

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

Huntington-Therapie-Konferenz 2015: Tag 1



Tag 1 über Aktuelles von der jährlichen Huntington-Therapie-Konferenz in Palm Springs

Von Dr Ed Wild am 2. März 2015

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 25. Februar 2015

Der erste Sonderbericht von der jährlichen Huntington-Therapie-Konferenz in Palm Springs - dem größten Treffen der Huntington-Wissenschaftler, die sich auf die Entwicklung von Behandlungen konzentrieren, um die Huntington-Krankheit zu verhindern oder zu verlangsamen.

Montagabend: Einführungen

In einer einführenden Sitzung präsentiert die CHDI Foundation den aktuellen Stand ihrer Arbeit, um Therapien für die Huntington-Krankheit zu entwickeln, siehe <http://chdifoundation.org/>.

Den Auftakt macht Dr. Robert Pacifici, Chief Scientific Officer der CHDI Foundation. CHDI ist eine gemeinnützige Stiftung, die auf die schnelle Entwicklung von Behandlungen zum Verhindern oder Verlangsamen der Huntington-Krankheit zielt. Weil CHDI eine gemeinnützige Stiftung ist, muss sie auf keine Aktionäre reagieren, was ihr ermöglicht, sich auf eine einzelne Krankheit zu konzentrieren: die Huntington-Krankheit. CHDI geht Partnerschaften mit der akademischen Forschung, privaten Forschungseinrichtungen und Pharmaunternehmen ein, um die Huntington-Forschung auf so vielen Fronten wie möglich voranzubringen.

Pacifici skizziert die Wissenschafts-Strategie „von Anfang bis Ende“ für die Huntington-Therapie-Forschung der CHDI. (Der englische Ausdruck: „soup to nuts“, übersetzt: von der Suppe bis zu den Nüssen bedeutet „von Anfang bis Ende“. Wir wissen nicht, wer eine Mahlzeit mit Nüssen beendet, aber anscheinend ist es eine reale Sache). Ein wichtiger Teil der Arbeit von CHDI ist das Wiederholen der Arbeit, die von anderen Forschern durchgeführt wurde. Wenn sich die Ergebnisse unterscheiden, kann möglicherweise ein Umdenken erforderlich sein. Diese „Replikation“ ist ein wichtiger Teil, aber oftmals übersehener der Wissenschaft, weil es nicht sehr glamourös ist. Es ist großartig, dass CHDI es macht.



Der Chief Scientific Officer der CHDI Foundation umreißt den „von Anfang bis Ende“-Ansatz von CHDI zur Entwicklung von Behandlungen für die Huntington-Krankheit

Zum Programm von CHDI gehören die Huntingtin-Absenkung, die TrkB-Aktivierung, die KMO-Hemmung, die PDE-Hemmung sowie andere. Pacifici: „Die CHDI Foundation kann auf vieles stolz sein, aber viel wichtigere Arbeit ist zu erledigen, bevor wir die unerfüllten Bedürfnisse unserer Patienten erfüllt haben werden“.

Dr. Cheryl Fitzer-Attas, Vice President von CHDI, Clinical Research, stellt die patientenzentrierten Bemühungen der Stiftung vor. Coole neue Kooperationen der CHDI beinhalten tragbare Technologien und automatisierte Sprachanalyse, um das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu studieren. CHDI steckt viel Mühe in die Entwicklung der besten Werkzeuge, um die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit zu bewerten, um bei klinischen Studien eingesetzt zu werden.

PEARL-HD ist eine von der CHDI unterstützte Gehirn-Scan-Studie, die spezielle Gehirnschans verwendet, um dabei zu helfen, PDE-Hemmer zu testen. Vorausdenkend untersucht CHDI die „Krankheitslast“ bei der Huntington-Krankheit - sehr hilfreich, um Gesundheitssysteme dazu zu bringen, neue Medikamente zu bezahlen. Fazit: die Pflege von Huntington-Patienten ist sehr teuer, wenn also neue Medikamente die Dinge verbessern können, werden Versicherungsunternehmen und Anbieter von Gesundheitsleistungen Geld sparen.

Die größte klinische Huntington-Studie von CHDI ist Enroll-HD. Enroll-HD zielt darauf ab, die klinische Forschung zu ermöglichen, zu helfen, die Huntington-Krankheit zu verstehen und die klinische Versorgung zu verbessern.

