

Konferenz zur Behandlung der Huntington-Krankheit 2022 - Tag 2

Lesen Sie die neuesten Forschungsergebnisse von Tag 2 der Huntington-Therapie-Konferenz 2022 #HDTC2022



Von Dr Sarah Hernandez, Dr Leora Fox, Dr Rachel Harding und Joel

Stanton

23. April 2022

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Ursprünglich veröffentlicht am 3. März 2022

Guten Morgen und willkommen zu Tag 2 der HDBuzz-Berichterstattung über die CHDI-Konferenz zur Behandlung der Huntington-Krankheit!

Innovative Ansätze für Huntington-Therapeutika

Dr. Michael Finley (CHDI) und Dr. William Martin (Janssen R&D, LLC) leiten die dritte Sitzung der Huntington-Forschungsgespräche, in der es um innovative Ansätze für Huntington-Therapeutika geht.



Das Davidson-Labor arbeitet mit CRISPR

Den ersten Vortrag hält Dr. Beverly L. Davidson vom Children's Hospital of Philadelphia & University of Pennsylvania, die über ihre Arbeit zur Verbesserung von Gentherapien bei der Huntington-Krankheit sprechen wird.

Verbesserte Gentherapien für die Huntington-Krankheit

Das Davidson-Labor arbeitet an der Entwicklung von Gentherapien zur Behandlung von Erbkrankheiten wie der Huntington-Krankheit. Sie konzentrieren sich darauf, welchen Teil des Huntingtin-Gens man angreifen sollte und wie man die Medikamente am besten ins Gehirn bringt. Die Forscher wollen sicherstellen, dass sie dies so effizient wie möglich machen. Wie wir gestern erfahren haben, gibt es kleine toxische Fragmente von Huntingtin, die am Anfang des Codes - Exon1 - liegen. Das Davidson-Labor konzentriert sich darauf, sicherzustellen, dass dieser Teil des Huntingtin-Gens von den Therapien, die sie entwickeln, angegriffen wird.

Das Davidson-Labor arbeitet mit CRISPR - einem sehr präzisen Werkzeug, das bestimmte Buchstaben im DNA-Code verändern kann. Ziel des Labors ist es, einzigartige genetische Signaturen, so genannte SNPs ("Snips"), zu nutzen, um das erweiterte Huntingtin-Gen gezielt zu verändern. Mit diesem Ansatz identifizieren die Forscher SNPs, die sich nur auf dem erweiterten Huntingtin befinden. Dadurch können ihre potenziellen Therapeutika gezielt nur auf das schädliche Huntingtin abzielen und das "normale" Huntingtin in Ruhe lassen. In einem Mausmodell der Huntington-Krankheit konnten sie zeigen, dass ihr CRISPR -Werkzeug die Menge des Huntingtin-Proteins um etwa 50 % reduzierte - die magische Zahl, die nach Ansicht der Forscher erreicht werden muss, um die Symptome der Huntington-Krankheit zu verbessern.

Als Nächstes konzentrierte sich das Davidson-Labor darauf, die Art und Weise zu verbessern, wie diese Werkzeuge in die Zellen gelangen. Sie wollen sicherstellen, dass sie wirksam und sicher sind. Das Davidson-Labor nutzte einen raffinierten genetischen Trick, um die Expressionsstärke des betreffenden Gens präzise einzustellen, was man sich wie einen Dimmschalter vorstellen kann. Wir haben bereits hier über dieses coole neue Werkzeug geschrieben: <https://de.hdbuzz.net/311>

Dieser molekulare Dimmschalter könnte für die Huntington-Forschung von großem Nutzen sein, denn er ermöglicht eine präzise Steuerung der Huntingtin-Konzentration, gelangt direkt an die richtigen Stellen im Gehirn und verlässt den Mausekörper schnell wieder, wenn er nicht mehr verabreicht wird. Das Davidson-Labor hat dieses Instrument nun für den Einsatz in Huntington-Modellen verfeinert und gezeigt, dass es eine Feinabstimmung des Huntingtin-Spiegels ermöglicht - je mehr das Medikament verabreicht wird, desto mehr wird der Dimmschalter heruntergefahren.

