

## Huntington's Disease Therapeutics Conference 2016 - Tag 2

Strategien zur Beseitigung des mutierten Huntingtin & Updates der klinischen Studien: Tag 2 der HK-Therapie-Konferenz



Von Dr Jeff Carroll

5. Januar 2017

Bearbeitet von Professor Ed Wild

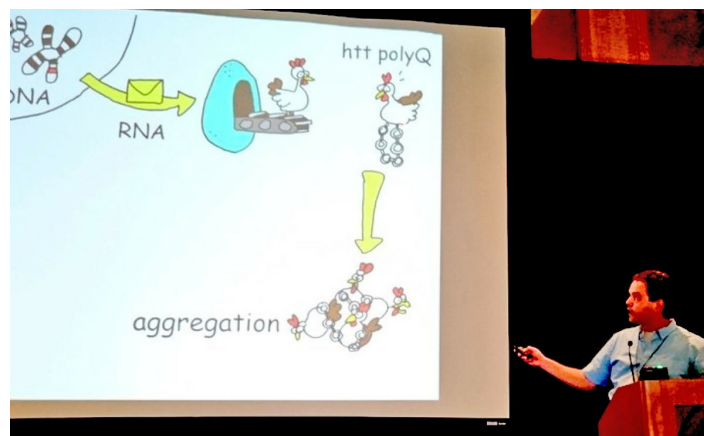
Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 25. Februar 2016

**N**ach einem spannenden Tag voller Wissenschaft gestern, zeigte Tag 2 aktuelle Strategien, um die Zellen von dem schädlichen mutierten Huntingtin-Protein zu befreien sowie spannende Berichte über aktuelle und geplante klinische Studien.

### Mittwoch Vormittag - Strategien zur Huntingtin Absenkung

Huntingtin Absenkung oder „Gen-Stummschaltung“ (englisch: Gen Silencing) könnte die aufregendste potenzielle Strategie zur Huntington-Behandlung sein. Da jeder Fall der Huntington-Krankheit auf das Erben eines mutierten Huntingtin-Gens zurückzuführen ist, ist die Beseitigung der Auswirkungen dieses Gens eine sehr attraktive Idee! Wir haben bei HDBuzz schon viel über Gen-Stummschaltung gesprochen – holen Sie es hier nach, wenn das Thema für Sie neu ist.



*Eric Reitz benutzte selbstgemalte Hühnerkarikaturen, um seine Arbeit der zellulären Müllabfuhr bei der Huntington-Krankheit zu erklären*

**Ignacio Munoz-Sanjuan** gibt ein Update über die Bemühungen der CHDI-Stiftung, „Biomarker“ zu entwickeln, um die Stummschaltungsstudien zu verbessern. Ein „Biomarker“ ist eine Art von Labor-Test, der gemacht werden kann, in diesem Fall, um zu sehen, ob das Studienmedikament das macht, was man von ihm will. Bei den Huntington-Gen-Stummschaltungs-Studien ist das Ziel, das Niveau des Proteins aus dem Huntington-Gen zu reduzieren.

Im Labor können wir sehr leicht messen, wie viel mutiertes Huntingtin-Protein hergestellt wird, um zu sehen, ob die Stummschaltungs-Medikamente funktionieren. Aber sobald wir damit anfangen, menschliche Huntington-Patienten zu behandeln, haben wir keinen leichten Zugang mehr zu dem wichtigsten Gewebe, das wir behandeln müssen, das Gehirn. Die Techniken, die Munoz-Sanjuan beschreibt, beinhalten bildgebende Verfahren, die es Forschern ermöglichen, die Hirngesundheit nicht-invasiv zu überprüfen. Bei Mäusen, die mit Huntington-Gen-Stummschaltungs-Medikamenten behandelt wurden, zeigen einige dieser bildgebenden Verfahren Verbesserungen, die Operation am Gehirn ist nicht erforderlich!