Dienstagmorgen: Verbindungen

Hongwei Dong verwendet erstaunliche Mikroskop- und Computer-Techniken, um die Billionen von Verbindungen zwischen den Gehirnzellen zu kartieren. Seine wunderschöne Arbeit ist hier zu sehen: <http://www.mouseconnectome.org/gallery/>. Keine Gehirnzelle ist eine Insel, die Verbindungen zwischen den Gehirnzellen sind die kritischen Stellen, wo die Gehirnzellen ihre Berechnungen machen. Mit der Verwendung von normalen Mäusen hat Dong's Team Verbindungen zwischen zwei wichtigen Teilen des Gehirns abgebildet, dem Kortex und dem Striatum. Kortex und Striatum sind die Teile des Gehirns, die bei der Huntington-Krankheit am meisten betroffen sind, diese Art von Abbildungen könnte ein nützliches Werkzeug sein, um die Krankheit zu verstehen. Dong's Team arbeitet jetzt mit Huntington-Mäusen und vergleicht sie mit normalen Mäusen. Sie finden einen Zusammenbruch der Kommunikation zwischen diesen Regionen.

Myriam Heiman interessiert sich für das Studium der verschiedenen Arten von Zellen, aus denen das Striatum besteht, der anfällige Teil des Gehirns bei der Huntington-Krankheit. Nicht alle Zellen im Gehirn sterben bei der Huntington-Krankheit im gleichen Anteil - wenn wir herausfinden können warum, könnten wir in der Lage sein, von den geschützten Zellen ein paar Tricks zu lernen. Heiman's Labor hat eine coole neue Technik entwickelt, die sie SLIC nennen, um die Funktion einzelner Gene im Gehirn von lebenden Mäusen zu untersuchen. Ihre Technik

lässt Heiman's Team in jedem Experiment eine Million Zellen studieren, so können sie die Wirkung vieler Gene in jedem Experiment studieren. Als sie von einem Gen namens Gpx6 befreit wurden, starben die Huntington-Gehirnzellen.

Dies legt nahe, dass was auch immer Gpx6 macht, ist hilfreich für die Huntington-Zellen. Es ist nicht viel darüber bekannt, was Gpx6 normalerweise im Gehirn macht, also arbeitet Heiman's Team daran herauszufinden, welche Rolle dieses Gen hat. Diese Art von Arbeit ist ein wichtiger Weg, um neue Hinweise zu generieren - wenn wir Möglichkeiten finden, um die Gpx6-Aktivität zu erhöhen, könnten wir die Huntington-Gehirnzellen schützen. Angesichts dieses Erfolgs erweitert Heiman's Team ihre Studie, um nach einer viel größeren Anzahl von Genen zu schauen. Welche anderen Ziele gibt es da draußen?

” Wir müssen viel wichtigere Arbeit erledigen, bevor wir die unerfüllten Bedürfnisse unserer Patienten erfüllt haben werden.

“

Juan Botas, von Baylor, verwendet Fruchtfliegen, um die Huntington-Krankheit zu studieren! Warum Fliegen verwenden? Sie sind billig, wachsen schnell und ermöglichen es uns, schnell Studien vorzunehmen. Die Huntington-Wissenschaftler erzeugen so viele Daten, dass es schwer zu wissen ist, welche Veränderungen, die bei der Huntington-Krankheit geschehen, ein wichtiger Bestandteil der Krankheit sind. Einige Veränderungen, die im Verlauf der Krankheit auftreten, könnten in der Tat der Körper selbst sein, der versucht sich zu schützen, die wir nicht stoppen wollen. Angesichts der großen Menge an Daten, denen man nachgehen müsste, hat sich das Team den winzigen Fruchtfliegen zugewendet, um zu fragen, ob jede Veränderung gut, schlecht oder gleichgültig ist. Da Fliegen normalerweise die Huntington-Krankheit nicht bekommen, hat Botas' Team einen Stamm gentechnisch verändert - indem sie ihnen ein mutiertes Huntington-Gen geben. Fliegen, die ein mutiertes Huntington-Gen haben, haben eine Reihe von Veränderungen - sie haben sogar Bewegungsprobleme, werden sehr ungeschickt im Vergleich zu den normalen Fliegen.

Da viele Wissenschaftler an Fruchtfliegen arbeiten, ist eine große Anzahl von gentechnisch veränderten Genen für Studien verfügbar. Botas' Team ist in der Lage, Fliegen zu verwenden, die zusätzliche oder weniger Kopien von einer großen Anzahl von Genen haben, züchten sie zu ihren Huntington-Fliegen. Diese Hybrid-Fliegen ermöglichen es dem Team herauszufinden, welche Veränderungen Teil des Problems bei der Huntington-Krankheit sind, und welche Schutzreaktionen sein könnten. Jetzt arbeitet Botas daran, die Erkenntnisse seines Teams bei den Fliegen in menschlichen Gehirnzellen zu bestätigen, weil sich natürlich niemand für die Behandlung von Fliegen interessiert!