In Zukunft werden sie sich darauf konzentrieren, die Verabreichung dieses CRISPR-Instruments zu verbessern und es in anderen Tierarten, einschließlich Affen, zu untersuchen. Sie verabreichten den Affen dieses Werkzeug durch eine Injektion in die Wirbelsäule und stellten fest, dass selbst sehr niedrige Dosen viele verschiedene Bereiche des Gehirns erreichten, darunter auch diejenigen, die am stärksten bei der Huntington-Krankheit betroffen sind.

Insgesamt hat das Davidson-Labor ein spannendes neues Mittel entwickelt, das nur auf die verlängerte Huntingtin-Kopie abzielt und viele Bereiche des Gehirns erreichen kann. Dies geschieht selbst bei niedrigen Dosen und kann genau kontrolliert werden. Wir sind gespannt, wie es weitergeht!

CRISPR für RNA-Zielstrukturen

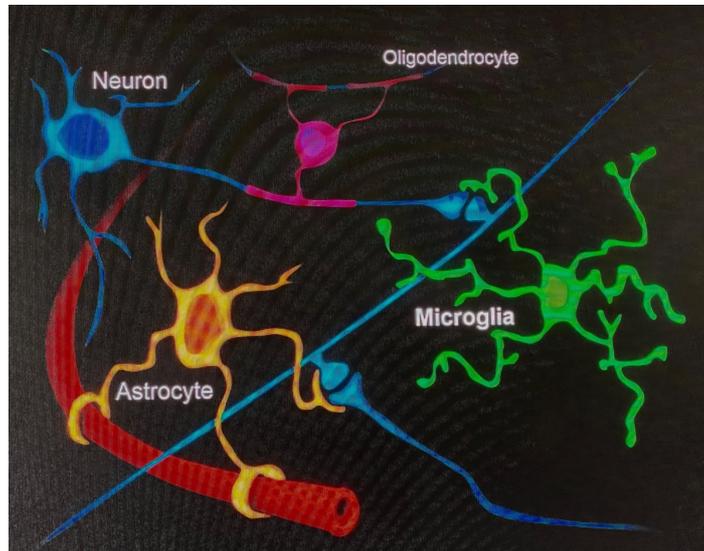
Als Nächstes wird Gene Yeo von der University of California, San Diego, über die CRISPR-Technologie und die Erprobung genetischer Behandlungen in verschiedenen Tiermodellen der Huntington-Krankheit sprechen. Das Yeo-Labor konzentriert sich auf das Verständnis von Proteinen, die an die genetische Botschaft - RNA - binden. Sie versuchen, diese RNA-bindenden Proteine gezielt einzusetzen, um Therapeutika zu entwickeln.

RNA-bindende Proteine (RBPs) können die Expression von anderen Genen kontrollieren. Das Yeo-Labor will wissen, wo RBPs binden, und hat Instrumente entwickelt, mit denen sie dies in einzelnen Zellen herausfinden können - wow!

Viele Experimente befassen sich mit Veränderungen in ganzen Geweben oder Proben, die aus vielen Zellen bestehen. Die Betrachtung einzelner Zellen ermöglicht es den Forschern, auf subtile, aber potenziell wichtige Veränderungen zuzugreifen. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung des Yeo-Labors wurde gezeigt, dass RBPs an bestimmte RNAs binden können, um sie zu "zerkleinern". Dies wäre eine großartige Möglichkeit, die Huntingtin-Botschaft zu zerstören, um die Huntington-Krankheit zu behandeln!