Diese Labor-Ergebnisse werden nun bei Huntington-Patienten untersucht - hoffentlich befähigen sie die zukünftigen Stummschaltungs-Studien. Über die Bildgebung hinaus können wir versuchen, das Niveau des Huntingtin-Proteins direkter im Gehirn zu untersuchen. Kürzlich haben mehrere Gruppen Methoden entwickelt, um Huntingtin in der Hirnflüssigkeit zu messen. Diese Werkzeuge werden bereits in die laufenden Gen-Stummschaltungs-Studien integriert!

**Pavlina Konstantinova** ist Direktor der neuen Technologien bei uniQure, die ein Interesse an der Entwicklung der Gen-Stummschaltung bei der Huntington-Krankheit haben. uniQure benutzt kleine Viren, um ein kleines Stück DNA an die Zellen zu liefern, was sie dazu veranlasst, weniger Huntingtin-Protein zu produzieren. Wir haben vor kurzem über eine ähnliche Virus-Zustell-Technik auf HDBuzz geschrieben. uniQure testet ihre Gen-Stummschaltungs-Viren bei Huntington-Mäusen in Zusammenarbeit mit Huntington-Forschern. uniQure arbeitet auch daran, besser zu verstehen, ob es bei Langzeit-Maus-Studien sicher ist, das Niveau des Huntington-Gens zu reduzieren.

Die letzte Präsentation des Morgens kommt von **Jodi McBride**, sie studiert die Huntington-Gen-Stummschaltung bei Mäusen und Affen. Größere Tiere, wie Affen, sind wichtig zu studieren, weil sie große, komplexe Gehirne wie Menschen haben. Mäuse zu behandeln ist einfach! McBride stellt ein kritisches Thema für Gen-Stummschaltungs-Studien vor - wie sicher ist es, das Niveau des Huntingtin-Proteins zu reduzieren? McBrides Labor schaltet das Huntington-Gen in den Gehirnen von Affen stumm, um zu sehen, ob diese Behandlung irgendwelche toxischen Nebenwirkungen hat. McBride's Team experimentiert mit einem neuen Gehirn-Scanner, die es den Chirurgen viel genauer ermöglichen, den Virus für die Gentherapie zu infundieren. McBride arbeitet auch an der Entwicklung eines Affen-Modells der Huntington-Krankheit durch die Bereitstellung der mutierten Huntington-Gene an ihre Gehirne mittels Viren.

Über Videokonferenz adressiert **Feng Zhang** beim Treffen das unglaublich heiße Thema „Genom-Bearbeitung“. Die Wissenschaftler glaubten einmal daran, dass wir an die DNA gebunden sind, mit der wir geboren wurden, aber neue Technologien ermöglichen es, die DNA zu bearbeiten. Zhang hat die Pionierarbeit mit dem am weitesten verbreiteten Genombearbeitungswerkzeug namens **CRISPR / Cas9** durchgeführt. Wir haben auf HDBuzz über diese Technologie zuvor berichtet. Das CRISPR / Cas9 System stammt von Bakterien, die es als Abwehrmechanismus gegen Viren verwenden. Forscher haben das CRISPR-System ausgenutzt, um spezifische Veränderungen an der DNA in anderen Zelltypen vorzunehmen, einschließlich der menschlichen. Zhang beschreibt den riesigen Zoo von CRISPR / Cas9 Modifikationen, die Wissenschaftler entwickelt haben, um bestimmte Arten von genetischen Veränderungen vorzunehmen. Das Labor von Zhang arbeitet daran, das CRISPR / Cas9-System zu verfeinern und zu verbessern, um sicherzustellen, dass es nur die gewünschten Veränderungen an der DNA vornimmt. Wenn man ein System entwickelt, das die DNA ändern kann, möchte man sicherstellen, dass es den Anweisungen folgt!

