen, das allmählich über viele Jahre aufkommt? Dies ist ein wichtiges Thema, weil eine Diagnose des „Ausbruchs" häufig verwendet wird, um wichtige Entscheidungen wie Arbeit und Familienplanung zu treffen - und steuert auch den Eintritt zu klinischen Studien und die Zulassung neuer Medikamente.

Das Feld ist wahrscheinlich weniger umstritten, als man vielleicht von den starken Meinungen denkt, die oft zu hören sind. Sowohl Patienten als auch Ärzte sich der „weichen" Veränderungen bewusst sind, die einer „offiziellen" Diagnose der Huntington-Krankheit vorausgehen. Also ist

vielleicht alles, was benötigt wird, die Zustimmung zu einer besseren Sprache, um sie zu beschreiben. Eine Diskussion mit der globalen Gemeinschaft hat begonnen, die darauf ausgerichtet ist, diesen Bereich herauszufinden.

Mit seiner Schlussrede sah **Michael Hayden** (University of British Columbia) weit voraus. Aktuelle Zahlen haben nahelegt, dass die Huntington-Krankheit zweimal so häufig sein könnte wie bisher angenommen. Kombiniert man dies mit einer alternden Bevölkerung ist das Endprodukt, behauptet Hayden, dass die Huntington-Krankheit eine relativ häufige Krankheit werden wird mit der Mehrheit der Fälle, die bei den älteren Menschen auftritt - etwas, das Planer im Gesundheitswesen - bedenken müssen. Mittlerweile sind Hayden‘s Studien der Spermaproben, um herauszufinden, wie oft die CAG-Anzahl zu- oder abnimmt wahrscheinlich, um die Zuverlässigkeit der genetischen Beratung für die Menschen mit dem Risiko der Huntington-Krankheit zu verbessern.

Eine neue Ära

Wir setzten große Hoffnungen auf die Therapie-Konferenz im Jahr 2012 und wurden nicht enttäuscht. Eine neue Ära beginnt in der Huntington-Medikamenten-Entwicklung, mit einer Reihe von Therapien, die bereit sind, um bei den Patienten getestet zu werden, die maßgeschneidert wurden für die Huntington-Krankheit, indem sie mühsam gewonnenes Wissen verwenden, seitdem die Huntington-Mutation vor fast zwanzig Jahren entdeckt wurde. Dies versetzt uns an einen ganz anderen Ort als dort, wo wir erst vor fünf Jahren waren.

Wir haben nicht nur die Medikamente, die zu testen sind - und mehr in der Pipeline - sondern wir haben auch eine klare Vorstellung davon, wie sie zu testen sind, dank Studien wie TRACK-HD. Künftige Studien sollten gut durchgeführt, intelligent und effizient sein. Es gibt keine Garantie, dass eine experimentelle Behandlung funktionieren wird, aber wir können zuversichtlich sein, dass die Studien und die Medikamente, die sie testen, so gut wie möglich sein werden. In Bezug auf die Besonderheiten, halten Sie in den kommenden Monaten und Jahren Ihre Augen und Ohren offen für Nachrichten von PDE-Hemmer-Medikamenten und Gen-Stummschaltungs-Studien. Wo auch immer Sie diesen Artikel lesen, ist der Ort, wo Sie in der Lage sind, das neuesten in der Welt der Huntington-Therapie-Forschung herauszufinden.

Auf die Anmeldegebühr für die Therapie-Konferenz von Dr. Wild und Dr. Carroll wurde seitens CHDI Foundation, Inc., den Sponsoren der Konferenz, verzichtet, aber deren Teilnahme wurde von HDBuzz und dem Europäischen Huntington-Netzwerk aus Mitteln unterstützt, die unabhängig von CHDI sind. CHDI hatte keinen Beitrag in die Auswahl der Themen oder den Inhalt der Berichterstattung auf HDBuzz. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Huntingtin-Protein Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.
Phosphodiesterase ein Protein, das zyklisches AMP und zyklisches GMP aufbricht

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden entwickelt, um spezifische Fragen zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.
Wirksamkeit Ein Maßstab ob eine Therapie wirkt.
Biomarker Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnscan - der den Fortschritt einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.
Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird
Therapie Behandlungen
Glutamat eine Signal-Chemikalie im Gehirn oder „Neurotransmitter"
Acetyl eine chemische Kennzeichnung, die Proteinen hinzugefügt oder von ihnen entfernt werden kann
Allel Eine der beiden Kopien eines Gens
Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten
PDE10 Ein Hirnprotein das sich gut als Ziel für Medikamente und als Biomarker eignet. PDE10 findet sich fast ausschließlich in den Teilen des Gehirns, wo Hirnzellen durch die Huntington-Krankheit sterben.
ASOs Eine Art von Gen-Stummschaltung-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten
HDAC Histon-Deacetylasen (HDAC) sind Enzyme, die Acetyl-Kennzeichen von Histonen entfernen, was verursacht, dass sie die DNA freigeben, an der sie hängen
RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.
KMO Kynurenin-Monooxygenase, ein Enzym dass das Gleichgewicht der schädlichen und schützenden Chemikalien steuert, die aus dem Abbau der Proteine resultieren
JM6 ein experimentelles Medikament, das durch den Körper in Ro-61 umgewandelt wird, dass das Enzym KMO hemmt

---

© 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
Erstellt am 27. April 2017 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/079