In jüngster Zeit haben sie gezeigt, dass die Huntingtin-Botschaft durch die Verabreichung von RBPs, die speziell auf CAG-Wiederholungen abzielen, verringert wird. Sie können dies in verschiedenen Modellen tun, einschließlich menschlicher Neuronen, die aus Stammzellen erzeugt wurden. Als die CAG-Wiederholungen in der Huntingtin-Botschaft zerstört wurden, konnten sie einige durch die Huntington-Krankheit verursachte Veränderungen in den Zellen rückgängig machen! Eine Veränderung, die sie feststellten, war, dass sich die Expression von Genen, die mit der Gesundheit der Gehirnzellen in Verbindung stehen, wieder normalisierte. Aber sie wollten wissen, was passiert, wenn sie diese Therapie bei Mäusen anwenden - führt die Zerstörung der CAG-Wiederholungen mit ihrem coolen Werkzeug dazu, dass es den Huntington-Mäusen besser geht?

Ja! Die Mäuse schnitten bei Leistungstests besser ab, wiesen weniger Huntingtin-Protein-Klumpen auf und zeigten Verbesserungen der Gehirnstrukturen im MRT. Wichtig ist auch, dass dieser genetische Ansatz offenbar keine Auswirkungen auf andere Gene hatte. Dieses coole neue Instrument muss noch validiert werden, aber es ist vielversprechend für viele Krankheiten, vor allem für die Huntington-Krankheit!



Mikroglia fungieren als das Immunsystem des Gehirns

SHIELD HD - Unterstützung der klinischen und Biomarker-Entwicklung!

Unsere nächsten Referenten sind Dr. Irina Antonijevic & Peter Bialek von Triplet Therapeutics. Sie werden über die SHIELD HD-Studie sprechen, eine Studie, in der Huntington-Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, um klinische Unterschiede und Biomarker zu ermitteln.

Triplet forscht an Therapien zur Bekämpfung der Ausbreitung von CAG-Wiederholungen in Gehirnzellen im Laufe der Zeit, ein Prozess, der als somatische Instabilität bekannt ist. Dies könnte ein wichtiger Faktor für das Auftreten von Symptomen bei Menschen mit der Huntington-Krankheit sein. Anhand der Daten aller genetischen Informationen von Menschen mit der Huntington-Krankheit haben die Forscher Veränderungen in Genen identifiziert, die die somatische Instabilität kontrollieren und das Alter verändern, in dem Patienten an der Huntington-Krankheit erkranken. Eines dieser Gene heißt MSH3. Triplet entwickelt eine Therapie, die auf MSH3 abzielt, möchte aber auch besser verstehen, wann die Patienten am besten behandelt werden sollten und welche Patienten am meisten von der MSH3-Therapie profitieren würden.

Um besser zu verstehen, wie die CAG-Repeat-Expansion mit den Symptomen der Huntington-Krankheit zusammenhängt, müssen wir die Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg beobachten. SHIELD-HD ist eine sogenannte "Natural History"-Studie - sie beinhaltet kein Medikament, sondern beobachtet Menschen mit dem Huntington-Gen, die sehr frühe Symptome haben.

Sie beobachteten die Huntington-Patienten über zwei Jahre lang und entnahmen verschiedene Proben, darunter Blut und Liquor. Außerdem analysierten sie die Gehirne der Patienten mithilfe von MRT-Scans. Sie stellten fest, dass sich die Größe verschiedener Hirnregionen, das sogenannte Caudatum und die Ventrikel, während des 48-wöchigen Zeitraums der SHIELD-HD-Studie veränderten. Dies entspricht der Erwartung, dass die Symptome bei Menschen mit der Huntington-Krankheit fortschreiten.

Die Studie untersuchte auch eine andere Messgröße, den motorischen Gesamtwert, um zu sehen, wie sich dieser bei den Studienteilnehmern im Laufe der Zeit veränderte. Wie erwartet, nahm auch dieser Wert im Laufe der Zeit ab, und zwar vor allem bei Patienten in den späteren Stadien der Huntington-Krankheit. Diese Veränderungen sind bei Huntington-Patienten zwar zu erwarten, aber die SHIELD-HD-Studie liefert den Forschern einen umfassenden Datensatz, der für bessere Vorhersagen über den Verlauf der Huntington-Krankheit genutzt werden kann. Diese Art von Datensätzen könnte dazu beitragen, schneller die richtige Art von klinischer Studie für Patienten zu finden, je nachdem, wo sie sich im Verlauf ihrer Krankheit befinden.

