

## Huntington's Disease Therapeutics Conference 2016 - Tag 3

Stammzellen und Modellierung der Huntington-Krankheit in unserem letzten Bericht der Therapeutics Conference



Von Dr Jeff Carroll

7. Januar 2017

Bearbeitet von Dr Ed Wild

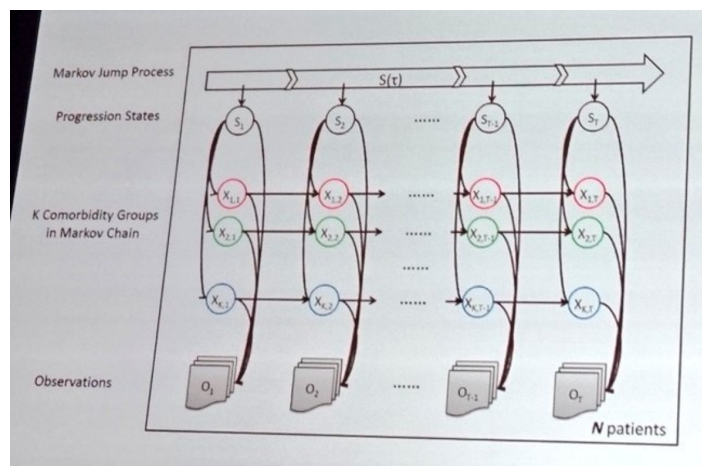
Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 28. Februar 2016

Der dritte und letzte Tag der Huntington Disease Therapeutics Conference 2016 bringt Aktuelles über die Zell-Ersatz-Therapien einschließlich Stammzellen und neue Wege, den Fortschritt der Huntington-Krankheit zu bewerten und zu modellieren, um dabei zu helfen, sie zu verstehen und entscheidende klinische Studien durchzuführen.

## Donnerstagvormittag - Zellen ersetzen, Netzwerke wiederherstellen

Der Tag in Palm Springs beginnt mit einer Sitzung zu der einst verrückten Idee, dass wir Gehirnzellen ersetzen könnten.



*Das Watson-Labor von IBM nutzt seine fantastische Rechenleistung zur Modellierung der Huntington-Krankheit*

**Ali Brivanlou** ist ein „Entwicklungsbiologe“, der den Prozess untersucht, bei dem ein befruchtetes Ei zu einem reifen Erwachsenen wird. Das Labor von Brivanlou verwendet **embryonale Stammzellen**, um die menschliche Entwicklung zu studieren. Diese embryonalen Stammzellen haben die einzigartige Fähigkeit, in jede Art von Zellen zu wachsen - Gehirn-Zellen, Muskelzellen, etc.. Brivanlou ist fasziniert von dem Prozess, den frühe embryonale Zellen verwenden, um zu entscheiden, welche Art von Zellen sie werden.

Brivanlou's Labor hat CRISPR/Cas9 verwendet (die DNA-Bearbeitungstechnik, die gestern diskutiert wurde), um die Huntington-Mutation in embryonale Stammzellen zu induzieren. So kann er nun die Auswirkungen der Huntington-Mutation auf die Entwicklungsprozesse sehr genau vergleichen, an denen er so interessiert ist. Warum kümmern wir uns darum, entwickeln sich die Menschen mit der Huntington-Mutation nicht mehr oder weniger normal? Ja - aber wir wollen besser verstehen, was das Huntingtin-Protein macht. Wenn wir das Huntington-Gen bei Mäusen entfernen, sterben sie vor der Geburt. Also irgendetwas, das das normale Huntingtin-Protein macht, ist entscheidend für den Entwicklungsprozess vom befruchteten Ei zum gesunden Baby. Ein besseres Verständnis dieser Rolle kann uns nur helfen, zu verstehen, was schief läuft, wenn das Huntingtin-Protein mutiert ist. Wichtige Erinnerung von Brivanlou, der sagt „ein Mensch ist keine Maus"! Das Verständnis der menschlichen Huntington-Krankheit erfordert, dass wir menschliche Zellen studieren. Brivanlou hat festgestellt, dass die Mutation des Huntington-Gens spezifische Veränderungen in den Signalen verursacht, die den wachsenden embryonalen Zellen sagt, was sie werden sollen.

**Gerardo Morfini** untersucht die Kommunikationsprobleme, die in Huntington-Gehirnen auftreten, bevor die Gehirnzellen absterben, haben sie Probleme zu „sprechen". Die Hauptaufgabe von Neuronen, die Zellen, die bei den Huntington-Gehirnen am meisten absterben, ist einander Signale zuzusenden. Diese Signale bewegen sich entlang langer Arme, die die Wissenschaftler „Axone" nennen, der Teil der Neuronen, für den sich Morfini interessiert, um ihn bei der Huntington-Krankheit zu studieren. Viele Hirnkrankheiten werden durch die frühe Schrumpfung oder den Rückzug von Axonen verursacht. Wenn Axone absterben, können die Nachrichten nicht an andere Zellen gesendet werden.

