

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

## Ein neues Tool zum Messen von Erfolgen in klinischen Huntington-Studien



Besseres Werkzeug für HK-Studien! Ein neuer Weg zeigt, wie mutiertes Huntingtin außerhalb des Gehirns gemessen wird.

Von Megan Krench am 9. September 2015

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Pauline Kleger

Ursprünglich veröffentlicht am 3. September 2015

*Wenn Patienten an klinischen Studien teilnehmen, sollte man anhand einer gewissen Art von Aussage bestimmen können, ob die neue Behandlung gewirkt hat. Es ist wichtig, zwei Schlüsselpunkte zu wissen: Was ist zu messen und wie. Im Falle von der HK haben diese Hindernisse Wissenschaftler und Ärzte seit Jahren bekümmert. Die neueste Forschung hat einen neuen cleveren Ansatz, um beide Herausforderungen in einer neuen Weise zu überwinden. Diese Ergebnisse könnten ein wertvolles Instrument bieten, um neue HK-Therapeutika in klinischen Studien untersuchen.*

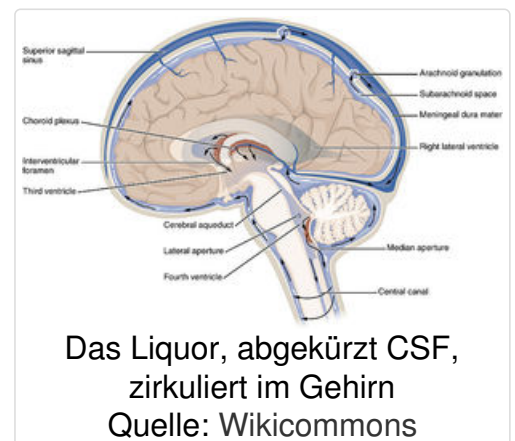
Was ist zu messen und wie: Es scheint einfach. Und manchmal ist es das auch. Um beispielsweise ein neues cholesterin-senkendes Medikament zu testen, nehmen Ärzte dem Patienten nach der Behandlung Blut ab, messen den Cholesterin-Wert und vergleichen ihn mit den Werten von vor der Behandlung. In diesem Fall, ist das „was“ (Cholesterin) klar und das „wie“ ist einfach, weil Cholesterin eine große, fettartige Substanz ist, die sich leicht aus dem Blut abtrennen lässt und gemessen werden kann.

Aber im Fall von klinischen HK-Studien, sind das „Was“ und das „Wie“ viel komplizierter.

### Das “Was”

Die HK wird durch eine genetische Mutation verursacht, welche den Aufbau des Huntingtin-Protein verändert und es toxisch macht. Dieses mutierte, fehlerhafte Huntingtin-Protein innerhalb der Neuronen verursacht die HK. Es stört viele wichtige neuronale Funktionen, einschließlich den Transport von zellulärer Ladung, die Genregulation und die Energieproduktion.

Das mutierte Huntingtin „lebt“ normalerweise innerhalb der Zellen, einschließlich der Gehirnzellen. Aber die Messung von mutiertem Huntingtin im Inneren des Gehirns erfordert eine Hirnbiopsie - das ist nicht ideal. Deswegen hat sich die Suche darauf fokussiert, weniger invasive Möglichkeiten zur Quantifizierung dieses schwierigen Proteins zu finden.



Ich erinnere mich gesagt zu haben, dass das Huntingtin in der Regel innerhalb von Gehirnzellen gefunden wird. Nun, das ist nicht immer der Fall. Manchmal ist ein mutiertes Huntingtin frei – möglicherweise ein Ergebnis von dem Neuronen-Sterben. Wenn eine Gehirnzelle stirbt, brechen die Membranen, sodass der Inhalt austritt. Das bedeutet die Menge von mutiertem Huntingtin, welches einmal in der Zelle enthalten war, ist jetzt frei. Das Gehirn reinigt schnell die von der sterbenden Zelle zurückgelassene Masse, aber bevor sie zusammenbricht, fließt ein Teil des Inhalts durch die Flüssigkeit, in der das Gehirn „badet“, das sogenannte Nervenwasser (Liquor).

