

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

EuroBuzz Nachrichten: Tag 2



EuroBuzz Nachrichten: Tag 2. Ed und Jeff berichten vom Treffen des Europäischen Huntington Netzwerkes 2012 in Stockho

Von Dr Ed Wild am 28. Oktober 2012

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 15. September 2012

Unser zweiter Tagesbericht vom Treffen des Europäischen Huntington Netzwerkes 2012 in Stockholm. Das Video der beiden EuroBuzz Abendveranstaltungen wird nächste Woche auf HDBuzz.net zum Anschauen zur Verfügung stehen.

Samstag, 15. September 2012

9: 27 - Guten Morgen aus Stockholm und Willkommen zum Tag 2 an dem HDBuzz vom Treffen des Europäischen Huntington Netzwerkes berichtet

9:27 - **Jeff:** Whoa! Elena Cattaneo von der Universität Mailand, erinnert uns daran, dass Tiere seit 800 Millionen Jahren ein Huntington Gen haben. Selbst Seeigel haben ein sehr ähnliches Gen. Warum? Was macht dieses Gen, das so wichtig ist. Um zu versuchen zu verstehen, warum das Huntington Gen so wichtig ist, studiert Prof. Cattaneo Mauszellen, die das Gen nicht haben. Diese Zellen haben Probleme zusammenzukleben, um größere Strukturen zu bilden. Cattaneo macht wirklich coole Experimente - ihr Team ersetzt das Huntington Gen der Maus mit Huntington Genen diverser anderer Spezien. Dieser Ansatz hilft ihnen, die evolutionäre Geschichte dieses geheimnisvollen Gens zu verstehen. Wenn wir ein besseres Verständnis von dem hätten, was das Huntington Gen normalerweise macht, so könnten wir in die Lage kommen, bessere Ideen für Therapien zu generieren.



Elena Cattaneo erinnert uns daran, dass Tiere seit 800 Millionen Jahren ein Huntington Gen haben.

Quelle: Claudio Catalli

9:32 - **Ed:** Elena Cattaneo (Mailand, Italien) erzählt uns, dass das Huntingtin Protein uralt ist und in vielen Spezien gefunden wurde, aber das mit dem CAG ist relativ neu. Cattaneo untersucht die Rolle von Huntingtin in der Entwicklung der Embryonen. Sehr frühe Gehirnstrukturen können sich ohne Huntingtin nicht bilden.

10:20 - **Jeff**: Fred Saudou baut winzige Kammern, die ihn verschiedene Teile der Gehirnzellen von Mäusen isolieren lassen. Dies ist eine große Hilfe für den Versuch zu verstehen, welche Aspekte dieser Zellfunktion durch die Mutation verändert werden, die die Huntington Krankheit verursacht.

10:22 - *Ed*: Saudou: Wichtige Chemikalien werden in den Zellen in Blasen namens Vesikel transportiert. Ein Enzym namens GAPDH liefert den Brennstoff für die Vesikel - das Huntingtin Protein verbindet die Energieversorgung mit den Vesikeln. Eine neue und entscheidende Erklärung, was das Huntingtin macht. Also verbindet Huntingtin die Energieversorgung und den Transport wesentlicher Chemikalien. Dies könnte eine Weise erklären, wie die Huntington Mutation den Zellen schadet.

10:28 - *Ed*: Lisa Ellerby (Novato, USA) präsentiert wichtige Durchbrüche in der Stammzellenforschung bei der Huntington Krankheit. Induzierte pluripotente Stammzellen (IPS-Zellen) sind Stammzellen, die aus Hautproben der Patienten gemacht werden und in andere Zelltypen verändert werden können. "In einem Jahrzehnt oder so" können wir in der Lage sein, IPS-Zellen zu verwenden, um Huntington Patienten zu behandeln, aber jetzt sind sie nützlich für die Erforschung der Huntington Krankheit. Sobald Stammzellen aus Hautproben von Patienten gewonnen wurden, kann die Huntington Mutation im Labor korrigiert werden. Sobald die Huntington Mutation in Stammzellen von Patienten korrigiert wurde, sind sie noch immer in der Lage, zu Neuronen zu werden. Ellerby ist Teil einer multizentrischen gemeinsamen Anstrengung, um IP Stammzellen zu entwickeln und zu studieren, um die Huntington Krankheit zu verstehen und möglicherweise zu behandeln.