Als Nächstes wird Triplet über den neuesten Stand ihres Medikaments berichten, das auf das Gen MSH3 abzielt. In Experimenten an Affen wurde untersucht, wie sich eine Verringerung der MSH3-Konzentration auf die CAG-Wiederholungen auswirkt. Durch die Senkung des MSH3-Spiegels um 50 % bei den Affen konnte die somatische Expansion gestoppt werden! Wenn sich dies auf Huntington-Patienten übertragen lässt, könnte dies das Alter, in dem die Patienten beginnen, Symptome zu entwickeln, erheblich verzögern.

Triplet ist auch daran interessiert, den MSH3-Spiegel zu messen, um das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verfolgen und festzustellen, wie gut die Behandlung anschlägt. Dabei stießen sie jedoch auf ein Problem, denn es ist schwierig, dieses Gen im Gehirngewebe nachzuweisen. Um dieses Problem zu umgehen, untersuchte das Team von Triplet die Expression von MSH3 in der Rückenmarksflüssigkeit von Teilnehmern an der SHIELD-HD-Studie. Dazu mussten sie eine sehr empfindliche Technik entwickeln. Sie experimentieren weiterhin mit verschiedenen Methoden zur Entnahme von Proben aus der Rückenmarksflüssigkeit und dem Gehirn von Affen und untersuchen das von ihnen entwickelte Medikament TTX-3360.

Sie untersuchten die MSH3-Konzentration in der Rückenmarksflüssigkeit von Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien. Sie fanden keinen Unterschied in diesen Werten zwischen Personen ohne und solchen mit der Huntington-Krankheit, die keine Symptome hatten oder sich in einem sehr frühen Stadium der Krankheit befanden. Dieses Ergebnis ist wichtig, denn es gibt den Forschern von Triplet einen Ausgangswert für MSH3, den sie verfolgen können, wenn sie TTX-3360 in eine klinische Studie der Phase 1 überführen und untersuchen, wie sich die MSH3-Werte unter der Behandlung verändern.

Beobachtungsstudien wie SHIELD-HD sammeln nicht nur viele wertvolle Daten von Huntington-Patienten im Laufe der Zeit, sondern ermöglichen es den Forschern auch, neue potenzielle Behandlungen zu entwickeln, wie sie heute von Triplet beschrieben wurden. Coole Sache!

Zeit für eine Pause! Wir melden uns in Kürze für den Rest der Präsentationen des heutigen Vormittags zurück. Bleiben Sie dran!

Neue biologische Erkenntnisse

Als Nächstes wird Dr. Beth Stevens vom Bostoner Kinderkrankenhaus und dem Broad Institute über ihre Forschung sprechen, die Erkenntnisse für die klinische Behandlung liefern könnte. Dr. Stevens erforscht eine weitere spezialisierte Gehirnzelle, die Mikroglia, die als Immunsystem des Gehirns fungiert, es vor Eindringlingen schützt und bei der Beseitigung von Ablagerungen hilft, die von geschädigten Gehirnzellen übriggeblieben sind.

Mikroglia sind winzig (daher das "Mikro") und machen nur etwa 10 % der Zellen des Gehirns aus. Aber wenn sie auf Schäden oder eindringende Bakterien stoßen, werden sie aktiviert und machen sich an die Arbeit, das Chaos zu beseitigen. Diese Aktivierung dieser wichtigen Helferzellen ist normalerweise eine gute Sache für das Gehirn, aber bei einer Reihe von Krankheiten - einschließlich der Huntington-Krankheit - geht man seit langem davon aus, dass sie vielleicht etwas zu aktiv sind.

Stevens ist eine weltweit anerkannte Expertin für die Rolle der Mikroglia bei Gesundheit und Krankheit. Stevens hat gezeigt, dass eine der Aufgaben der Mikroglia im Gehirn darin besteht, Synapsen aufzufressen - die knollenartigen Verbindungen zwischen kommunizierenden Gehirnzellen, den Neuronen. Synapsen sind gut, müssen aber abgebaut werden, um neue Informationen im Gehirn zu kodieren.