Das Liquor zirkuliert im Gehirn und im Rückenmark. Ärzte können mit einer dünnen Nadel den Raum unterhalb des Rückenmarks punktieren und kleine Mengen Liquor entnehmen. Durch die Analyse der Flüssigkeit erhalten Ärzte einen kleinen Einblick davon, was im Gehirn passiert, ohne eine Hirnbiopsie machen zu müssen.

Eine neue Studie von Dr. Amber Southwell, Dr. Michael Hayden und Kollegen fragt: „Können wir mutierte Huntingtin-Werte im Liquor messen und sie nutzen, um eine Aussage über die Huntingtin-Werte im Gehirn machen zu können?“ Und die Antwort ist ja!

” Als die Zellen starben, konnte ein starker Anstieg der mutierten Huntingtin-Werte im Liquor festgestellt werden.

Die Forscher haben drei Beweisstücke für diese aufregende neue Entdeckung. Sie fingen an, mutierte Huntingtin-Proteine im Liquor von HK-Mutationsträgern zu messen. Sie entnahmen Proben von Mutationsträgern in verschiedenen Stadien der Erkrankung: fortgeschritten, Anfang-Mitte und von Mutationsträger, die noch keine Symptome aufwiesen. Die Forscher wollten sehen, ob die Werte von mutiertem Huntingtin im Liquor mit dem Progress der Krankheit ansteigen.

Wie vermutet, waren die Werte des mutierten Huntingtin im Liquor von Menschen in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit am höchsten und niedriger bei Menschen, die sich in einem frühen Krankheitsstadium befanden. Warum das so ist, ist nicht klar – es kann sein, dass mehr vom mutierten Huntingtin-Protein freigelassen wird, weil mehr Gehirnzellen im Laufe der HK sterben. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um festzustellen, ob dies der Fall ist.

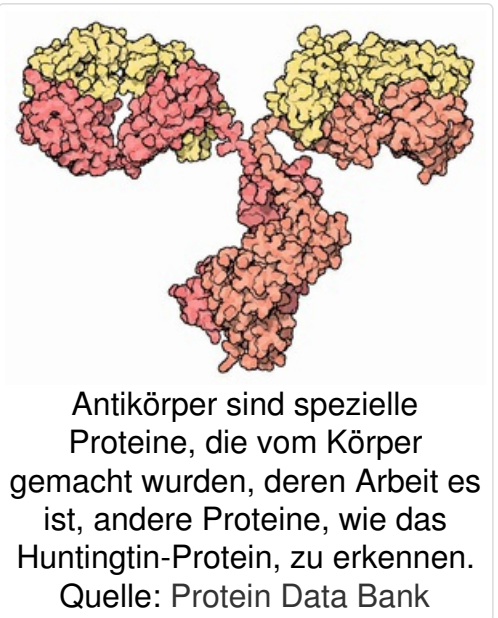
Obwohl der Zusammenhang vielversprechend war, wollten die Forscher einen Schritt weiter gehen, um zu bestätigen, dass die sterbenden Gehirnzellen wirklich die Quelle des mutierten Huntingtin im Liquor sind. Deswegen haben sie sich den Mäusen zugewandt.

Forscher vergifteten einen kleinen Bereich der Gehirnzellen. Als diese Zellen anfangen zu sterben, beobachteten sie einen starken Anstieg der Werte des mutierten Huntingtin im Liquor. Dies könnte wegen der sterbenden Zellen sein, die ihren Inhalt in das Gehirn freisetzen, einiges von diesem Inhalt, einschließlich mutiertes Huntingtin, wandert dann in das Liquor.

## **Huntingtin Stummschaltungs-Werkzeuge**

Eine der nützlichsten Anwendungen zur Messung von mutierten Huntingtin im Liquor wäre das

Testen neuer HK-Therapeutika. Ein vielversprechender Weg der Forschung ist es, die Werte des mutierten Huntingtin-Protein direkt zu reduzieren. Ein neuer Therapieansatz in der HK-Forschung ist zum Beispiel das so genannte Gene-Silencing also die Gen-Stummschaltung, welche darauf abzielt, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder anzuhalten, indem man das mutierte Huntingtin reduziert. (Klicken Sie hier für einen HDBuzz Artikel über Gene-Stummschaltung: <http://de.hdbuzz.net/023>).