„Das Sicherheitsgremium hat uns erlaubt, auf die höhere Dosis zu gehen. Dies bedeutet, dass es keine Sicherheitsbedenken in der ersten Gruppe der Patienten gab.“

**David Rubinsztein** von der Universität Cambridge studiert Autophagie - eine der Müll-Entsorgungs-Mechanismen in den Zellen. Zellulärer Abfall baut sich bei der Huntington-Krankheit auf und eine zunehmende Müllabfuhr könnte helfen. Medikamente zur Erhöhung der Autophagie wurden bei Huntington-Mäusen getestet und zeigten einige Vorteile, aber die Medikamente haben schwere Nebenwirkungen. Die Suche nach „saubereren“ Medikamenten läuft, um die Autophagie zu erhöhen. Rubinszteins Team hat neue Wege zur Aktivierung der Autophagie identifiziert und studiert diese. Er betrachtet auch die Beziehung zwischen der Autophagie Müllabfuhr und dem Transport - der Bewegung von Stoffen um die Zellen. Genetische Mutationen, die den Transport beeinflussen, können an einigen Fällen der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit beteiligt sein.

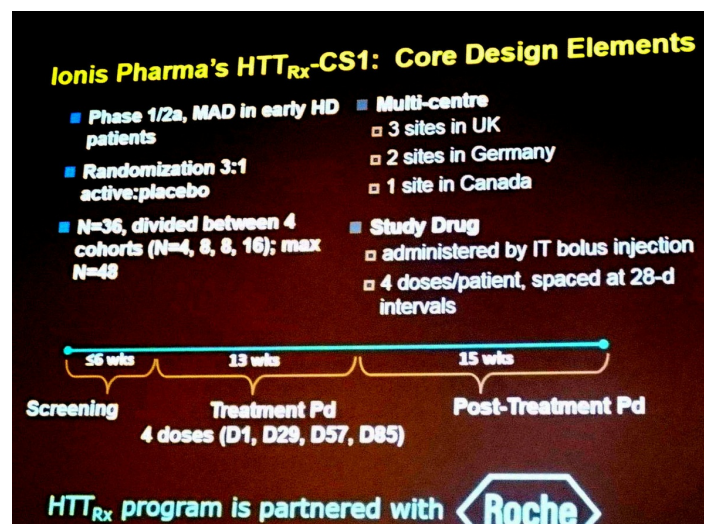
**Eric Reits** von der Universität Amsterdam interessiert sich für ein anderes Müllabfuhrsystem - das Proteosom. Das Proteosom ist wie ein Holzhacker in unseren Zellen - unerwünschte Stoffe werden darin eingespeist und in kleine Stücke zerbrochen. Reits hat eine neue Art und Weise entwickelt, um zu untersuchen, welche Proteine durch das Proteosom für das Holzhacken gekennzeichnet werden. Das Proteosom könnte dabei helfen, das mutierte Huntingtin-Protein loszuwerden. Aber das Proteosom scheint in den Teilen des Gehirns, die bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffen sind, weniger wirksam zu sein. Können wir diese Proteosomen aktivieren, um das mutierte Huntingtin loszuwerden? Er arbeitet daran!

## Mittwoch Nachmittag: Updates der klinischen Studien

An diesem Nachmittag erhalten wir ein Blitzlicht an Updates von den Medikamentenfirmen, die gegenwärtig klinische Huntington-Studien durchführen. **Neal Simon** (Azevan Pharmaceuticals), beschreibt deren STAIR-Studie mit einem Medikament, das auf die Reizbarkeit bei Huntington-Patienten zielt. Deren erste Studie, die entworfen wurde, um zu sehen, ob das Medikament sicher ist, beginnt mit der Einschreibung von Patienten Ende März / Anfang April. Während dem Nachweisen, dass das Medikament sicher ist, wird Azevan auch untersuchen, ob ihr Medikament die Reizbarkeit bei Huntington-Patienten verbessert.