Das Konsortium "Stem Cells for HD" (Stammzellen für HD) koordiniert die Bemühungen zur Entwicklung potenzieller Zellersatzbehandlungen bei der Huntington-Krankheit

Es gibt ein Zelle-zu-Zelle-Kommunikationssystem, das sogenannte "Komplementsystem", das den Mikroglia sagt, ob sie eine bestimmte Synapse oder Zelle fressen sollen oder nicht. Vor Jahren entdeckte Stevens' Team, dass dieses Komplementsystem im Gehirn von den Mikroglia genutzt wird, um zu entscheiden, welche Gehirnteile verdaut werden müssen. Bei vielen Gehirnerkrankungen - einschließlich der Huntington-Krankheit - wird dieses Komplementsystem überaktiv und frisst Teile, die eindeutig mit dem Signal "Friss mich nicht" gekennzeichnet sind. Das Team möchte herausfinden, ob das Komplementsystem eine Schlüsselrolle beim Verlust von Synapsen spielt, der bei der Huntington-Krankheit bekanntlich auftritt.

Sie haben sehr ausgeklügelte Mikroskoptricks entwickelt, um bestimmte Synapsenpopulationen in den von der Huntington-Krankheit betroffenen Gehirnregionen zu identifizieren. Bei Huntington-Mäusen gibt es ein ganz bestimmtes Muster des Synapsenverlusts, das sich mit zunehmendem Alter verschlimmert. Ähnliche Veränderungen sind auch in den Gehirnen von Huntington-Patienten zu beobachten. Wie auch bei anderen Krankheiten wurden diese anfälligen Synapsen mit "Friss mich"-Signalen für das Komplementsystem versehen. Das deutet darauf hin, dass Mikroglia in Mäusen und Patienten mit der Huntington-Krankheit dazu beitragen könnten, diese kritischen Synapsen aus dem Gehirn zu entfernen, was möglicherweise zum Fortschreiten der Krankheit beiträgt.

In Gehirnen, die von Huntington-Patienten gespendet wurden, fand das Team von Stevens deutliche Hinweise auf wütende, aktivierte Mikroglia. Sie wandten sich daraufhin wieder Mäusen zu, wo sie dieses System manipulieren können, um zu sehen, welche Rolle es beim Fortschreiten der Krankheit spielt. Ein Unternehmen - Annexon Biosciences - hat ein Medikament entwickelt, das die Komplementaktivierung blockiert. Damit können wir die Frage beantworten, ob die Blockierung dieser hyperaktiven "Friss mich"-Aktivität zur Entwicklung von Huntington-ähnlichen Symptomen in Huntington-Modellmäusen beiträgt. Die Behandlung von Huntington-Mäusen mit diesem Medikament bewirkte genau das, was es bewirken sollte - es verhinderte, dass kritische Hirnregionen mit dem Etikett "Friss mich" versehen wurden. Dies erlaubt uns die Frage, ob diese Entfernung von Synapsen bei Krankheiten wie der Huntington-Krankheit gut oder schlecht ist. Mit einem anderen Ansatz - einer genetischen Veränderung der Mäuse, um das Komplementsystem vollständig zu blockieren - untersucht das Team den Zusammenhang zwischen Komplementaktivierung und Symptomen. Spannenderweise sehen sie bei Mäusen mit Huntington-Modell einen Schutz vor einigen Huntington-ähnlichen Symptomen.

Aber wie sieht es bei Huntington-Patienten aus? Passieren ähnliche Dinge in den Gehirnen von echten Patienten? Mit Hilfe von Clarity konnte das Team Zugang zur Liquorflüssigkeit von Huntington-Patienten erhalten. Diese Flüssigkeit, die das Gehirn umspült, kann eine nicht-invasive Methode zur Entnahme von Gehirnproteinen sein. Wie vorhergesagt, gab es in der Rückenmarksflüssigkeit von Huntington-Patienten deutliche Anzeichen für eine erhöhte Aktivierung des Komplementsystems. Eine kleine Humanstudie mit Huntington-Patienten wird derzeit von Annexon durchgeführt.

