

## Erleuchtende Erkenntnisse in Blutzellen von Huntington Patienten

Pegel des HK-Proteins können direkt im Blut gemessen werden - könnte dies nützlich sein für Gen-Stummschaltungs-Studi



Von Dr Jeff Carroll

26. November 2012

Bearbeitet von Dr Simon Noble

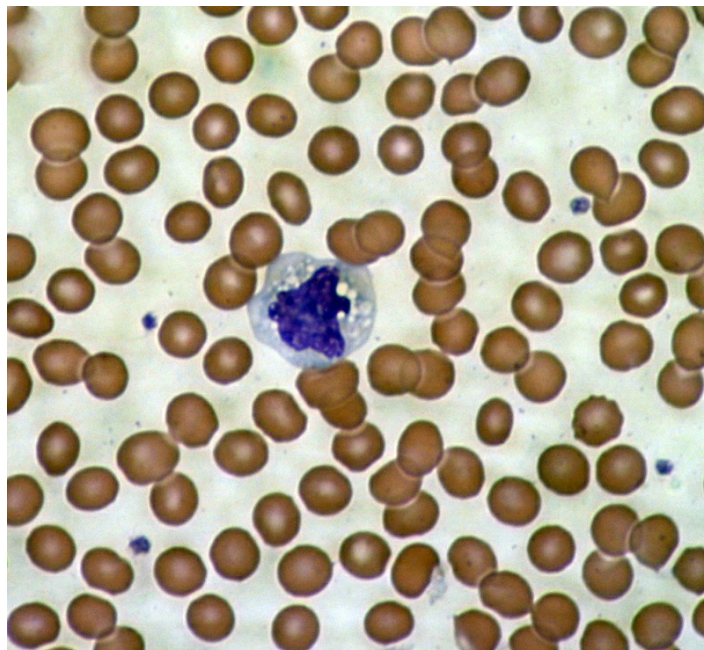
Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 6. November 2012

**M**it Gen-Stummschaltungs-Therapien in Richtung der Klinik entstand eine neue Frage - wie werden wir wissen, ob sie funktionieren? Wie können wir sagen, ob die Menge des Huntingtin Proteins bei Patienten gesunken ist? Neue Arbeiten aus London und Basel zeigen, dass das Huntingtin Protein in Blutproben nachweisbar ist, und dass sich seine Werte im Laufe der Huntington Krankheit verändern.

### Was ist so wichtig an der Messung?

Eine der grundlegenden Ideen in der Wissenschaft ist, dass wir in der Lage sein müssen, etwas zu messen, bevor wir es studieren. Wie können wir wissen, ob ein Medikament wirkt? Wir geben es einer Gruppe von Menschen, geben einer weiteren sehr ähnlichen Gruppe von Menschen eine Zuckerpille ("Placebo") und messen dann einige Symptome in beiden Gruppen von Menschen. Das Medikament ist wirksam, wenn es den Menschen, die das Medikament bekamen noch besser geht als denjenigen, die ein Placebo bekamen.



*Ein mikroskopisches Bild der Blutkörperchen - rote Blutkörperchen umgeben eine einzelne Zelle des Immunsystems.*

Studien wie PREDICT-HD, TRACK-HD und andere haben uns eine enorme Menge über das gesagt, was mit den Menschen im Laufe der Huntington Krankheit geschieht. Wir sind im Wesentlichen bereit, um Gruppen von Symptomen auszuwählen, so dass wir messen können, ob neue Medikamente wirksam sind oder nicht.

Aber auf einer tieferen Ebene - ein Wissenschaftler würde sagen auf molekularer Ebene - wie können wir wissen, dass ein Medikament in der Art funktioniert, wie wir denken, dass es soll? In einigen Fällen kann man die Aktionen von Medikamenten sogar direkt messen.

Zum Beispiel nehmen viele Millionen Menschen Medikamente namens Statine, die Herzinfarkte durch eine Verringerung des Cholesterinspiegels im Blut verhindern. Wir können sagen, dass ein Statin funktioniert, ohne auf einen Herzinfarkt zu warten, durch die einfache Messung des Cholesterinspiegels im Blut.

Jeder Huntington Patient trägt die gleiche Mutation in seiner DNA - ein genetisches Stottern nahe einem Ende eines Gens, das man das Huntington Gen nennt. Gene werden von Zellen als Blaupausen verwendet, um Proteine zu schaffen - die Maschinen, die die meiste der wichtigen Arbeit unserer Zellen verrichten. Das Huntington Gen erzählt also dem Körper, wie ein Protein zu produzieren ist, das man etwas verwirrend "Huntingtin" nennt.