Morfini und andere haben beobachtet, dass das mutierte Huntingtin-Protein den Transport von wichtigen Stoffen hoch und runter der Axone verlangsamt. Axone können lang sein - das Axon des Ischiasnervs beginnt tief im Rücken und läuft bis an die Spitze des Fußes! Er entdeckte eine Veränderung, die durch mutiertes Huntingtin-Protein hervorgerufen wird, die die Motoren verletzt, deren Aufgabe es ist, Stoffe auf und ab der Axone zu befördern. Wenn er diese behebt, geht es den Huntington-Mäusen viel besser, was nahelegt, dass er auf eine neue Weise gestoßen ist, zu versuchen, die Gehirnkommunikationsprobleme bei der Huntington-Krankheit anzugreifen. Morfini versucht nun, Medikamente zu identifizieren, die die gleichen Vorteile erzielen.

Viele verschiedene Arten von Neuronen arbeiten zusammen, damit das Gehirn funktioniert, die die Schaltkreise bilden, die dem Verhalten zugrunde liegen. **Paola Arlotta** will verstehen, wie jedes Neuron im Gehirn entscheidet, welche Art von Neuron es sein muss, um die Schaltkreise funktionieren zu lassen. Ihr Labor hat Techniken entwickelt, die es ihnen ermöglichen, intakte Gehirne zu zerlegen und jedes der Neuronen zu isolieren, dass die Schaltkreise beinhaltet. Normalerweise entscheiden Neuronen während der frühen Entwicklung des Gehirns, bevor wir geboren werden, welche Art von Funktion sie durchführen müssen.

Sie interessiert sich für die faszinierende Idee, dass wir in der Lage sein könnten, Neuronen im erwachsenen Gehirn zu zwingen, andere Arten von Neuronen zu werden. Sie hat gezeigt, dass dies möglich ist und es ihr ermöglicht, die Schaltkreise im erwachsenen Gehirn neu zu programmieren, was bisher nicht möglich war.

**Ann Graybiel** (MIT) gehört zu den weltweit führenden Experten für einen Teil des Gehirns namens **Basalganglien**. Die Basalganglien sind wichtig für die Huntington-Krankheit, weil sie der gefährdetste Teil des Gehirns bei der Krankheit sind. Die offensichtlichste Aufgabe der Basalganglien ist die Regulierung der Bewegung - deshalb haben Huntington-Patienten unterschiedliche Bewegungsprobleme. Aber Wissenschaftler schätzen zunehmend, dass diese Teile des Gehirns auch bei der Regulierung von Stimmungen und Emotionen eine wichtige Rolle spielen.

Graybiel ist daran interessiert, ob emotionale Probleme bei der Huntington-Krankheit, wie Depressionen, möglicherweise auf eine Funktionsstörung der Basalganglien zurückzuführen sein könnten. Graybiel studiert diese Schaltkreise bei Gehirnen von Affen, die den Menschen viel ähnlicher sind als die Gehirne von Mäusen oder Obstfliegen. Sie haben sehr spezifische Schaltkreise identifiziert, die den Affen helfen, Kosten-Nutzen-Entscheidungen abzuwägen, die auch die Basalganglien beinhalten. Graybiel stellt jetzt Werkzeuge her, um zu lernen, wie die Schaltkreise, die sie identifiziert hat, durch die Huntington-Mutation betroffen sind.

**Steve Goldman** untersucht ebenfalls die Zellen, die das Gehirn enthält, aber er interessiert sich für eine Art nicht-neuronaler Zellen namens **Glia**. Glia wurden einst als die etwas uninteressanten unterstützenden Zellen des Gehirns angesehen, langweilig im Vergleich zu ihren neuronalen Nachbarn. Aber es wurde klar, dass Glia eine riesige Auswahl an wichtigen Rollen im Gehirn spielen, die wesentlich beeinflussen, wie das Gehirn funktioniert. Eine interessante Sache über Glia ist, dass sie sich im Gehirn weiterhin teilen, anders als die Neuronen. Goldman's Labor hat gezeigt, dass sich eine relativ kleine Anzahl von injizierten Gliazellen teilt und am Ende das gesamte Gehirn bevölkert. Er ist daran interessiert zu verstehen, ob Veränderungen in den Gliazellen dazu beitragen könnten, wie das Gehirn bei der Huntington-Krankheit fehlfunktioniert. Sein Labor hat eine sehr interessante Technik entwickelt, um Mäuse zu züchten, die Mäuse-Neuronen aber menschliche Gliazellen haben!

Durch die Züchtung von Mäusen mit humanen Gliazellen von Huntington-Patienten kann er sehr genau untersuchen, wie die Huntington-Mutation das Huntington-Gehirn verändert. Wenn Mäuse mutierte Huntington-Gene in ihrer Glia, aber nicht in ihren Neuronen haben, findet Goldman, dass sie Hirnfunktionsstörungen wie bei der Huntington-Krankheit haben. Dies ist überraschend und unterstützt die Idee, dass die Probleme mit Glia ebenfalls Teil der Huntington-Krankheit beim Menschen sein könnten. Goldman interessierte, ob dies umgekehrt funktionieren würde - er setzte normale menschliche Glia in die Gehirne von Huntington-Mäusen, um zu sehen, ob dies helfen könnte. Huntington-Mäuse sehen besser aus und leben länger, wenn sie menschliche Gliazellen haben, was wiederum eine potenziell wichtige Rolle der Glia bei der Huntington-Krankheit unterstützt.