Es ist sehr interessant zu sehen, wie scheinbar sehr grundlegende biologische Studien schnell in Studien mit Huntington-Patienten umgesetzt werden können!

Stammzellenforschung!

Als nächstes ist Dr. Leslie Thompson von der UC Irvine an der Reihe. Thompson ist seit langem führend auf dem Gebiet der Verwendung von Stammzellen zum Verständnis und zur Behandlung der Huntington-Krankheit. Stammzellen sind sehr spezielle Zellen, die dazu

gebracht werden können, sich in jeden anderen Zelltyp im Körper zu verwandeln, auch in die Gehirnzellen, die bei der Huntington-Krankheit anfällig sind.

In der Vergangenheit mussten diese Zellen aus menschlichen Embryonen isoliert werden, aber in jüngster Zeit haben Forscher gelernt, normale Zellen von erwachsenen Menschen dazu zu bringen, Stammzellen zu werden. Diese "induzierten pluripotenten Stammzellen" sind ein erstaunliches Instrument, das es den Forschern ermöglicht, im Labor echte Gehirnzellen zu erzeugen.

Dr. Thompson vertritt ein großes Konsortium mit der Bezeichnung Stem Cells for HD (SC4HD), das die Bemühungen um die Entwicklung potenzieller Zellersatztherapien für die Huntington-Krankheit koordiniert. Sie haben umfangreiche Studien durchgeführt, um Stammzelllinien als potenzielle Quelle für Transplantationsstudien bei Menschen mit der Huntington-Krankheit zu entwickeln. Zellen sind kompliziert! Das Team hat einen enormen Standardisierungsaufwand betrieben, um eine sehr gut charakterisierte Quelle von Spenderzellen zu schaffen. Sie verwenden diese menschlichen Stammzelllinien in Experimenten mit Huntington-Mausmodellen, um herauszufinden, ob die Transplantation von Zellen in das Gehirn die Huntington-ähnlichen Symptome bei Mäusen verbessert. Interessanterweise führt die Transplantation menschlicher Stammzellen zu erheblichen Verbesserungen. Dies ist ein Konzeptnachweis, der zeigt, dass die Implantation von Stammzellen bei Mäusen zu einer gewissen Verbesserung der Huntington-relevanten Symptome führen kann. Das Verständnis der Grundlagen dieser Verbesserungen könnte es dem Team ermöglichen, vorherzusagen, welche Symptome bei Huntington-Patienten zu behandeln sind.

Langfristige Studien an Mäusen zeigen eine bemerkenswerte Verbesserung der Bewegungssymptome eines Huntington-Mausmodells, das mit menschlichen Stammzelltransplantaten behandelt wurde. Interessanterweise konnte das Team seine Verfahren verfeinern, um die Überlebensrate der transplantierten Zellen zu erhöhen.

Thompson skizziert die klinischen Studien des Konsortiums, um alle Anforderungen der Regulierungsbehörden für Studien am Menschen zu erfüllen. Ein offensichtliches Anliegen bei Stammzellen ist es, sicherzustellen, dass sie sich nicht zu unerwarteten Zelltypen entwickeln oder Tumore verursachen. Diese Studien sind bereits im Gange - einschließlich der Erprobung der chirurgischen Methoden, die erforderlich sind, um die Stammzellen an der richtigen Stelle im Huntington-Gehirn zu implantieren. Wir wollen keine Transplantate an der falschen Stelle!

Dies ist der Abschluss einer spannenden Vortragsreihe, die sich mit neuen Behandlungsmethoden für die Huntington-Krankheit befasst. Heute Nachmittag wird David Baker von der University of Washington als Hauptredner auftreten. Wir werden über diesen Vortrag nicht twittern - bleiben Sie also dran, wenn es morgen weitere spannende Neuigkeiten gibt!

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.

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

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

Therapie Behandlungen

Synapse Die Stelle der Verbindung zwischen zwei Neuronen im Gehirn

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

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 2011-2025. 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 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/321>