**Marielle Delnomdedieu** (Pfizer) informiert während der Konferenz über die 4 Studien, die sie derzeit durchführen, um festzustellen, ob ihre Medikamente bei der Huntington-Krankheit helfen. Dieses Medikament blockiert die Aktivität eines Hirn-Enzyms namens „PDE10“ – wir haben dieses Thema auf HDBuzz vorgestellt. Pfizer hat festgestellt, dass das Medikament bei Huntington-Patienten sicher und gut verträglich ist. Sie haben 91 % der Rekrutierung für die Amaryllis-Studie abgeschlossen, die untersucht, ob das Medikament die Huntington-Symptome verbessert. Parallel dazu führen sie auch Studien durch, um zu verstehen, ob das Medikament die Funktion wichtiger Gehirn-Schaltungen bei Huntington-Patienten verbessert.

**John Leonard** (Vaccinex) liefert den Zuhörern ein Update über den Fortschritt zu deren SIGNAL-Studie. Die SIGNAL-Studie ist in zwei Gruppen aufgeteilt, „Kohorte A“ und „Kohorte B“, die erste Gruppe von 36 Patienten ist vollständig rekrutiert. Die zweite Gruppe rekrutiert jetzt mit dem Ziel, den letzten Patientenbesuch im September 2017 durchzuführen.



*Sarah Tabrizi präsentiert ein Update über die aktuelle Gen Stummschaltungs-Studie - das ist das Studiendesign*

Das letzte klinische Studien-Blitzlicht kommt von **Sarah Tabrizi** (University College London) über die Studie der „Gen-Stummschaltung“ HTTRx-CS1, die sie mit Roche und Ionis leitet. Diese Studie untersucht, ob „Antisense-Oligonukleotide“ (ASOs), die das Niveau des Huntingtin-Proteins reduzieren, sicher sind. Da ASOs nicht alleine ins Gehirn gelangen

können, müssen sie durch Infusion in die Spinalflüssigkeit um das Gehirn abgegeben werden. Dies geschieht durch Infusion des Medikaments in die Spinalflüssigkeit mit einer dünnen Nadel alle vier Wochen.

Tabrizi zeigt Daten von Affen, die in der gleichen Weise behandelt wurden, wie die menschliche Patienten. Die ASO-Behandlung führt zu einer robusten Reduktion des Huntingtin-Proteins quer über das Gehirn.

Tabrizi: „Das Sicherheitsgremium hat uns erlaubt, auf die höhere Dosis zu gehen“. Dies bedeutet, dass es keine Sicherheitsbedenken in der ersten Gruppe der Patienten gab. Die Dinge bewegen sich schnell! Tabrizi: „Geschätztes Abschlussdatum der Studie ist September 2017“

Tabrizi kommt zu dem Schluss: „Die wirklichen Forschungshelden in der Huntington-Gemeinschaft sind die Patienten und ihre Familien, die ihre ganze Zeit bereitstellen.“

In der heutigen Schlussrede schlägt Marcus Munafo (University of Bristol) einige Wege vor, in denen die Wissenschaft durch weniger falsche Anfänge zuverlässiger gemacht werden kann.

Ein sehr aufregender Nachmittag! Eine riesige Menge an Arbeit passiert in den Kliniken auf der ganzen Welt, um all die grundlegende Wissenschaft zu nutzen, die wir gesehen haben.

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## GLOSSAR

**Parkinson-Krankheit** Eine neurodegenerative Krankheit, die wie die Huntington-Krankheit motorische Koordinationsprobleme beinhaltet

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

**Genom-Bearbeitung** Die Verwendung von Zinkfinger-Nukleasen, um Veränderungen in der DNA vorzunehmen. "Genom" ist ein ein Wort, das die komplette DNA einer Person beschreibt

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

**Antisense** Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

**Kohorte** eine Gruppe von Teilnehmern in einer klinischen Forschungsstudie

**CRISPR** Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

**PDE10** Ein Hirnprotein das sich gut als Ziel für Medikamente und als Biomarker eignet. PDE10 findet sich fast ausschließlich in den Teilen des Gehirns, wo Hirnzellen durch

die Huntington-Krankheit sterben.

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

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

---

© HDBuzz 2011-2020. 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 7. November 2020 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/213>

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.