

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

## Vermuteter "Biomarker" der Huntington-Krankheit ist nicht sinnvoll, was eine neue Studie nahelegt



Neue Studie zeigt, dass eine Blut-Chemikalie namens „8OHdG“ kein guter Biomarker für die HK ist. Schlechte Nachricht?

Von Dr Jeff Carroll am 12. August 2013

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 25. April 2013

*Eine spezielle Art von Schaden namens "oxidativer Stress" kann dazu beitragen, dass in der Huntington-Krankheit die Zellen krank werden und absterben. Frühere Berichte hatten nahegelegt, dass der Blutspiegel eines chemischen Markers für den oxidativen Stress ein "Biomarker" für die klinischen Huntington-Studien sein könnte. Aber ein neu veröffentlichtes Werk deutet stark darauf hin, dass es schließlich kein nützlicher Biomarker ist. Ist dies eine schlechte Nachricht?*

### Warum wir Biomarker brauchen

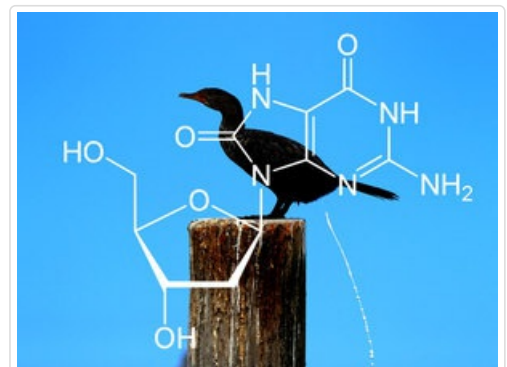
Jeder, der an der Huntington-Krankheit arbeitet, hat Anteil an dem Ziel zur Entwicklung wirksamer Therapien für die Patienten. Um dorthin zu gelangen müssen wir Medikamente entwickeln. Und um an Medikamente zu kommen, müssen wir **klinische Studien** durchführen, die testen, ob diese Medikamente wirksam sind.

Aber wie können wir wissen, ob eine Behandlung wirksam ist? Was bedeutet es „den Verlauf der Huntington-Krankheit zu beeinflussen“?

Bei einigen Medikamenten ist es leicht zu sagen, dass sie funktionieren, weil sie eindeutig eine positive Wirkung auf die Symptome der Huntington-Krankheit haben, wie die Bewegungen, die mit der Krankheit verbunden sind.

Idealerweise würden wir gerne die Symptome überschreiten und Medikamente finden, die tatsächlich den Verfall von Gehirnzellen verhindern, verlangsamen oder stoppen, der die Huntington-Krankheit verursacht.

Das ist schwer bei der Huntington-Krankheit und bei anderen Erkrankungen des Gehirns, weil wir in das Gehirn nicht direkt hineinschauen können, um zu sehen, ob das Medikament wirkt. Ein **Biomarker** ist etwas, das wir messen **können**, das uns eine Ahnung davon gibt, was im Gehirn passiert.



Die Struktur von 8OHdG oder 8-Hydroxy-Deoxy-Guanosin. Es wird hergestellt wenn die DNA beschädigt ist und ist nach Vogelkot benannt.

Biomarker sind sehr wichtig, weil sie das Potenzial haben, den Fortschritt in Richtung effektiver Behandlungen zu beschleunigen. Wir wollen Messungen, die zuverlässig und einfach durchzuführen sind, und uns sagen, was in den Gehirnen von Patienten mit der Huntington-Krankheit passiert, ohne ihre Schädel zu öffnen.

Wenn wir gute Biomarker hätten, könnten wir sie benutzen, um zu bestimmen, ob ein neues Medikament in einer zukünftigen Huntington-Medikamentenstudie eine positive Wirkung hat.

## Oxidativer Stress bei der Huntington-Krankheit

Eines der Abfallprodukte, das alle Zellen des Körpers einschließlich des Gehirns erzeugen, ist eine Chemikalie namens **8OHdG**. Der chemische Name - 8-Hydroxy-Desoxy-Guanosin - ist ein Zungenbrecher, aber es ist eine ziemlich einfach zu verstehende Chemikalie.

Alle unsere Gene sind in einer chemischen Sprache geschrieben, die wir DNA nennen. DNA selbst besteht aus 4 „Buchstaben“, die die Wissenschaftler „Basen“ nennen. Eine dieser Basen heißt Guanosin, die wir als „G“ abkürzen, wenn wir über den genetischen Code sprechen.