10:51 - *Ed*: Leslie Thompson (Kalifornien, USA): die ersten Ergebnisse des Stammzellen Konsortiums zeigen, dass die Zellen so aussehen und sich so verhalten wie echte Nervenzellen. IPS Stammzellen können verwendet werden, um Dinge über Huntington in menschlichen Neuronen zu offenbaren, die wir auf andere Weise nicht studieren können. IPS Stammzellen können auch verwendet werden, um neue Ziele für die Huntington Krankheit zu identifizieren und Medikamente in menschlichen Zellen zu testen.

11:41 - *Ed*: Bev Davidson (Iowa, USA) gibt ein Update zu den Huntingtin Senkungs- oder "Gen Stummschaltungs"-Therapien - der vielversprechendste Ansatz zur Behandlung der Huntington Krankheit. Gen Stummschaltung zielt darauf ab, das abnormale Huntington Gen "abzuschalten", so dass die Zellen das schädliche Huntingtin Protein nicht produzieren. Huntingtin senkende Medikamente können aus der DNA oder einem verwandten "Nachrichten" Molekül RNA hergestellt werden. Beide werden entwickelt und erprobt. Es war ein langer Weg von der Idee vom Huntingtin Senken dahin, wo wir jetzt sind. Tests in den Zellen, Mäusen, Affen ... Huntington Mäuse, denen Huntingtin senkende Medikamente gegeben werden, leben länger und haben eine bessere neurologische Funktion & weniger Schäden der Nervenzellen. Wir haben Erfolge bei Huntington Mäusen sowohl mit RNA als auch mit DNA basierten Huntingtin senkenden Behandlungen gesehen. Davidson bevorzugt das "Huntingtin Senken" gegenüber der "Gen Stummschaltung", weil wir nicht alles Huntingtin loswerden wollen. Wie wir bereits gehört haben, ist Huntingtin in den Zellen wichtig, somit wollen wir es nicht vollständig verlieren.

Eine Möglichkeit ist das Abschalten nur des mutierten Gens. Davidson hat "normale" Rhesusaffen mit RNA-basierten Huntingtin senkenden Medikamenten behandelt, die ins Gehirn injiziert wurden. Die RNA Behandlung war sicher und führte zu keinen Schäden an den Gehirnzellen, die es geben könnte. Die RNA Behandlung reduzierte das Huntingtin Level etwa um die Hälfte. Das könnte einen echten Unterschied machen, wenn es bei Huntington Patienten erreicht wird. DNA-basierte Huntingtin Senkung namens "ASO" Behandlung breitet sich im gesamten Gehirn weiter aus.

12:02 - *Ed*: Davidson sagt ein Bedenken ist jedoch, ob die ASO Behandlung bis zu den "Basalganglien" kommt - das tiefe etwas, das früh in der Huntington Krankheit beeinflusst ist. Stummschaltung nur der mutierten Kopie des Gens ist viel schwieriger, aber daran wird gearbeitet. Wir könnten gezielt versuchen nur die CAG des mutierten Gens stummschalten, aber viele Gene haben CAG-Wiederholungen, also könnte das Probleme verursachen. "Mikro-RNAs" sind gut im Stummschalten nur des mutierten Gens und reduzierten das Risiko unerwünschter Wirkungen auf andere Gene. Aktueller Durchbruch "Einzelstrang RNA" Gen Stummschaltung, was das Beste aus beiden Ansätzen kombinieren könnte - DNA & RNA. Wir haben "viele Werkzeuge in der Toolbox", wenn es zu Huntingtin senkenden Therapien kommt.

12:17 - **Jeff**: Beverly Davidson von der University von Iowa beschreibt ihre Laborarbeit zur Stummschaltung des Huntington Gens in Mausmodellen. Bev's Labor hat gezeigt, dass sie Viren verwenden können, um Stummschaltungs-Medikamente an das Gehirn auszuliefern, was positive Auswirkungen hat. Davidson's Labor arbeitet nun an der Bereitstellung von Stummschaltungs-Medikamenten in das Gehirn von Affen. Dies ist viel schwerer, da Affengehirne viel größer sind als Mäusegehirnen, und näher an den Herausforderungen, die durch das menschliche Gehirn aufgeworfen werden. Das neue Werk in Davidson's Labor konzentriert sich darauf, wie man Stummschaltungs-Medikamente nur an die Zellen ausliefert, die es brauchen. Wenn wir diese Medikamente nur zu den kranken oder gestressten Zellen ausliefern, könnten wir mögliche Nebenwirkungen reduzieren.