Jong-Min Lee vom Massachusetts General präsentiert seine Arbeit an genetischen Modifikatoren bei der Huntington-Krankheit. Genetische Modifikatoren sind natürliche genetische Variationen zwischen den Menschen, die das Fortschreiten der Huntington-Krankheit beschleunigen oder verlangsamen können. Das Studium der genetischen Variationen ermöglicht es uns, „Experimente von Mutter Natur beim Menschen“ zu verstehen. Technologie lässt uns das gesamte Genom studieren, um nach genetischen Modifikatoren bei der

Huntington-Krankheit zu schauen. Diese werden genomweite Assoziationsstudien (GWAS) bezeichnet. Wenn man viele DNA-Proben hat, ist es einfach, „Kandidaten“ für genetische Modifikatoren zu finden. Zu beweisen, welche Gene genau die Huntington-Krankheit beeinflussen, ist der trickreiche Teil.

Ein Problem ist, dass, weil die DNA über Generationen in großen Stücken weitergegeben wird, selbst die besten Technologien nur allgemeine Regionen hervorheben. Sobald eine GWAS-Studie eine DNA-Region hervorgehoben hat, die scheinbar mit dem Huntington-Fortschritt verbunden wird, ist der schwierige Teil zu beweisen, welches Gen wichtig ist. Mit 8.000 Proben, die von Huntington-Patienten gespendet wurden, wurden zwei Kandidaten für genetische Modifikatoren auf Chromosom 15 gefunden. (Ein Chromosom ist eines der 46 Kleckse der DNA, aus denen unser Genom besteht). Es gibt einen weiteren Kandidaten als genetischen Modifikator auf Chromosom 8 und einen weiteren auf Chromosom 3. Der Kandidat des genetischen Modifikators auf Chromosom 15 hat die Wirkung vergleichbar mit dem Verändern des Alters beim Ausbruch der Huntington-Krankheit von 6 Jahren.

Natürlich können wir die DNA der Menschen nicht verändern, aber vielleicht könnten wir Medikamente entwickeln, um den natürlichen Schutz der genetischen Variationen zu imitieren oder die schlechten zu blockieren. Ein Kandidat zeigt auf ein Problem mit der Maschinerie, die die Zellen verwenden, um beschädigte DNA zu reparieren. Lee und sein Team machen nun den harten Teil – sie blicken auf all die einzelnen Gene in den Kandidatenregionen, um die wichtigen herauszufinden. Dazu gehört viel chaotische Arbeit im Labor unter der Verwendung von Zellen und anderen Modellen der Huntington-Krankheit, um zu sehen, ob eine Veränderung der Gene die Krankheit beeinflusst.

Jim Rosinski, CHDI, ist ein Bioinformatiker. Er hilft der Stiftung die riesige Menge an Daten, die sie erzeugen, zu verstehen und zu verwenden. Es wurde einfach für Wissenschaftler, Experimente durchzuführen, die in massiven Datenmengen enden, die schwer sind für den durchschnittlichen Wissenschaftler zu verwenden. CHDI erzeugt eine enorme Menge an Messungen bei Tiermodellen der Huntington-Krankheit, und macht diese Daten für jeden verfügbar. Rosinski's Team hat auf eine Anzahl von Organen bei den Huntington-Mäusen geschaut, zusätzlich zu dem Gehirn und stellt eine Reihe von überraschenden Veränderungen fest. Gewebe wie die Leber und Fettgewebe zeigen eine Reihe von frühen Veränderungen, was darauf hindeutet, dass die Huntington-Krankheit überall Auswirkungen hat.

CHDI analysiert all diese Veränderungen mit einer Reihe von Computerexperten, um zu versuchen, eine Reihe von Modellierungsansätze zu erproben, um die Daten zu erklären. Die Ergebnisse einer dieser Bemühungen lassen die CHDI-Wissenschaftler beginnen, Vorhersagen zu machen, die sie jetzt im Labor testen. CHDI stellt alle erzeugten Daten auf einer Webseite zur Verfügung: <http://HDinHD.org>, wo jeder interessierte Wissenschaftler sie herunterladen kann.

Dienstagnachmittag: Energie

Die Sitzung heute Nachmittag konzentriert sich auf das Problem der „Energetik“ bei der Huntington-Krankheit; die Zellen von Huntington-Personen und Tieren scheinen ineffizient Energie herzustellen.