Wenn Sie ein paar Fakten wollen, um Ihre Freunde zu beeindrucken, können Sie darauf hinweisen, dass „Guanosin“ seinen Namen vom Vogelkot – „Guano“ - erhielt. Die erste unglückliche Person, die Guanosin isolierte, hat dies mit Guano als Ausgangsmaterial getan.

Unsere Zellen unterliegen laufend allen Arten von Stress. Eine der wichtigsten Arten von Stress wird „oxidativer Stress“ genannt. Grundsätzlich brauchen wir Sauerstoff, um unseren Bedarf an Energie zu versorgen, aber es ist ein schädliches Molekül. Und **8OHdG** ist eine Chemikalie, die entsteht, wenn Sauerstoff die DNA schädigt.

Im Jahr 1997 leitete Dr. Flint Beal vom Weil Cornell Medical College ein Team, das ein erhöhtes Maß an 8OHdG in den Gehirnen von Menschen beobachtete, die an der Huntington-Krankheit gestorben waren. Dies und ein großer Teil der späteren Arbeit an Tieren führten zu der Idee, dass die Huntington-Krankheit mit erhöhtem oxidativen Stress verbunden ist.

## Frühere Arbeiten

Basierend auf diesen Ideen zum erhöhten oxidativen Stress bei der Huntington-Krankheit blickte eine Gruppe unter der Leitung von Dr. Diana Rosas und Steve Hersch am Massachusetts General Hospital, Boston, im Jahr 2006 auf das Niveau des 8OHdG im Blut von Huntington-Patienten, die an einer Medikamenten-Studie teilnahmen.

Was sie herausfanden war sehr interessant - sie fanden heraus, dass die Huntington-Patienten ein wesentlich höheres Niveau an 8OHdG hatten als die Kontrollgruppe in der Studie. In der Tat mehr als dreimal so viel 8OHdG - ein dramatischer Anstieg.

”

“Dies ist es, wie die Wissenschaft funktionieren soll! Sie ist kumulativ, auch wenn es negativ scheint. Jede Studie baut darauf auf, was wir zuvor wussten, und lässt uns ein klein wenig näher an wirksamen Medikamenten für die Huntington-Krankheit zurück.”

“

Das Medikament, das in der Studie untersucht wurde, hieß Kreatin, es wurde angenommen, es könnte den oxidativen Stress beruhigen. Und in der Tat schien die Dosierung dieser Patienten mit Kreatin ihr Niveau an 8OHdG zu reduzieren. Basierend auf den Ergebnissen dieser relativ kleinen und kurzen Studie wird Kreatin jetzt an 650 Huntington-Patienten über eine viel längere Dauer getestet. Diese neue Studie namens CREST-E misst auch das Niveau von 8OHdG im Blut.

## Was sagt uns 8OHdG also?

Neuere Arbeiten haben nahegelegt, dass 8OHdG nicht ganz so nützlich ist, wie wir es uns ursprünglich erhofften. Damit ein Biomarker nützlich ist, würden wir hoffen, dass Veränderungen in seinem Niveau zu sehen sind, bevor die Menschen an der Huntington-Krankheit sehr krank werden. Sonst werden wir nicht in der Lage sein, Biomarker zu verwenden, um die Studie durchzuführen, die jeder durchführen will - eine, die beweist, dass ein Medikament den Ausbruch der Huntington-Krankheit verhindert oder verzögert.

Im Jahr 2012 sahen wir die Arbeit an 8OHdG durch die Wissenschaftler der PREDICT-HD Studie. Diese Beobachtungsstudie untersucht Menschen, die die Huntington-Mutation aber noch keine Symptome der Krankheit haben. Dies ist die Art von Menschen, die wir eines Tages behandeln wollen, also ist die Suche nach Veränderungen in dieser Population ein wirklich wichtiger erster Schritt für die Entwicklung guter Medikamentenstudien.

Das Niveau von 8OHdG wurde im Blut der PREDICT-HD-Teilnehmer gemessen. In dieser Gruppe gab es nur sehr feine Veränderungen in der Höhe des 8OHdG. Die komplexe mathematische Analyse hat vorgeschlagen, dass es vielleicht einen Anstieg in der Höhe des 8OHdG bei den Menschen, die eine Huntington-Mutation tragen, geben könnte, aber die Veränderung war sehr fein.

