

## Huntington's Disease Therapeutics Conference 2016 - Tag 1

Proteine und DNA - Jeff und Ed berichten vom 1. Tag der 2016 #huntingtonsdisease therapeutics conference



Von Dr Ed Wild | 17. Mai 2016 | Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

Übersetzt von Christian Schnell | Ursprünglich veröffentlicht am 24. Februar 2016

## Es ist Februar, das heißt, dass die führenden Wissenschaftler aus aller Welt in Palm Springs für die jährliche Huntington-Krankheit Therapie-Konferenz zusammenkommen.

### Montagvormittag: Updates von der CHDI-Stiftung

Bevor die Konferenz offiziell beginnt, geben Mitarbeiter der CHDI-Stiftung ein Update über die spannende Wissenschaft, die hier stattfindet.



*Die jährliche Therapeutics-Konferenz ist die größte Versammlung von Wissenschaftlern, die versuchen, neue Behandlungen für die Huntington-Krankheit zu entwickeln.*

**Tom Vogt**, Vizepräsident für Entdeckung und Systembiologie bei der CHDI-Stiftung, informierte das Publikum über die neuesten Ansätze der CHDI-Stiftung, um die Huntington-Krankheit (HK) besser zu verstehen. Vogt erinnerte die Zuhörer an eine große Studie, die in diesem Jahr veröffentlicht wurde und die Gene, die das Alter beim Auftreten der ersten Symptome bestimmen, aufdeckte. Diese Gene könnten uns helfen besser zu verstehen, wie die HK auftritt, aber sie könnten auch wichtige "Ziele" für Medikamenten-Entwickler sein. Um diesen Durchbruch zu erlangen benötigte das Forschungsteam DNA-Proben von Tausenden von freiwilligen Huntington-Patienten.

In einer anderen großen Studie, die an Mäusen durchgeführt wurde, wurden große Mengen an

Daten gewonnen, die uns Einblicke darin ermöglichen, wie die Huntington-Mutation in verschiedenen Geweben wirkt. Richtigerweise wurde dieser riesige Datensatz online für jeden Wissenschaftler auf der ganzen Welt verfügbar gemacht, der selbst einen Blick auf die Daten werfen möchte. Jeder interessierte Wissenschaftler kann die Daten der Maus- und Mensch-Studien hier finden: <https://www.hdinhd.org/>

**Celia Dominguez**, Vizepräsidentin für Chemie bei der CHDI-Stiftung informierte das Publikum über die Fortschritte bei der Medikamentenentwicklung bei der Stiftung. Das Untersuchen von Huntington-Patienten und Tiermodellen ist zwar wichtig, am Ende braucht man aber Chemiker um die Medikamente zu entwickeln, die Menschen verabreicht werden können. Dominguez und ihr Team entwickeln nicht nur experimentelle Medikamente, sondern auch andere neuartige Chemikalien, die die Handlungsmöglichkeiten von Ärzten und Wissenschaftlern verbessern.

Dominguez' Team schaut sich chemische Substanzen an, die die Menge von mutiertem Huntingtin-Protein reduzieren können, welches für die HK verantwortlich ist. Dominguez informierte das Publikum über die Anstrengungen der CHDI-Stiftung, Medikamente zu entwickeln, die den Zellen helfen mit den DNA-Schädigungen klar zu kommen, die bei der HK vermehrt auftreten. Daten aus Huntington-Mausmodellen zeigen, dass das Eingreifen in die Zellprozesse mithilfe derer die Zellen DNA-Schädigungen verarbeiten, die durch die HK verursachten Symptome verbessert. Mäuse sind aber keine Menschen, daher entwickeln Wissenschaftler neue, Medikamenten ähnliche Chemikalien in der Hoffnung, diese Effekte auch in Menschen zu erzeugen.

Am Ende zeigte Dominguez noch auf, dass Chemiker momentan an Substanzen arbeiten, um Wissenschaftlern einen Blick ins Gehirn von Huntington-Patienten zu ermöglichen. Eine chemische Markierung würde Wissenschaftlern erlauben, die Menge von schädigendem Huntington-Protein in lebenden Patienten zu messen! Dominguez' Team nutzt tierische und menschliche Gewebestudien um zu testen, ob die Substanz auch das tut, was sie tun soll. Diese frühen Studien schauen sehr vielversprechend aus und schreiten nun rapide in Richtung früher klinischer Studien in Menschen mit der Huntington-Mutation voran.

Falls dies in Menschen ebenfalls funktioniert, hätten Genstummschaltungs-Versuche ein mächtiges Werkzeug zum Beweis ihrer Effektivität zur Verfügung.