Eine der aufregendsten Huntington Therapien am Horizont ist die Gen-Stummschaltung, die den Pegel des Huntington Proteins (Huntingtin) in den Gehirnen von Menschen, die die Huntington Mutation tragen, senken soll. Weil wir wissen, dass jede einzelne Person, die die Huntington Krankheit hat, eine Mutation im gleichen Gen hat, ist es leicht vorstellbar, dass dieser Ansatz wirksam sein würde.

Aber wie sollen wir wissen, ob die Medikamente, die wir entwerfen, um das Huntington Gen zum Schweigen zu bringen, tatsächlich funktionieren? Bei Mäusen und anderen Organismen können wir nur Gehirnproben von den Tieren nehmen, nachdem sie sterben und messen die Pegel des Huntingtin Proteins mit Standard-Labor-Techniken.

Aber es gibt keinen Weg, wie wir Gehirngewebe von Menschen entnehmen können, die sich in einer Gen-Stummschaltungs-Studie beteiligen. Ideal wäre es, wenn wir den Pegel des Huntingtin Proteins in Proben messen könnten, die einfach zu sammeln sind, wie Blut.

Eine Gruppe von Wissenschaftlern geleitet von Prof. Sarah Tabrizi am University College London und Dr. Andreas Weiss des Pharmaunternehmens Novartis haben eine bei Novartis entwickelte Technik dargelegt, um zum Messen des Huntington Proteins das Blut von Freiwilligen der TRACK-HD Studie zu verwenden.

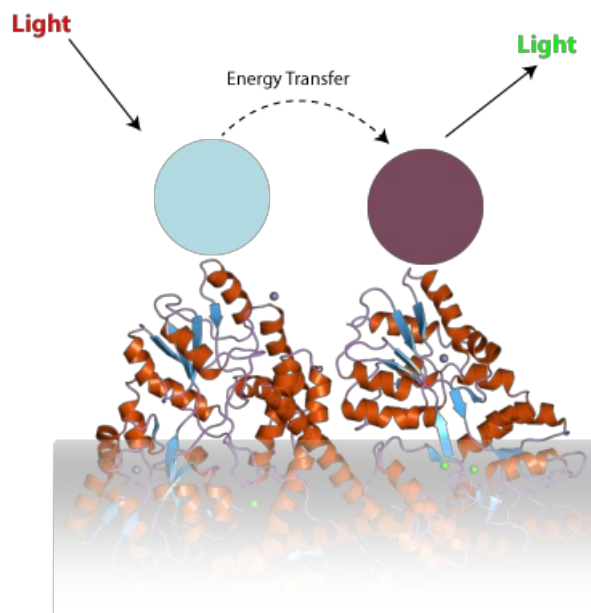
## **Neue Technik ermöglicht ganz neue Fragen**

Das eine Team hat eine sehr empfindliche Technik namens "Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer" oder TR-FRET verwendet. Die Technik verwendet ein Paar von Antikörpern - das sind Proteine, die an einem anderen spezifischen Protein kleben - um das Huntingtin zu kennzeichnen.

Die technischen Details sind äußerst kompliziert, aber die grundlegende Idee ist, dass, wenn man einen der Antikörper mit einer bestimmten Frequenz des Lichts auslöscht, dass er verursacht, dass der andere Antikörper Licht in einer anderen Frequenz ausstrahlt. Die Intensität dieser unterschiedlichen Lichtfrequenz sagt uns, wie viel Huntingtin Protein vorhanden ist. Der Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass er sehr empfindlich ist, was es dem Team ermöglicht, die Pegel des Huntingtin Proteins von sehr kleinen Volumina von biologischen Proben wie Blut zu messen.

Tabrizi's Team war für eine lange Zeit an der Aktivierung des Immunsystems in der Huntington Krankheit interessiert. Sie haben Arbeiten veröffentlicht, die zeigen, dass das Immunsystem von Huntington Patienten hyperaktiv zu sein scheint. Dies mag wie eine gute Sache klingen, aber die Wissenschaftler wissen, dass zu viel Aktivierung des Immunsystems schlecht sein kann - und vielleicht sogar Einfluss haben kann auf Dinge, die im Gehirn passieren.

Angesichts dieses Interesses und der Fähigkeit, das Huntingtin Protein aus kleinen Proben zu messen, begann das Team zu messen, wieviel Huntingtin Protein es in verschiedenen Arten von Zellen im Blut von Huntington Patienten gab. Da das Immunsystem weitgehend aus Zellen besteht, die im Blut zirkulieren, dachten sie, dass dort die Messung des Huntingtin Pegels nützlich sein könnte.



