

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

Interview: Alice und Nancy Wexler



HDBuzz interviewt Alice und Nancy Wexler, die Schwestern im Herzen der Hereditary Disease Foundation

Von Dr Ed Wild am 8. Februar 2014

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 20. Oktober 2012

Die Hereditary Disease Foundation (übersetzt: Stiftung für Erbkrankheit) oder HDF ist ein wichtiger Akteur in der Welt der Huntington-Forschung. Bei der kürzlichen, jedes zweite Jahr stattfindenden wissenschaftlichen Tagung der HDF in Cambridge, Massachusetts – „The Milton Wexler Celebration of Life and Creativity“ - traf HDBuzz Nancy und Alice Wexler, die bemerkenswerten Schwestern im Herzen der Arbeit der HDF.

Die Wexlers

Die Geschichte der HDF ist mit der Geschichte des Lebens von Nancy und Alice Wexler verflochten.

Nancy war 23 und Alice 26 als ihr Vater Milton, ein bekannter Psychoanalytiker, ihnen im Jahr 1968 erzählte, dass bei ihrer Mutter Leonore die Huntington-Krankheit diagnostiziert wurde. Wie immer schlug die Nachricht ein wie eine Bombe.

Milton war jedoch niemand, der solche Nachrichten klaglos hinnahm. Er erreichte Marjorie Guthrie, die Ehefrau des Folk-Sängers Woody Guthrie. Marjorie hatte das „Committee to Combat Huntington’s Disease“ (übersetzt: den Ausschuss zur Bekämpfung der Huntington-Krankheit) gegründet, nachdem Woody im Jahr zuvor an der Huntington-Krankheit gestorben war.



Alice und Nancy Wexler
Quelle: Alice Wexler

“Dad war immer an der Forschung interessiert und wollte Wissenschaftler rekrutieren, um Interesse an der Huntington-Forschung zu wecken”, erinnert sich Alice.

Es war eine gewaltige Aufgabe: die wissenschaftliche Landschaft war damals dramatisch anders, sagt Nancy. „Im Jahr 1968 hatte niemand auch nur von der Huntington-Krankheit gehört und nur sehr wenige Menschen forschten daran. Und als wir damit begannen, Menschen mit Interesse an der Forschung zu suchen, war es extrem schwierig, das Interesse der Leute zu wecken.“

Alice, eine Historikerin und Schriftstellerin, zu deren Bücher über die Huntington-Krankheit „Die Frau, die ins Meer ging“ und „Mapping Fate“ gehören, fügt hinzu: „Es war tatsächlich eine ganze Menge Forschung, die früher stattfand, aber ein Problem war, dass viel davon darauf gerichtet war, Menschen zu identifizieren, die im Begriff waren, sie zu bekommen, um sie davon abzuhalten, Kinder zu bekommen.“

Die Workshops der HDF

Unbeirrt davon gründete Milton die Hereditary Disease Foundation als gemeinnützige Organisation, und machte sich auf, eine deutliche Verschiebung zu bewegen, wie die Huntington-Krankheit angesehen und studierte wurde. Das bleibt die Mission seiner Töchter und der Experten des Scientific Advisory Board (übersetzt: wissenschaftlichen Beirats) der HDF.

Wo soll man anfangen? Lass die Leute reden. Aufbauend auf seinem Hintergrund als Psychotherapeut organisierte Milton eine Reihe von Workshops - kleine Treffen von Wissenschaftlern aus verschiedenen Bereichen, die über die Huntington-Krankheit diskutieren und frei die Ideen austauschen.