**Professor Cristina Sampaio** gibt ein umfassendes Update über die klinischen Programme der CHDI-Stiftung. Dazu gehört auch Enroll-HD, das eine Plattform für klinische Studien bildet. Die CHDI-Stiftung ist darauf erpicht, dass die Studien mit genügend Teilnehmern durchgeführt werden, damit die Fragen, die in den Studien gestellt werden, auch wirklich beantwortet werden können. Die Stiftung möchte die Daten auch der gesamten Gemeinschaft zur Verfügung stellen.

## **Dienstagvormittag: Das Huntington-Protein**

Die HD Therapeutics Conference 2016 startete mit einem Block in dem sich auf Huntingtin konzentriert wurde. Dies ist das Protein, das aus dem Huntington-Gen hergestellt wird. **Professor Elena Cattaneo** erinnerte das Publikum daran, dass das Huntington-Gen schon sehr alt ist und vor

über 800 Millionen Jahren zum ersten Mal erschien. Auch wenn nur Menschen die Huntington-Krankheit bekommen können, finden wir das Huntington-Gen auch in Seesternen und Schleimpilzen. Es ist sehr schwierig, das Gen genauer zu untersuchen und zwar auch deswegen, weil es etwa 10 mal größer als ein durchschnittliches menschliches Gen ist.

Zellen nutzen Gene als Rezept um 'Proteine' für die zellulären Aufgaben zu bauen. Wir Menschen haben also ein Huntington-Gen und ein Huntington-Protein (Huntingtin). Es ist wahrscheinlich, dass der Schaden an Gehirnzellen im Verlauf der Huntington-Krankheit ein Resultat von schädigenden Effekten des Proteins ist und nicht des Gens selbst.

„Schäden an der DNA müssen repariert werden, aber es scheint, dass dieser normale Prozess durch die erhöhten CAGs im Huntington-Gen gestört ist.“

Dieser Vormittags-Teil beschäftigte sich mit dem besseren Verständnis dieses alten, großen und wichtigen Proteins. Ein besseres Verständnis dieses Proteins, das die Huntington-Krankheit verursacht, könnte uns helfen, in der Zukunft bessere Therapien für die Krankheit zu gestalten.

**Ralf Langen**, USC, nutzt eine Reihe von fortgeschrittenen Bildgebungsverfahren, um Bilder vom Huntington-Protein zu erstellen. Sein Team arbeitet mit gereinigten Teilen des Proteins und kann mit ausgeklügelten Werkzeugen Aussagen über das Aussehen des Proteins machen. Proteine können ihre Funktion Zellen aufgrund ihrer jeweiligen Form ausführen. Daher sind Arbeiten wie die von Langen wichtig um zu verstehen, was das Huntington-Protein macht. Und Langen versucht - was vermutlich sogar noch wichtiger ist - zu verstehen, wie sich die Huntington-Mutation auf die Struktur des Proteins auswirkt. Es ist bekannt, dass das Huntington-Protein sich in den Zellen verklumpt, wenn es mutiert ist. Einige Wissenschaftler glauben, dass diese Klumpen die Probleme für die Hirnzellen verursachen und nicht die einzelnen mutierten Huntington-Proteine. Ein weiterer Ansatz in Langens Labor ist zu verstehen, wie sich die Struktur eines einzelnen Huntington-Proteins ändert, wenn es verklumpt.

**Hilal Lashuel** ist ein weiterer Wissenschaftler der daran arbeitet, die Form des Huntington-Proteins zu verstehen. Er ist besonders daran interessiert, wie die Form des Huntington-Proteins durch "post-translationale Modifikationen" verändert wird. Nachdem eine Zelle Proteine hergestellt hat, werden sie noch mit chemischen Markierungen versehen, die die Form des Proteins verändern können. Da die Form die Funktion eines Proteins festlegt, können diese kleinen Anhängsel also die Funktion eines Proteins verändern. Warum sind chemische Markierungen am Huntington-Protein wichtig für uns? Wir wissen aus Studien an Mäusen, dass einige Markierungen das Huntington-Protein weniger giftig machen. Lashuels Team hat chemische Techniken entwickelt, um große Mengen des Huntington-Proteins mit jeder gewünschten chemischen Markierung zu synthetisieren. Diese ermöglicht den Forschern, den Einfluss verschiedener Kombinationen von Markierungen auf die Form und Funktion des Huntington-Proteins zu untersuchen.