*Das Prinzip der TR-FRET. Zwei verschiedene Antikörper (blau und lila) kleben an einem Protein wie Huntingtin, um zu interagieren, um die Eigenschaften von Licht in einer Weise zu verändern, die man messen kann.*

# Was haben sie gefunden?

Was sie fanden ist interessant und ein wenig verwirrend. In verschiedenen Arten von Immunzellen fanden sie, dass das Gesamtniveau des Huntingtin Proteins unverändert war, während die Huntington Krankheit fortschreitet. Dies ist eine nützliche Demonstration ihrer Technik, und zeigt, dass sie den Pegel des Huntingtin Proteins in den Zellen genau messen können aus kleinen Blutproben.

Das Team verwendete dann verschiedene Antikörper in ihren Messungen, so dass sie dann nur die mutierte Form des Huntingtin Proteins erfassten. Erinnern Sie sich, die überwiegende Mehrheit der Huntington Patienten (und alle Teilnehmer in dieser Studie) haben zwei Arten des Huntingtin Proteins - das normale und das mutierte.

Als sie nur die mutierte Form des Huntingtin Proteins gemessen haben, beobachtete das Team erhöhte Signale bei den Menschen, die länger Huntington Symptome gezeigt hatten. So wie es aussieht, haben Menschen mit fortgeschrittener Huntington Krankheit mehr Huntingtin in ihren Immunzellen im Blut. Dieser Befund ist ein wenig überraschend, aber sollten wir uns darum kümmern zu verstehen, was passiert?

## Gehirn/Körper-Verbindungen

Hier ist es, wo die Stärke der Beobachtungsstudien hinzukommt. Da das Team Tests an Freiwilligen gemacht hat, die diese Blutproben abgaben, waren sie in der Lage nach Zusammenhängen zu suchen zwischen dem, was in ihrem Blut los war, und wie gut die Leute in Bezug auf Huntington Symptome waren.

Was sie gefunden haben ist, dass höhere Pegel von mutiertem Huntingtin Protein in den Immunzellen des Blutes deutlich mit einer höheren Belastung von Symptomen in Zusammenhang stehen und auch mit zunehmender Hirnatrophie verbunden sind. Was treibt also den erhöhten Pegel von Huntingtin Protein in den Blutzellen, es ist wahrscheinlich wert, es zu verstehen und könnten uns etwas Wichtiges sagen.

Folge Experimente deuten darauf hin, dass das, was vielleicht tatsächlich in den Blutzellen von Huntington Patienten ansammeln könnte, kurze Fragmente des größeren Huntingtin Proteins sind. Eine frühere Arbeit aus einer Anzahl von Laboren zeigt, dass das Huntingtin Protein bis in kleine Stücke geschnitten ist, und dass diese kleine Stücke besonders für die Zelle toxisch sein könnten.

## Wie ist dies nützlich?

Diese Arbeit ist wissenschaftlich interessant, weil sie andeutet, dass es Anhäufung und Fragmentierung des Huntingtin Proteins in den Immunzellen im Blut der Huntington Patienten geben könnte. Es gibt noch einige Geheimnisse - was macht das normale

Huntingtin Protein in diesen Immunzellen? Steht die Ansammlung von mutiertem Huntingtin Protein im Zusammenhang mit der erhöhten Aktivierung des Immunsystems bei Huntington Patienten?

In Bezug auf den unmittelbaren Nutzen zeigt diese Studie, dass es praktisch ist, den Pegel des normalen und des mutierten Huntingtin Proteins aus sehr kleinen Proben zu messen, was ein wichtiger technischer Fortschritt ist, der viel Anwendung in der Huntington Forschung haben wird. Darüber hinaus könnte diese Technik verwendet werden, um die Pegel von mutiertem Huntingtin Protein im Blut zu verfolgen, was ein nützliches Werkzeug für Wissenschaftler bieten könnte zur Gestaltung von Arzneimittelstudien - vor allem diejenigen, die sich auf Gen Stummschaltung konzentrieren.

Eine sehr aufregende Möglichkeit, die weiter untersucht werden muss, ist, ob der Pegel des Huntingtin Proteins im Blut den Pegel von mutiertem Huntingtin im Gehirn widerspiegelt - bietet dies im Wesentlichen ein Fenster in das, was im Gehirn passiert? Wenn es dann funktioniert, ist dies eine sehr nützliche Anzeige, ob Therapien, die darauf zielen, den Pegel des Huntingtin Proteins im Gehirn zu senken, im Wesentlichen tatsächlich funktionieren.

---

*Dr. Ed Wild, Chefredakteur von HDBuzz, ist ein Autor von diesem Papier. Dr. Wild war weder in die Auswahl dieser Arbeit für die Berichterstattung von HDBuzz beteiligt, noch hatte er einen Beitrag bei der Bearbeitung. Dr. Simon Noble diente als Gast-Editor. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## GLOSSAR

**Placebo** Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2021. 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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 11. April 2021 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/104>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.