Michael Orth beschreibt die Arbeit einer Gruppe von Forschern, die an einem Projekt mit dem Titel „Multi-Tissue Molecular Signatures in HD“ arbeiten. Das Team hat Muskeln, Fett und Hautzellen aus einer großen Gruppe von Huntington-Mutationsträgern isoliert und versucht, ihren Energieverbrauch bis ins kleinste Detail abzubilden. Orth berichtet, dass es Veränderungen in den Mitochondrien gibt, den Kraftwerken der Zellen, in den Muskelzellen von Huntington-Patienten. Diese Veränderungen wurden insbesondere beobachtet, wenn die Zellen durch chemische Behandlung gestresst wurden, die die Mitochondrien „stressen“.



Dr. Cheryl Fitzer-Attas, CHDI Vice President, Clinical Research, stellt die patientenzentrierten Bemühungen der Stiftung vor

Als nächstes präsentiert Martin Brand vom Buck-Institut mehr über Energie und Mitochondrien bei der Huntington-Krankheit. Brand extrahiert Mitochondrien aus Huntington-Modellmäusen und untersucht, wie sie im Labor funktionieren. Nach dem sorgfältigen Studium der Mitochondrien, fand Brand keinen Unterschied in der Art und Weise wie sich die Mitochondrien bei den Huntington-Mäusen verhalten. Das ist etwas überraschend, da frühere Wissenschaftler Anomalien der mitochondrialen Funktion bei der Huntington-Krankheit gefunden hatten.

Als nächstes studierte Brand das Niveau der „reaktiven Sauerstoffspezies“ bei den Gehirnzellen der Huntington-Maus. Reaktive Sauerstoffspezies sind Chemikalien, die Zellen durch Reaktion mit ihnen beschädigen können. (Antioxidantien sind Chemikalien, die Zellen gegen diese reaktiven Sauerstoffspezies schützen.) Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies wurden nahegelegt, als eine Möglichkeit, wie die Huntington-Krankheit Schäden verursacht und Antioxidantien wurden als mögliche Therapie vorgeschlagen. Überraschenderweise schienen Zellen mit der Huntington-Mutation eine BESSERE Beständigkeit gegen die reaktive Sauerstoffspezies zu haben. Dies ist eine sehr unerwartete Erkenntnis - Sie können darauf wetten, viele Wissenschaftler zerbrechen sich darüber den Kopf.

Doug Rothman, Yale, nutzt MRT-Maschinen, um den Energieverbrauch im Gehirn von lebenden Mäusen und Menschen zu analysieren. Freiwillige in diesen Studien haben Injektionen von chemisch modifiziertem Zucker erhalten, der es den Wissenschaftler ermöglicht, das Verhalten dieses Zuckers im Gehirn zu verfolgen. Diese Technik lässt Wissenschaftler in Echtzeit beobachten, wie Zucker verarbeitet wird, so dass wir sehen können, wie die Huntington-Gehirne Energie herstellen und nutzen. Unsere Gehirne verwenden ständig eine enorme Menge an Zucker für Energie die ganze Zeit - ob wir aktiv mit einer Aufgabe beschäftigt sind oder nicht. Rothman's Team sieht große Veränderungen in der Rate des Zuckerverbrauchs in den Gehirnen von Huntington-Mäusen. Die Arten von Messungen, die Rothman's Team verwendet, kann leicht bei den menschlichen Huntington-Patienten eingesetzt werden.

Ryan Michalek, von Metabolon, spezialisiert sich auf die Messung der Konzentrationen der Tausenden von Chemikalien, aus denen die Zellen bestehen. Sie verwenden Huntington-Tiermodelle, um nach gemeinsamen Mustern von chemischen Veränderung zu suchen. Unter den Tausenden von Chemikalien und Reaktionen, die die Zellen arbeiten lassen, haben sie Dutzende entdeckt, die bei der Huntington-Krankheit verändert sind.

Die Vorträge dieses Nachmittags fügten eine riesige Menge an Informationen zu dem hinzu, was wir bereits darüber wussten, wie Huntington-Gewebe anders als normale Gewebe sind.

Larry Park, von CHDI, fasst die Vorträge und Kontroversen des Tages zusammen. Insbesondere gute Beweise unterstützen die Idee, dass oxidativer Stress Teil der Huntington-Krankheit ist. CHDI untersucht ein Protein namens Nrf2. Nrf2 ist Hauptregulator der Zelle für die Reaktion auf oxidative Schäden und hilft den Zellen bei ihrer Verteidigung als Reaktion auf die Schäden.

Dr. Wild und Dr. Carroll haben Forschungsunterstützung vom Organisator der Konferenz erhalten, der CHDI Foundation. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Artikelhistorie

2. März 2015

Erstmals veröffentlicht

🕒 2. März 2015

Kleinere Änderungen

Glossar

Mitochondrien Winzige Maschinen in unseren Zellen, die Nährstoffe in Energie umwandeln und so die Arbeit der Zellen ermöglichen

Therapie Behandlungen

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

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 20. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/189>