Der langjährige Huntington-Forscher **Scot Zeitlin** versucht ebenfalls den Teil des Huntington-Proteins zu verstehen, der bei der Huntington-Krankheit mutiert ist. Statt Laborgefäßen und Chemie nutzt Zeitlin allerdings Mäuse, bei denen kleine Teile des Huntington-Gens gelöscht

wurden. Der einfachste Weg um zu untersuchen, was ein Stück DNA macht, ist, es kaputt zu machen und zu sehen, was passiert. Überraschenderweise hat Zeitlin herausgefunden, dass er große Teile des Huntington-Gens löschen kann, ohne dass ein großer Effekt in den Mäusen zu finden ist. Zeitlin versucht nun zu verstehen, ob das Löschen wichtiger Teile des Huntington-Gens die Huntington-Symptome in Mäusen verschlimmert.

**Fred Saudou** vom INSERM spricht anschließend über seine Arbeit über die eigentliche Funktion des Huntington-Proteins, die immer noch etwas mysteriös ist. Die vorherrschende Theorie ist, dass die Mutation dazu führt, dass das Protein zusätzliche Funktionen erhält, die giftig für Neurone sind. Saudou: Huntingtin ist ein großes Protein mit Sprungfeder-artigen Regionen, die aussehen, als wären mehrere Slinky's in einander verworren. Eine wohl-bekannte Funktion von Huntingtin ist seine Hilfe beim Transport von Chemikalien innerhalb der Zelle. Huntingtin hilft eine nützliche Substanz namens BDNF von der Oberfläche in die tieferen Hirnregionen zu transportieren. BDNF ist für die Gesundheit von Zellen im Striatum wichtig und genau die Verteilung von BDNF ist bei Huntington gestört, so dass die Zellen im Striatum sterben. Saudou: Das Versagen beim BDNF-Transport könnte dadurch entstehen, dass das mutierte Protein keine Energie für die molekularen Motoren in den Zellen bereitstellen kann. Saudou nutzte Enzyme aus Viren, die Proteine schneiden können, um zu sehen, was passiert, wenn das Huntingtin-Protein an verschiedenen Stellen zerschnitten wird. Überraschenderweise fand Saudou heraus, dass nicht ein, sondern zwei Schnitte nötig sind, um das Huntingtin-Protein giftig für Zellen zu machen.

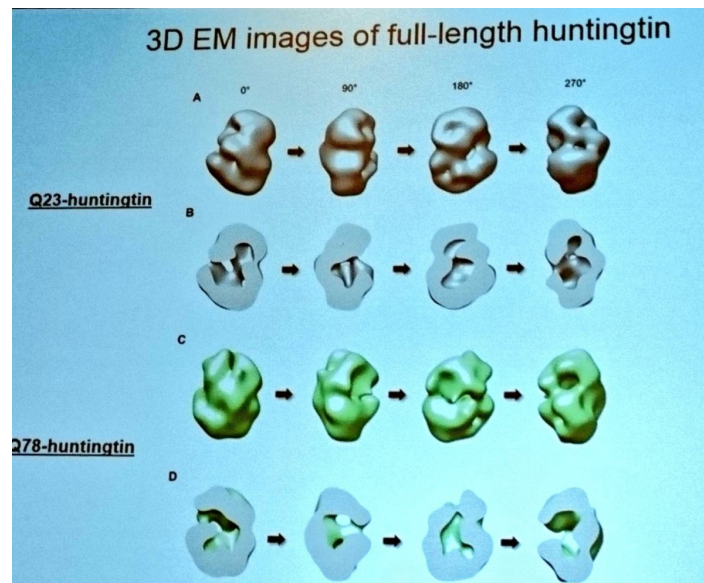
Dies ist interessant, denn bisher dachte man, dass bereits ein einzelner Schnitt an der richtigen Position durch die zellulären Enzymscheren ausreichend ist. Saudou fand nun heraus, dass das Schwanzende des Proteins, der 'C-Terminus', wichtiger ist als man bisher dachte. Es scheint, dass bestimmte Teile des C-Terminus selbst giftig sind, auch wenn das Protein nicht in seiner mutierten Form vorliegt. Aber nicht-mutiertes Protein ist nicht giftig, es muss also eine Interaktion zwischen dem C-Terminus und dem durch die Mutation veränderten Bereich des Gens stattfinden. Saudou fand, dass der C-Terminus mit einem anderen Protein namens Dynamin-1 interagiert, welches für Transportvorgänge wichtig ist. Saudous Arbeiten um das ganze Protein und seine Einzelteile zu untersuchen wird fortgesetzt.