13:00 - **Jeff**: Großartige Vormittagsveranstaltung! Bleibt gespannt auf weitere aufregende Wissenschaft später.

14:00 - *Ed*: Und wir sind vom Mittagessen zurück, um von den Nachmittags-Sessions des Treffens des Europäischen Huntington Netzwerkes in Stockholm zu berichten.

14:00 - *Ed*: Der herausragende Huntington Forscher Gill Bates (London, UK) berichtet von der Arbeit, die einen Blick auf die Fragmente wirft, die Huntingtin in den Zellen unterbricht. Huntingtin ist in verschiedene Fragmente aufgeteilt, jeweils mit verschiedenen nützlichen oder schädlichen Eigenschaften. Proteine wie Huntingtin können auch in verschiedenen Formen hergestellt werden, wie die Anordnung von Legosteinen in unterschiedlichen Reihenfolgen. Bates stellt fest, dass es bei den Tieren mit der Huntington Mutation ungerade Huntingtin Formen gibt, wo die Blöcke 1 und 2 des Proteins nicht verbunden sind (diese Blöcke werden "Exons" genannt)

14:26 - *Ed*: Ellen Nollen (Groningen, Niederlande) arbeitet an der Parkinson Krankheit, bei der

abnormale Tropfen von Proteinen zum Absterben von Gehirnzellen führen. Der Aufbau von abnormalen Protein Tropfen heißt Aggregation und wird in vielen Erkrankungen einschließlich der Huntington Krankheit beobachtet. Bei Parkinson sind die Tropfen aus einem Protein namens Alpha-Synuclein gemacht. (Bei der Huntington Krankheit sind sie aus dem Huntingtin Protein hergestellt). Nollen sagt, den Zellen zu helfen, den abnormalen Proteinaufbau zu umgehen, könnte nützlich sein bei degenerativen Gehirnerkrankungen wie Parkinson und der Huntington Krankheit. Nollen studiert das Alpha-Synuclein Wachstum in einem Wurm namens 'C. elegans' - ein beliebter Wurm bei Wissenschaftlern, weil er sich schnell fortpflanzt! Durch das nacheinander Abschalten der Gene fanden sie mehrere, die die Alpha-Synuclein Anhaftungen verhindern. Das Abschalten eines Gens namens TDO verhinderte den Protein Aufbau und verbesserte die Bewegung der Würmer. Interessanterweise steht TDO in Verbindung mit dem Enzym KMO, das bereits ein potenzielles Ziel bei der Huntington Krankheit ist. Das Ausschalten des TDO Gens bei Würmern mit einem mutierten Huntington Gen schützte sie vor einigen der schädlichen Auswirkungen. TDO ist eine neue Spur für die Forschung nach Huntington Behandlungen - es ist immer toll, ein neues Ziel in der Pipeline zu haben.

14:49 - **Jeff:** Erich Wanker vom Max-Delbrück-Zentrum in Berlin suggeriert, dass es Verbindungen zwischen den verschiedenen "neurodegenerativen" Krankheiten gibt - einschließlich der Huntington Krankheit, Parkinson und Alzheimer. Erich hat viel Aufwand investiert, um zu erarbeiten, mit welchen anderen Proteinen das Huntington Protein zusammenstößt, während es seine Arbeit in der Zelle verrichtet. Dies hilft eine "Karte" zu erstellen, was das Huntington Protein machen könnte. Ähnliche Fragen wurden von anderen Forschern gestellt, darunter William Yang an der UCLA, dessen Arbeit kürzlich von HDBuzz behandelt wurde. Anstatt sich lediglich auf das Huntington Protein zu fokussieren, wird Wanker's Gruppe systematisch alle Interaktionen zwischen Proteinen abbilden, die eine Reihe von Gehirnerkrankungen verursachen. Seine gesamten Daten liegen offen und werden geteilt, um andere Forscher zu ermutigen, nach ihren eigenen Lieblings-Protein Partnern zu schauen.

14:51 - **Ed:** Erich Wanker (Berlin, Deutschland - das W wird als V ausgesprochen) erstellt eine Karte, in welche andere Proteine Huntingtin in der Zelle stößt. Erich macht ein "Neuronetz" - eine "Karte" dieser Wechselwirkungen.

15:00 - **Ed:** Nicholas Perentos (Cambridge, UK) spricht über das neu entwickelte Schafmodell der Huntington Krankheit. Schafe haben ein großes Gehirn, sind intelligent (trotz Stereotypen) und sind leicht zu pflegen - das ist alles sehr nützlich beim Testen von Behandlungen wie der Gen Stummschaltung. Es sind frühe Tage für die Huntington Schafe, aber sie entwickeln sich gut und werden sehr genau studiert.