Als Wirksamkeitsnachweis behandelten die Forscher HK-Mausmodelle mit Gene-Stummschaltungs-Medikamenten, die dafür bekannt sind, den mutierten Huntingtin-Spiegel im Gehirn zu reduzieren. Als sie Proben von den Tieren nahmen, fanden sie heraus, dass die Werte von mutiertem Huntingtin im Liquor ebenfalls reduziert waren! Dies legt nahe, dass das Messen von mutiertem Huntingtin im Liquor ein guter Indikator dafür sein kann, dass Gene-Silencing-Wirkstoffe in klinische HK-Studien wirken.

## Das “Wie”

Die Idee das mutierte Huntingtin im Liquor zu messen besteht schon seit einer Weile, aber es stellt eine große technische Herausforderung dar. Wie in diesem HDBuzz-Artikel (<http://de.hdbuzz.net/197>) erläutert, ist mutiertes Huntingtin nur eines von vielen Proteinen im Liquor. Die Isolierung und Messung gestaltet sich wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen.

Die andere wichtige Entdeckung dieser Veröffentlichung ist eine neue, ultra-sensitive Methode zur Messung von mutiertem Huntingtin im Liquor. Diese Technik verwendet ein Proteinenpaar, sogenannte Antikörper, das Huntingtin erkennt und sich spezifisch daran und nicht an die anderen Proteine im Liquor heftet. Tatsächlich sind die Antikörper so spezifisch, dass sie nur das toxische, mutierte Huntingtin erkennen, und nicht das normale, gesunden Huntingtin, welches ebenfalls bei HK-Patienten erzeugt wird. Entscheidend ist, dass der Antikörper das mutierte Huntingtin, welches durch das Liquor schwimmt, alleine oder auch gebunden an andere Proteine in sogenannten Multiproteinklumpen, identifizieren kann.

” Forscher, die Gene-Stummschaltungs-Studien am Menschen planen, haben ein leistungsfähiges neues Werkzeug, um feststellen zu können, wie gut diese Medikamente wirken.

“

Der eine Antikörper des Proteinpaares ist auf einer extrem kleinen Kugel angebracht und der andere ist an einer leuchtenden Markierung befestigt. Die Antikörper greifen das mutierte Huntingtin. Dann werden die Kügelchen gesammelt, an welchen das mutierte Huntingtin klebt. Schließlich werden die Kügelchen und das mutierte Huntingtin durch eine spezielle Maschine geleitet, die das Licht erkennt, das von der Markierung abgesondert wird, sodass die Menge des

mutierten Huntingtin quantifiziert werden kann. (Mehr leuchten = mehr Antikörper = mehr mutiertes Huntingtin.) Diese Kombination von hochspezifischen Antikörpern und einer sorgfältigen Messung des Leuchtens gab Klinikern und Forschern ein weiteres zuverlässiges Werkzeug, um mutiertes Huntingtin im Liquor messen zu können.

Diese neue Technik ergänzt eine andere kürzlich veröffentlichte Arbeit mit ähnlichen Methoden, die zu vergleichbaren Ergebnissen kam (<http://de.hdbuzz.net/197>). Aufregend ist, dass diese neue Studie den ersten Beweis dafür liefert, dass das im Liquor gemessene mutierte Huntingtin-Protein im Gehirn entsteht, höchstwahrscheinlich durch sterbende Zellen verursacht. Am Wichtigsten ist, dass eine medikamentöse Behandlung am Gehirn, die den mHTT Spiegel (mutiertes Huntingtin) senkt, zu schnellen Veränderungen im CSF-Spiegel führt.

Dies bedeutet, dass egal welche dieser neuen Techniken verwendet werden, um HTT (Huntingtin) zu messen, die Forscher, die klinische Genstummenschaltungs-Studien planen, ein starkes neues Werkzeug erhalten, um damit die Wirkung dieser Medikamente überprüfen zu können. Wir sind ziemlich begeistert von diesen Studien, von denen die erste gerade jetzt anläuft. Diese Technik ist eine neue leistungsfähige Ergänzung, um eben jene Medikamente bei HK-Patienten zu testen.

---

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

---

## **Glossar**

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 9. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/201>