Als nächstes hörten wir von **Ihn Sik Seong** vom Massachusetts General Hospital. Seong entwickelte Techniken, um das komplette Huntingtin-Protein zu isolieren, so dass er seine Struktur untersuchen konnte. Mithilfe eines super mächtigen Elektronenmikroskop entwickelte er ein Modell des Huntingtin-Proteins. Da er normales und mutiertes Huntingtin isolieren kann, kann Seong sehen, wie sich die Form des Proteins durch die Mutation verändert. Seongs Modellierungen legen nahe, dass das Huntingtin-Protein sich auf sich selbst faltet und eine hohle Form wie ein Tennisball ausbildet. Außerdem untersucht Seong auch, wie die chemischen post-translationalen Modifikationen das Huntingtin-Protein modifizieren, was die Verbindung zu den vorherigen Blöcken dieser Session bildet.

Insgesamt war dies eine großartige Session. All diese grundlagenwissenschaftlichen Forschungen darüber, wie die Huntington-Mutation die Protein-Struktur beeinflusst, legt die Basis für eine neue Welle von Entdeckungen!

# Dienstagnachmittag: DNA und RNA

Dieser Nachmittag beschäftigt sich weiterhin mit Grundlagenforschung, aber nicht mehr in Bezug auf Proteine, sondern auf die DNA fokussiert. Lesen Sie weiter!



*Ihn Sik Seong zeigte diese faszinierenden Bilder des groben Aussehens eines normalen und eines mutierten Huntingtin-Proteins, das Ursache der Huntington-Krankheit ist.*

**Steve Horvath**, UCLA, interessiert sich für die chemischen Änderungen der DNA, die im Verlauf des Alterns auftreten. Eine dieser Veränderungen ist so genau reproduzierbar, dass sie wie eine Uhr benutzt werden kann, um das Alter einer Zelle vorherzusagen. Mithilfe dieser genetischen Uhr fand Horvath heraus, dass verschiedene Teile des Körpers unterschiedlich schnell "altern". Wie sieht das nun bei Gehirnproben von Menschen mit Gehirnkrankheiten, wie der Huntington-Krankheit, aus? Altern Gehirne von Huntington-Patienten schneller als die von gesunden Menschen? Ja, das tun sie. Horvath fand heraus, dass Gehirne von Huntington-Patienten, die mit dieser genetischen Uhr untersucht wurden, älter aussehen, als sie sollten.

**Karine Merienne** untersucht einen Prozess namens "Transkription" im Zusammenhang mit der Huntington-Krankheit, durch den Zellen entscheiden welche Gene sie herstellen müssen. Jede Zelle eines Körpers hat eine Kopie jedes einzelnen der ca. 25000 Gene die wir alle von unseren Eltern erben. Hirnzellen brauchen Hirngene und Hautzellen brauchen Hautgene. Das Muster der Genaktivierung ist in Gehirnen von Huntington-Patienten verändert und Merienne nutzt Huntington-Mausmodelle um zu verstehen, warum dies so ist. Merienne hat herausgefunden, dass ein spezifischer Prozess in den Huntington-Gehirnen schief läuft, was bei der Erklärung einiger Veränderungen in der Transkription helfen könnte. Ein experimentelles Medikament, das diesen speziellen Transkriptionsprozess verbessert, scheint die Gedächtnisleistung in Huntington-Mausmodellen zu verbessern.

**Vanessa Wheeler** untersucht wie die Mutation, die Huntington verursacht, sich in verschiedenen Geweben im Alter verändert. Jede Person mit der Huntington-Krankheit hat eine spezifische Änderung in ihrer DNA geerbt, eine Erweiterung der DNA-Sequenz "C-A-G" in ihrem Huntingtin-

Gen. In Huntington-Patienten ist diese CAG-Erweiterung immer länger als normal und wird mindestens 36 mal wiederholt. Ganz allgemein gesagt wird eine höhere Anzahl an Wiederholungen mit einem früheren Beginn der Huntington-Symptome in Verbindung gebracht, auch wenn es immer noch Unterschiede zwischen verschiedenen Patienten gibt. Wheelers Labor interessiert sich für ein besonderes Phänomen: In einigen Geweben scheint sich die Anzahl der Wiederholungen während des Alterns zu erhöhen. Das Striatum, der Teil des Gehirns, der bei der Huntington-Krankheit am meisten betroffen ist, ist eines der Gewebe, in denen diese CAG-Erweiterung am meisten auftritt.