15:08 - **Jeff:** Wir verbringen viel Zeit im Gespräch über Huntington Mäuse, aber Nicholas Perentos diskutiert kürzlich entwickelte Huntington Schafe! Warum brauchen wir Schafe? Warum in aller Welt wollen wir ein Schafmodell? Vor allem, weil sie große Gehirne haben, die anatomisch ähnlicher sind wie menschliche Gehirne als die

” Huntingtin senkende Medikamente können aus der DNA oder einem verwandten

Mäusegehirne. Das macht sie praktisch für die Prüfung von Therapien, die eine Art spezieller Gehirn Lieferung benötigen, wie eine Injektion.

„Nachrichten“ Molekül RNA hergestellt werden. Beide werden entwickelt und erprobt.



15:17 - **Jeff:** Robert Pacifici, Chief Scientific Officer bei CHDI, sorgt für Aufregung. CHDI und andere Gruppen arbeiten hart an neuen Medikamenten, die speziell für die Huntington Krankheit entwickelt werden. Hoffentlich werden diese noch erfolgreicher sein als die Medikamente, die bisher bei der Huntington Krankheit getestet wurden.

15:18 - *Ed:* Robert Pacifici (CHDI Stiftung, USA) präsentiert die umfangreichen Anstrengungen von CHDI bei der Entwicklung von Huntington Medikamenten. Pacifici überrascht das Publikum, er imitiert Clint Eastwood durch das Gespräch über die Huntington Medikamentenentwicklung mit einem leeren Stuhl.

15:22 - **Jeff:** Wer ist CHDI? Es ist ein Non-Profit Medikamenten Entwicklungsunternehmen. Es wird von einer privaten Stiftung finanziert, das bedeutet, es muss keine Zeit mit Geldsammeln verbringen. Es ist ausschließlich auf die Huntington Krankheit konzentriert. Es arbeitet als ein "virtuelles" Unternehmen - 60 Vollzeit-Mitarbeiter leiten die Forschung von Hunderten von Menschen an akademischen und kommerziellen Laboren auf der ganzen Welt. Eine Non-Profit-Organisation ist wichtig laut Pacifici - "weil wir keine Konkurrenten haben, wenn jemand anderes bereits an etwas arbeitet, können wir sie einfach erreichen und ihnen helfen."
Beobachtungsstudien wie PREDICT-HD und TRACK-HD sind kritisch laut Pacifici. Wie er sagt - "es gibt nichts Wichtigeres für einen Medikamentenjäger als eine Beobachtung der Bevölkerung, die er behandeln will".

15:30 - *Ed:* Doug Macdonald von CHDI gibt einen Überblick über die Huntingtin Absenkungsarbeit der CHDI. Es ist viel los und bewegt sich rasch in Richtung klinischer Studien. Erfolge und gute Sicherheitsdaten aus mehreren Ansätzen - DNA-basierte Medikamente injiziert ins Rückenmark und RNA Medikamente in das Gehirn. Huntingtin senkende Techniken, die selektiv die mutierte Kopie des Huntington Gens unterdrücken, gehören zu den Ansätzen von CHDI.

15:37 - **Jeff:** Der Wissenschaftler, der die CHDI Bemühungen zum Senken des Huntington Gens anführt, ist Doug MacDonald. Er leitet Projekte, um nicht eine, sondern 7 verschiedene Technologien zu entwickeln, um zu versuchen das Level des Huntington Proteins zu reduzieren, das die Krankheit verursacht.

15:45 - *Ed:* Andrea Caricasole (Siena Biotech, Italien) spricht über Siena's Medikament Selisistat, das in ganz Europa getestet wird - die PADDINGTON Studie. Selisistat reduziert die Aktivität des Enzyms Sirtuin-1 und soll den Zellen helfen, das mutierte Huntington Protein loszuwerden. Das mutierte Huntingtin bekommt "Acetyl" Kennzeichen hinzugefügt, die der Zelle sagen, es loszuwerden. Das Enzym Sirtuin-1 wirkt, um diese nützliche Acetylierung zu reduzieren. Also kann das Hemmen von Sirtuin-1 hilfreich sein bei der Huntington Krankheit. Die Sicherheitsstudie von Selisistat wird in den nächsten Wochen abgeschlossen werden.

