

## Hereditary Disease Foundation (HDF) Konferenz 2024 – Tag 2

Lesen Sie aktuelle Informationen über klinische Studien und wissenschaftliche Forschung zur Huntington-Krankheit von Tag 2 des 2024 HDF Milton Wexler Biennial Symposium #HDF2024



Von Dr Tamara Maiuri, Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding

10. August 2024 Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding  
Übersetzt von Rebecca

---

**W**illkommen zu Tag 2 der Konferenz der Hereditary Disease Foundation (HDF)! Den Vormittag haben wir damit verbracht, ein Interview zwischen einem Neurologen und einem Patienten mit Huntington zu hören. Alle HDF-Tagungen beginnen auf diese Weise, um die Wissenschaftler besser mit den Menschen in Kontakt zu bringen, auf die es ankommt, nämlich denjenigen, die an Huntington leben.

## Unterschiedliche Geschmacksrichtungen von HTT

Der erste Redner ist Tony Reiner, der sich mit der Struktur des Gehirns und deren Veränderungen bei Huntington beschäftigt. Interessanterweise wirkt sich die Huntington-Krankheit nicht auf das gesamte Gehirn gleichermaßen aus. Es gibt bestimmte Teile, die anfälliger sind - insbesondere eine Region namens Striatum, die sich fast genau in der Mitte des Gehirns befindet.



*Alle zwei Jahre treffen sich Huntington-Forscher aus aller Welt in Boston am Charles River, um ihre Forschungsergebnisse auszutauschen und voneinander zu lernen, damit wir der Behandlung von Huntington ein Stück näher kommen.*

*Quelle: Mary Jane Goode*

Die Zellen im Striatum neigen dazu, bei der Huntington-Krankheit zu erkranken und abzusterben, so dass dieser Teil des Gehirns mit fortschreitender Krankheit kleiner wird. Der äußere, faltige Teil des Gehirns, der so genannte Kortex, schrumpft bei Huntington ebenfalls.

Das Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht, produziert ein Protein (Huntingtin, HTT), das ziemlich klebrig ist und im Gehirn verklumpt. Tony untersucht Gehirne, die großzügig von Huntington-Familien gespendet wurden, um herauszufinden, wo diese verklebten Klumpen im Gehirn zu finden sind.

Tonys Labor hat gespendete Gehirne untersucht, um den Verlust verschiedener Hirnregionen in verschiedenen Krankheitsstadien zu messen, um herauszufinden, ob die am meisten gefährdeten Regionen diejenigen sind, in denen sich das HTT-Protein am meisten befindet. Überraschenderweise ist dies nicht immer der Fall.

Tatsächlich produzieren bestimmte Zellen im Gehirn, die nicht sehr anfällig für Huntington sind, viel mehr HTT-Protein als sehr anfällige Zellen im Striatum. Ziemlich überraschend!

Wenn nicht das bloße Vorhandensein des HTT-Proteins, was macht dann die Zellen im Striatum so anfällig? Um diese Frage zu beantworten, verfolgt Tony akribisch verschiedene Formen des klebrigen HTT-Proteins im gesamten Gehirn.

So wie es Schokolade in verschiedenen Formen gibt (heiße Schokolade, Tafel, Chips), so gibt es auch Proteine in verschiedenen Formen. Diese verschiedenen Proteinformen können unterschiedliche Funktionen erfüllen, gute oder schlechte, und manche Formen des klebrigen HTT-Proteins können sogar giftig sein.

Wenn die Forscher wissen, welche Form des Proteins in welchen Bereichen des Gehirns vorkommt, können sie besser verstehen, ob bestimmte Arten von HTT giftiger sind als andere, was dazu beitragen könnte, die Auswirkungen von Huntington auf das Gehirn besser zu verstehen.

## Es geht nicht nur um Neuronen

Als Nächstes ist Osama Al Dalahmah an der Reihe, ein weiterer Hirnpathologe, der die Struktur und Funktion des Gehirns untersucht. Er wird uns über seine Forschungen zu einer sternförmigen Zelle im Gehirn, den Astrozyten, berichten.

Neuronen wird bei der Huntington-Krankheit viel Aufmerksamkeit geschenkt - und das zu Recht! Neuronen sind der Zelltyp, der elektrische Signale sendet, damit wir denken, uns bewegen und fühlen können. Und sie sind der Zelltyp, der am meisten von Huntington betroffen ist. Aber Neuronen sind nicht die einzigen Zellen, aus denen das Gehirn besteht.