„Nur weil wir etwas messen können, bedeutet das nicht, dass wir es gut messen können ... und nur weil wir etwas gut messen können, bedeutet das nicht, dass es wichtig ist.“

## Donnerstagnachmittag - Messen und Modellieren

Heute Nachmittag versuchen wir, die Huntington-Krankheit zu messen und zu modellieren – was für laufende Studien essentiell ist.

Zuerst spricht **Doug Langbehn** von der University of Iowa. Er ist ein Statistikgenie. Er sagt: „Nur weil wir etwas messen können, bedeutet das nicht, dass wir es gut messen können ... und nur weil wir etwas gut messen können, bedeutet das nicht, dass es wichtig ist.“ Langbehn hat die gesamte Datenanalyse der Track-HD-Studie durchgeführt, die von Sarah Tabrizi am UCL durchgeführt wurde. Track-HD war der erste große Versuch aller unserer Möglichkeiten der Beurteilung der Huntington-Krankheit im direkten Vergleich: klinisch, Bildgebung, Psychologie-Tests und andere. Langbehn legt viel Wert darauf, das Design der Studien zu unterstützen und die Ergebnisse zu verstehen. Wir sind bei diesem komplexen Material viel besser geworden. Dinge wie der Ausstieg von Teilnehmern & fehlende Daten können die Datenanalyse aus den Studien vermässeln. Leute wie Doug arbeiten hart, damit es funktioniert.

Der nächste ist **Tiago Mestre** (University of Ottawa), er überprüft klinische Huntington-Bewertungs-Tools – d.h. die Symptome in Zahlen umzuwandeln, die wir verwenden können, um Medikamente zu testen. Sie können bereits mit einigen der Bewertungsskalen vertraut sein - wie die standardisierte neurologische Prüfung namens „Unified HD Rating-Scale“ (UHDRS). Es ist entscheidend zu verstehen, wie zuverlässig die Skalen sind: Was messen sie eigentlich? Wie variieren sie im Laufe der Zeit und zwischen verschiedenen Bewertern? Mestre hat eine systematische Überprüfung durchgeführt, in der alle bei der Huntington-Krankheit verwendeten Bewertungsskalen bewertet und verglichen werden. Er fand, dass HUNDERDE von verschiedenen Bewertungsskalen verwendet wurden, was es schwierig macht, zwischen den Studien zu vergleichen. Sein Team machte evidenzbasierte Empfehlungen, welche Skalen für zukünftige Studien verwendet werden sollten.

**Jeffrey Long** (University of Iowa) verwendete Daten aus großen Huntington-Studien (Track-HD, Predict-HD, COHORT, Registry) zur Beurteilung verschiedener Bewertungsskalen. Long's intensive Analyse liefert bessere Möglichkeiten zur Vorhersage des Fortschritts bei der Huntington-Krankheit und bei der Recruiting klinischer Studien.

**Jianying Hu** vom IBM Watson Labor nutzte die außergewöhnliche Rechenleistung der Watson-Plattform zur Verarbeitung der Daten bei der Huntington-Krankheit. Watson zielt darauf ab, Daten aus vielen Quellen zu nehmen und „maschinelles Lernen“ anzuwenden, um den Fortschritt vorherzusagen und zu helfen, die Huntington-Krankheit zu verstehen. Wenn wir Glück haben, wird

dies helfen, die Entscheidungen für die Behandlung und das Durchführen klinischer Studien zu lenken. Nachdem ein computer-basiertes Modellierungssystem bei der Lungenerkrankung erstellt wurde, wendet sich IBM Watson nun der Huntington-Krankheit zu.

Und damit kommt die Therapiekonferenz zu einem spannenden Ergebnis!

Aber warten Sie, es gibt noch mehr! Eine Überraschungspräsentation von Dr. Rachel Harding, vom Structural Genomics Consortium mit einer aufregenden neuen Bemühung. Sie interessiert sich für die Öffnung des Prozesses der Wissenschaft - und hat den sehr mutigen Schritt gemacht, ihre Labor-Notebooks online zu öffnen. Jeder, der ihren Experimenten folgen will, kann sich auf ihrer Webseite [Lab Scribbles](#) informieren, was sie jeden Tag machen oder [ihr unter @labscribbles auf Twitter folgen](#). Es ist ein mutiges Abenteuer in der „offenen Wissenschaft“.

---

*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.

**Stammzellen** Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

**Neuron** Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

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

**UHDRS** Eine standardisierte neurologische Untersuchung, die darauf zielt eine einheitliche Bewertung der klinischen Fähigkeiten bei der Huntington-Krankheit bereitzustellen

**Axon** lange Ausläufer der Neurone, die sich wie elektronische Leitungen verhalten und so die Signale des Nervensystems weitertragen.

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

---

© 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 30. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/214>

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.