Wheeler möchte verstehen, warum die CAG-Erweiterungen in einigen Geweben dazu tendieren, länger zu werden. Wheelers Team hat herausgefunden, dass ein Prozess namens DNA-Reparatur diese Erweiterung verursachen kann. Ein Schaden an der DNA muss repariert werden, aber es scheint so, dass dieser normale Prozess angesichts des bereits verlängerten Huntington-Gens gewaltig schief läuft. Eine kürzlich durchgeführte Studie an Huntington-Patienten suggeriert, dass eine unterschiedliche Reaktion auf DNA-Schäden in verschiedenen Patienten die Variationen im Alter erklären, in dem die ersten Huntington-Symptome auftreten. Wheeler führt tiefere Experimente in einem selbst entwickelten Mausmodell durch, um besser zu verstehen wie diese "CAG-Erweiterung" geschieht.

Als nächstes spricht **Laura Ranum** von der Universität Florida über eine neue und kontroverse Idee. Denken Sie sich dazu das Wort CART. Wenn Sie gebeten werden, die ersten 3 Buchstaben von Beginn an zu lesen, lesen sie CAR. Wenn man aber beim zweiten Buchstaben beginnt, liest man ART. Etwas Ähnliches kann passieren, wenn Zellen ihre DNA ablesen. Meistens startet das Ablesen am Beginn, aber manchmal passiert ein Fehler und die DNA-Sequenz wird nicht in ihrem korrektem Raster abgelesen, so dass RNA-Nachrichten oder sogar Proteine falsch übersetzt werden. Manchmal wird die DNA sogar rückwärts gelesen, so dass merkwürdige, 'versteckte' RNA-Nachrichten oder Proteine produziert werden. Ranum entdeckte diesen merkwürdigen DNA-Lesemechanismus und nannte ihn *RAN-Transkription* (zufälligerweise klingt das wie der Anfang ihres Namens!).

In Huntington wissen wir, dass das normale Ablesen der DNA das mutierte Huntingtin-Protein herstellt und wir wissen, dass dieses Neurone schädigt. Die Frage ist, ob das mutierte Huntingtin das einzige giftige Produkt des verlängerten Huntington-Gens ist oder ob die RAN-Transkription ebenfalls zu giftiger RNA oder anderen schädlichen Proteinen führt. Ranums Team schaute sich Hirnproben von verstorbenen Huntington-Patienten an und fand einige dieser merkwürdigen Proteine in einigen Hirnregionen. Dass diese Proteine im Gehirn gefunden wurden ist zwar ein Anfang, bedeutet aber noch nicht, dass sie auch schädlich sind. In im Labor gezüchteten Zellen konnte Ranum zeigen, dass die Proteine Schaden anrichten können, aber es ist noch nicht klar, ob diese auch für ganze Gehirne gilt.

**Ray Truant** (McMaster Universität) interessiert sich dafür, was das Huntington-Protein normalerweise tut und wie die Huntington-Mutation dieses ändert. Wie viele andere Sprecher des Vormittags-Blocks, interessiert sich Truant speziell für die kleinen chemischen Markierungen des

Huntingtin-Proteins. Truant nutzt Roboter-Mikroskope und ausgefeilte Software um die Effekte von Medikamenten auf Huntington-Zellen automatisch zu analysieren. Mit diesen Techniken folgt das Truants Labor dem Huntington-Protein durch die Zelle wenn sie verschiedenen Arten von ausgesetzt werden. Truant hat dabei entdeckt, dass eine Chemikalie namens **Kinetin** dabei hilft, mutierte Huntington-Zellen gesund zu erhalten.

Wenn Huntington-Mäuse mit Kinetin behandelt werden, verbessern sich einige ihrer Huntington-ähnlichen Symptome, was die Idee unterstützt, dass dieses Molekül hilfreich sein könnte. Truants Labor führte ebenfalls umfassende Experimente durch, die zeigen, dass das Huntington-Protein in DNA-Schädigungen involviert sein könnte. Seine Hypothese ist, dass Kinetin dem mutierten Huntington-Protein hilft, seinen Aufgabe bei der DNA-Reparatur besser zu erfüllen. Truant verband einige der bereits diskutierten Vorträge, was darauf hindeutet, dass das Huntington-Protein eine Rolle bei der DNA-Reparatur spielen könnte. Truant schlägt vor, Kinetin als mögliche Therapiemöglichkeit gegen Huntington weiter zu untersuchen.

---

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

---

## GLOSSAR

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

**Transkription** Der erste Schritt der Herstellung eines Proteins aus dem Rezept, das in einem Gen gespeichert ist. Transkription bedeutet eine Arbeitkopie des Gens von RNA herzustellen, einem chemischen Botenstoff ähnlich der DNA.

**Therapie** Behandlungen

**BDNF** brain-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der in der Lage sein könnte, die Neuronen bei der Huntington-Krankheit zu schützen

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

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

---

© HDBuzz 2011-2019. 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 27. Januar 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/212>

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.