Die Workshops der HDF - die bis heute fortgesetzt werden - begannen immer mit einem Einführungsvortrag von einem Huntington-Familienmitglied für die Wissenschaftler. „Die Huntington-Krankheit ist eine sehr undurchsichtige Krankheit in vielerlei Hinsicht“, erklärt Nancy. „Selbst die Ärzte, die die Huntington-Patienten behandeln, haben kein 1:1-Gespräch mit ihnen als Mensch. Und wir hatten das Gefühl, dass dies kritisch sei. Die Leute würden motiviert werden, die Leute würden brennen vor Leidenschaft.“

Die Workshops der HDF haben besondere Regeln, um das kreative Denken der Wissenschaftler zu fördern. „Sie mussten klein sein“, sagt Nancy. „Fünfzehn bis zwanzig Personen“, ergänzt Alice. Folien und Powerpoint-Präsentationen sind auch verboten, um die Teilnehmer aus ihren Komfort-Zonen zu locken. „Jeder flippte darüber aus, aber es konzentriert die Menschen auf das, was tatsächlich in der Forschung zählt, und was bei den Daten wichtig ist“, sagt Nancy.

Die HDF war maßgeblich daran beteiligt, einige große Namen in das Feld der Huntington-Krankheit zu bringen, darunter mehrere Nobelpreisträger. Aber die Schwestern sind sich einig, dass die Gewinnung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses seit jeher entscheidend war. „Das war ein großer Schwerpunkt - junge Leute zu finden, die gerade erst ihre Karriere anfangen, und ihr Interesse an der Huntington-Krankheit zu wecken“, erinnert sich Alice. Die Rekrutierung junger Forscher geht über die Anzahl der Jahre vor ihnen hinaus - sie sind auch frei von Vorurteilen und vorgefassten Meinungen darüber, Probleme anzugehen.

Nancy, eine unbändige Erzählerin, schlüpft in eine liebevolle Parodie eines Senior Researchers, der sich an einem frühen Workshop auslässt: „Nun, dieses Treffen wird eine halbe Stunde weitergehen, nach der wir die Wahrheit offenbart bekommen werden und dann - wird nichts passieren“ Aber die jüngeren Forscher hatten keinen solchen Fatalismus – „keinen Sinn für das, was unmöglich war“, wie Nancy sagt.

Der Marker, das Gen und darüber hinaus

Die Betonung des ungehinderten Denkens und die hellsten Köpfe zu verwenden, um sich um das scheinbar Unmögliche zu bemühen, hat eine beeindruckende Reihe von HDF-gestütztem wissenschaftlichen Fortschritt geschaffen.

Die Entdeckung eines DNA-Markers für die Huntington-Krankheit im Jahr 1983 und das Huntington-Gen selbst im Jahr 1993 wurden durch die Workshops, die Organisation und die Finanzierung der Stiftung beschleunigt. „Die Entdeckung des Markers war einschneidend, dass veränderte den Planeten absolut“, witzelt Nancy - aber es ist nicht weit von der Wahrheit entfernt: der DNA-Marker konzentrierte die Suche nach dem Huntington-Gen. Und von dem Huntington-Gen bekommen wir unser gesamtes Verständnis davon, wie die Huntington-Krankheit den Schaden verursacht und das große Repertoire der Behandlungsziele, die wir jetzt haben.

Über die Huntington-Krankheit hinaus standen die Bemühungen der „Gen-Jäger“ im Mittelpunkt der Revolution in der Genetik, die hoffentlich irgendwann Behandlungen für viele Krankheiten wie der Huntington-Krankheit ergeben wird. „Die Gen-Jäger erfanden auf ihrem Weg etwa vierzehn Technologien“, sagt Nancy.

Nancy steht auch hinter dem Venezuela-Projekt - eine 32jährige Studie in einem Gebiet dieses Landes, in dem die Huntington-Krankheit vielmals häufiger auftritt als anderswo. Hunderte von verwandten Freiwilligen aus diesen Dörfern nahmen an der Forschung teil, die dazu führte, den Marker und das Gen zu finden. Die DNA aus dem Venezuela-Projekt wurde auch verwendet, um diese CAG-Wiederholungslänge zu entdecken - die Zahl, die im Huntington-Gen einer Person „stottert“, kann das Alter beeinflussen, wann eine Person wahrscheinlich die Huntington-Symptome entwickelt.