15:58 - *Ed*: Chris Schmidt (Pfizer) spricht über die PDE-Hemmung - die darauf zielt, die Signalisierung zwischen den Zellen bei der Huntington Krankheit zu verbessern. PDE10 ist ein Enzym, das Signalmoleküle von Neuronen entfernt, nachdem es ein Signal von einem anderen Neuron erhält, so sollte die Hemmung von PDE10 die Aktivität dieser Verbindung (Synapsen) erhöhen - das ist weniger effizient bei der Huntington Krankheit. Pfizer hat einen Inhibitor von PDE-10A entwickelt, der im Labor gut funktioniert. Der PDE10A-Inhibitor hat den eingängigen Namen PF-2.545.920. Pfizer und CHDI arbeiten zusammen, um den PDE10A-Inhibitor in verschiedenen Modellen der Huntington Krankheit zu testen. PDE10A Behandlung der Huntington Krankheit verbessert das elektrische Verhalten der Neuronen. Pfizer: ermutigende frühe Ergebnisse für das PDE10A-Inhibitor Medikament auch in einem Huntington Mausmodell. Als nächstes wird Pfizer eine Gehirnbild Untersuchung machen, um die PDE10 Level in Huntington Patienten zu messen, in Vorbereitung für eine Studie.

16:10 - *Ed*: Zwei Dinge sind hier besonders spannend: (1) große Pharmaunternehmen investieren in die Entwicklung von Huntington Medikamenten und (2) wie schnell sich PDE als Ziel entwickelt hat.

16:12 - *Ed*: Der nächste oben ist Frank Gray von einem anderen Medikamentenriesen, GSK, er spricht über ein anderes PDE-Inhibitor-Programm für die Huntington Krankheit. GSK fokussiert auf PDE4, das auch beteiligt ist bei der Signalisierung an den Synapsen, die Verbindung zwischen den Neuronen. GSK's Medikament hemmt PDE4 und heißt GSK356278. Flott! GSK's Medikament zeigt Vorteile, wenn es an Neuronen getestet wird, die in einer Petrischale wachsen - die Verbesserungen in Funktionen sind wichtig zum Lernen. GSK wird sein Medikament zunächst als eine mögliche Behandlung für kognitive (Denk-) Probleme der Huntington Krankheit entwickeln. Das PDE4-Hemmer Medikament wurde bereits an freiwilligen Menschen getestet. Im Weiteren hat GSK eine Studie an menschlichen Huntington Patienten als Ziel. Bei jedem Gehirn Medikament, sind Nebenwirkungen eine mögliche Sorge. Es muss sichergestellt werden, dass das Medikament sicher ist und Dinge verbessert, nicht verschlechtert.

16:24 - *Ed*: Josef Priller (Berlin, Deutschland): Apathie ist ein massives Problem bei der Huntington Krankheit - z. B. die Weigerung, das Haus zu verlassen, aus dem Bett aufzustehen oder unter Leute zu kommen, aber es gibt keine Behandlungen, die bei Apathie in der Huntington Krankheit helfen. Ein Medikament namens Bupropion ("Wellbutrin") - das am meisten verschrieben wird, um Menschen zu helfen, die das Rauchen aufgeben - wird als Huntington Apathie Behandlung getestet. Die Studie wird Action-HD bezeichnet. Es werden klinische und funktionelle MRT Messungen angewendet, um den Erfolg zu beurteilen.

16:37 - *Ed*: Julie Stout: Reach2HD ist der Name einer Studie von PBT2, ein Kupfer verringerndes Medikament von Prana Biotech - Reach2HD ist jetzt in der Rekrutierung in den USA und Australien.

16:39 - **Jeff**: Prana Biotechnology testet ein Medikament namens PBT2 in einer Studie in Zusammenarbeit mit der Huntington Study Group - diese Studie ist nun am Rekrutieren!

16:40 - *Ed*: Was für eine vollgepackte Therapeutik Session! Wir haben auch von der Prequel Studie gehört (Coenzym Q - noch keine Ergebnisse) und einer Überprüfung der Studien mit Huntexil / Pridopidine.

17:55 - *Ed*: Matt Ellison berichtet über den Erfolg von HDYO, der Huntington Jugendorganisation - junge Leute beziehen Stellung.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

Acetyl eine chemische Kennzeichnung, die Proteinen hinzugefügt oder von ihnen entfernt werden kann

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.

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

© HDBuzz 2011-2018. 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 19. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/095>