Die PREDICT-HD-Forscher verwendeten verwirrender Weise zwei verschiedene Technologien, um tatsächlich 8OHdG zu messen und fanden widersprüchliche Ergebnisse. Die eine Technologie zeigte diese feine Erhöhung, und die andere zeigte überhaupt keinen Unterschied.

## Neue Arbeit, um den Wert von 8OHdG zu klären

Dies war verwirrend, und machte es schwer zu wissen, ob 8OHdG bei Huntington-Patienten als Biomarker gemessen werden sollte. In der Hoffnung dieses Problem zu klären, entwarfen Wissenschaftler der CHDI Foundation und der TRACK-HD Studie eine neue Studie, die sich speziell auf



8OHdG ist als Biomarker für die Huntington-Krankheit auf der Strecke geblieben, aber Studien wie TRACK-HD und PREDICT-HD produzierten bereits andere Biomarker, wie optimierte Gehirn-Scan-Methoden, um uns zu helfen, klinische Studien durchzuführen.

das Verständnis konzentriert, was mit 8OHdG im Blut der Patienten und Huntington-Mutationsträger passiert. Deren Arbeit wurde gerade in der Fachzeitschrift *Neurology* veröffentlicht.

Als erstes prüften diese Wissenschaftler sorgfältig, wie genau ihre Messtechniken waren. Dies ist wichtig, denn ohne genaue Messungen, kann man sich auf keine Ergebnisse verlassen.

Mit einem klaren Verständnis der Genauigkeit ihrer Werkzeuge, wandte sich das Team 320 Blutproben aus der TRACK-HD-Studie zu. Diese Studie hat über einen Zeitraum von drei Jahren sorgfältig die Menschen untersucht, die die Huntington-Mutation tragen.

Mit der Verwendung beider Messtechniken belegt diese sehr sorgfältige Studie eindeutig, dass es keinen Unterschied im 8OHdG-Spiegel im Blut von Menschen gibt, die die Huntington-Mutation tragen. Das Niveau war zu Beginn nicht hoch und änderte sich nicht, als die Krankheit fortschritt. Dies bedeutet, dass das Niveau des 8OHdG **kein** guter Biomarker für Huntington-Studien ist.

## **Also ist das eine schlechte Nachricht, nicht wahr?**

Dies kann schlecht klingen - anfangs dachten wir, 8OHdG könnte eine gute Blut-Messung für Huntington-Medikamentenstudien sein, und jetzt wissen wir, dass es das nicht ist. Aber wir denken tatsächlich, dass dies eigentlich ein sehr nützlicher Hinweis ist. Es ist schwer, Fortschritte in Richtung der Entwicklung neuer Biomarker zu machen, wenn wir noch an denjenigen arbeiten, die nicht funktionieren. Zu wissen, dass 8OHdG nicht sinnvoll ist, ermöglicht uns, unsere begrenzten Ressourcen auf vielversprechendere Biomarker zu konzentrieren.

Dies ist es, wie die Wissenschaft funktionieren soll! Wissenschaft ist kumulativ, auch wenn sie negativ scheint. Jede Studie baut darauf auf, was wir vorher wussten, und bringt uns ein kleines bisschen näher an die Entwicklung der Behandlungen und die Durchführung von Studien, die zu wirksamen Medikamenten für die Huntington-Krankheit führen.

Studien wie PREDICT-HD und TRACK-HD haben uns eine riesige Auswahl an potenziellen Biomarkern zum weiteren Nachgehen gegeben. Der Ausschluss von einem bedeutet nur, dass wir einen Schritt näher dran sind, den zu finden, der funktioniert.

---

*Dr. Wild, der dieses Stück bearbeitet hat, arbeitet mit Prof. Sarah Tabrizi, die ein Autor in dem berichteten wissenschaftlichen Artikel ist. Dr. Wild war in der wissenschaftlichen Arbeit nicht beteiligt und seine Bearbeitung änderte nichts am Gleichgewicht des Artikels. Der Autor dieses Artikels, Dr. Carroll, hat keinen Interessenskonflikt. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## **Glossar**

**Beobachtungsstudie** Eine Studie die Messungen an freiwilligen Menschen macht, aber keine experimentellen Medikamente oder Behandlungen gibt

**Biomarker** Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnsan - der den Fortschritt einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/127>