„ Ein großer Schwerpunkt war es, junge Menschen zu finden und deren Interesse an der Huntington-Krankheit zu wecken

“

Seitdem das Gen gefunden wurde hat HDF-unterstützte Arbeit zu einigen großen Fortschritten geführt. Im Jahr 1996 entwickelte Gill Bates vom King's College London das erste Huntington-Maus-Modell. Unter dem Namen „R6/2“ haben Bates' Mäuse uns viel gelehrt, wie die Huntington-Mutation die Schäden verursacht, und sie werden auch heute noch verwendet, um die Krankheit zu untersuchen und mögliche Behandlungen zu testen. Bates fand unerwartete Protein-Klumpen, sogenannte „Aggregate“, in den Gehirnen ihrer Mäuse. „Niemand dachte, dass die Huntington-Krankheit Aggregate hatte“, erinnert sich Nancy, aber angespornt durch die Entdeckung bei der Maus wurden diese Aggregate auch bald gesehen, dass sie eine wichtige Veränderung in den Gehirnen der Huntington-Patienten sind.

Ein weiterer wegweisender Moment war die 2000-Studie von Ai Yamamoto, die eine Huntington-Maus züchtete, bei der das abnormale Gen künstlich „abgeschaltet“ werden konnte. Zur Überraschung aller, erlaubte es das Abschalten des Gens den Mäusen, die bereits Symptome entwickelt hatten, wieder besser zu werden. Nancy ist besonders erfreut, sich an

diesen Durchbruch zu erinnern, weil die HDF Yamamoto in ihrer frühen Karriere gefördert hatte. „Wir finanzierten sie, ihre Diplom-Arbeit machen zu können. Sie hatte noch nicht einmal einen Dokortitel!“, lacht sie.

Yamamoto's Arbeit ebnete den Weg für die Gen-Stummschaltung oder die Huntingtin-senkenden Behandlungen, die jetzt kurz davor sind, bei der Huntington-Krankheit getestet zu werden. Im Jahr 2002 hielt die HDF den ersten Workshop zur Verwendung von RNA-basierten Medikamenten ab, um das Huntington-Gen „auszuschalten“ und HDF-unterstützte Forscher wie Beverly Davidson - die wir vor kurzem für unseren „EuroBuzz“-Sonderbeitrag interviewt haben - bleiben im Zentrum, um jene Behandlungen so schnell und sicher wie möglich zu klinischen Studien voranzubringen.

Heute und morgen

Warum hat sich die Huntington-Krankheit nach der Entdeckung des Gens als eine so hart zu knackende Nuss erwiesen? „Die Biologie ist wirklich kompliziert; wir sind wirklich kompliziert, unsere Zellen sind wirklich kompliziert“, erklärt Nancy. „Jedes Mal, wenn man unter einen Stein blickt, was das Huntington-Gen macht, findet man etwas Faszinierendes und Interessantes, vielleicht relevant und vielleicht auch nicht. Und selbst das Herausfinden, was relevant ist, ist schwierig.“

Nancy bestreitet ein oft erwähntes Stück gebräuchlicher Weisheit im Huntington-Bereich - die Idee, dass wir „die Mäuse geheilt haben“ auf viele verschiedene Arten, und das Problem ist jetzt das „Übersetzen“ dieser Erfolge auf die menschlichen Patienten. „Ich denke, wir haben offen gesagt nicht sehr viel Erfolg in den Modellen. Eine Sache, die bei den Mäusen funktionierte, war die Gen-Stummschaltung.“ Ein Erfolg, den Nancy unter Überzeugungsarbeit berücksichtigt, ist ein Medikament namens SAHA, das Gill Bates zuerst bei Huntington-Mäusen in einer HDF-gestützten Studie im Jahr 2002 getestet hat. Die SAHA-Geschichte ist ein gutes Beispiel dafür, warum die Fortschritte in der Wissenschaft sich so schmerzhaft langsam für die Menschen anfühlen, die auf den großen Durchbruch warten.

SAHA wurde angedacht, um die normale Gen-Schaltung, die bei der Huntington-Krankheit falsch läuft, wieder herzustellen. „Die Mäuse wurden besser. Und sie verbesserten ihre Griffstärke und sie verbesserten das Überleben ein wenig. Aber Saha ist giftig. Gill widmete Jahre ihres Lebens, um zu studieren, wie es funktionierte.“ Zehn Jahre später stellte Bates die neuesten Ergebnisse ihrer Arbeit beim HDF-Treffen vor, bei dem wir die Wexlers trafen. „Sie hat gerade herausgefunden, es funktioniert indem es etwas in der Zelle macht - nicht in dem Zellkern, wo die DNA ist. Und sie hat das gerade bei unserem Treffen vorgestellt, zehn Jahre später. Und Gill arbeitet mehr als alle anderen, die ich je in meinem Leben getroffen habe! „Es ist ein anschauliches Beispiel dafür, wie lange es von einer Entdeckung zu einem besseren Verständnis der Mechanismen dahinter dauert.“

Also in Anbetracht der Menge an Arbeit, die zu machen ist, und dem Optimismus, der die jüngsten Fortschritte in Richtung wirksame Behandlungen für die Huntington-Krankheit umgibt, was ist der Fokus der HDF für die nahe Zukunft? „An die Grenzen gehende“-Freiwillige laut

Nancy mit charakteristischer Begeisterung.

„Wir versuchen nicht alles auf eine Karte zu setzen“, ergänzt Alice, „aber auch nicht überall zu sein. Die Gen-Stummschaltung ist ein Ansatz, von dem wir denken, der lohnenswert ist. Dann gibt es noch das Problem der Biomarker - wie misst man, ob eine mögliche Behandlung tatsächlich beim Menschen funktioniert - das ist eine weitere große Frage. Ich denke auch, weil klinische Studien so teuer sind und so schwer durchzuführen, dass wir wirklich, darauf bestehen müssen, dass die Arbeit bei den Mäusen richtig gemacht wird“

Dabei zu helfen, die bestmöglichen Behandlung in die am besten gestalteten klinischen Studien zu bringen, ist auch ein Hauptschwerpunkt. „Wir halten eine Menge Workshops mit Blick auf die Gestaltung klinischer Studien ab“, sagt Nancy.

Die „Blue Sky Thinking“-Tradition (übersetzt: kreatives Denken) der HDF bleibt offensichtlich auch bei ihrer Arbeit. Die jedes zweite Jahr stattfindende, wissenschaftliche Tagung der Stiftung, wo wir die Wexlers trafen, ist unter den Wissenschaftlern als Ort bekannt, wo spannende neue Ideen vorgestellt und diskutiert werden. Neben den kostspieligen Sachen wie den Gen-Stummschaltungs-Techniken und der chemischen Markierung des Huntingtin-Proteins beinhalteten HDF-unterstützte Projekte, die in der Sitzung vorgestellt wurden, Studien so vielfältig wie das Bakterienleben im Darm von Huntington-Mäusen, neue Möglichkeiten zur raschen Messung der Gen-Schaltungs-Probleme, das Studium des Huntington-Gens bei Fruchtfliegen und die genetische Veränderung von Zellen zur Produktion von Antikörpern, um vor dem schädlichen, mutierten Protein zu schützen.

Wir beenden das Interview mit der Frage, was die nächsten Jahren für die Huntington-Forschung bringen könnten. „Es fühlt sich für mich wie ein historischer Moment an“, gesteht Alice. „Aber wir wissen es nicht. Ich denke, dass wir noch immer der Balance zwischen Optimismus und Realismus gegenüberstehen, in gewisser Weise. Dieses Gleichgewicht zu halten ist für mich eine große Herausforderung.“

Wenn wir fragen, was das nächste Jahrzehnt der Huntington-Forschung bringen könnte, ist Nancy's Antwort kürzer und ziemlich schön. „Ich werde in den Himmel kommen und tanzen“, sagt sie und lächelt.

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

Glossar

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.

Aggregate Klumpen von Proteinen, die sich innerhalb von Zellen bei der Huntington-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen bilden

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

SAHA ein HDAC-Hemmungs-Medikament. Der vollständige Name lautet "Suberoylanilide hydroxamic acid"

R6/2 Ein Mausmodell der Huntingotn-Krankheit R6/2-Mäuse wurden genetisch verändert mit einem abnormalen Gen, das sie das schädliche Fragment des mutierten Huntingtin-Proteins herstellen lässt

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

© 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 2. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/101>