Astrozyten sind mit den Neuronen verbunden und tragen dazu bei, die Umgebung des Gehirns aufrechtzuerhalten, damit die Neuronen glücklich und gesund bleiben. Wir haben bereits früher über [Astrozyten und die Rolle, die sie bei Huntington spielen] geschrieben (<https://de.hdbuzz.net/341>).

Osamas Gruppe geht der Frage nach, wie sich Astrozyten bei Menschen mit Huntington unterscheiden und ob Astrozyten sogar vor der Krankheit schützen können! Mithilfe von gespendeten Gehirnproben und modernster Technologie können sie die winzigen Unterschiede zwischen den einzelnen Astrozytenzellen in einer Gehirnprobe untersuchen.

Insbesondere untersuchen sie, welche Gene in den Astrozyten im Gehirn von Menschen mit Huntington ein- und ausgeschaltet werden. Es scheint einige Muster zu geben, die eine "molekulare Signatur" für Astrozyten bei Huntington bilden. Interessanterweise scheinen Zellen mit einigen dieser molekularen Signaturen tatsächlich so angepasst zu sein, dass sie zum Schutz des Gehirns bei Huntington beitragen.

Osama vergleicht Neuronen mit Crowdsurfern, die von der Menge getragen werden, in diesem Fall von unterstützenden Astrozyten. Einige Astrozyten bei Menschen mit Huntington unterstützen Crowd-Surfing-Neuronen, aber andere, die nicht über die richtige Signatur verfügen, lassen einen Sturzflug scheitern. Kein Spaß für Crowd-Surfing-Neuronen!

**„Wie wir bereits auf dieser Tagung gehört haben, hebt eine steigende Flut alle Schiffe - die Entdeckung von Therapien für eine Hirnerkrankung könnte Auswirkungen auf andere Krankheiten haben, einschließlich der Huntington-Krankheit.“**

## **Der zelluläre Mülleimer**

Als Nächstes wird Joan Steffan über ihre Forschungsarbeit sprechen, in der sie untersucht, was das Huntington-Protein (HTT) normalerweise tut. Wir wissen, dass das mutierte HTT bei der Huntington-Krankheit nicht gut funktioniert. Aber das gesunde HTT-Protein hat viele wichtige Aufgaben in gesunden Zellen zu erfüllen, und Joan und die anderen Redner dieser Sitzung sind an der Untersuchung dieser Funktionen interessiert.

Joan untersucht die Rolle des HTT-Proteins bei der Beseitigung von Zellbestandteilen, die nicht mehr benötigt werden. Dieser Prozess, Autophagie genannt, ist sehr wichtig für die Gesunderhaltung der Zellen. Joan fand heraus, dass HTT mit vielen befreundeten Proteinen in der Zelle zusammenarbeitet, um den Müll der Zelle zu beseitigen.

Viele Proteine, die an der Autophagie beteiligt sind, binden sich über eine molekulare Markierung an den Zella Müll. Joans Team fragte sich also, ob das HTT-Protein diese Markierung ebenfalls binden kann. Wie sich herausstellte, kann es das in einem Reagenzglas!

Das HTT-Protein ist riesig, eines der größten, die unser Körper herstellt. Joan und ihr Team haben den genauen Teil des HTT-Proteins kartiert, der an diesen Tag bindet. Die Region, in der die Markierung gebunden wird, befindet sich genau am Rande der Donut-Struktur dieses riesigen Moleküls.

Bei näherer Betrachtung stellte Joan die Frage, welcher zelluläre Müll vom HTT-Protein gebunden werden könnte. Sie fand heraus, dass viele davon Proteine waren, deren Aufgabe es normalerweise ist, genetische Nachrichtenmoleküle, so genannte RNA, zu binden. Joan hat viele Ideen, was dies für die Biologie von Huntington bedeuten könnte.

Sie fand auch heraus, dass die expandierte Form von HTT, die Huntington verursacht, enger mit dem Trash-Tag interagiert. Dies gibt uns weitere Hinweise auf die normale Rolle von HTT und darauf, was bei der Huntington-Krankheit schief laufen könnte.

## **Huntingtins bester Freund - HAP40**

Als nächstes ist Rachel Harding von HDBuzz an der Reihe! Sie wird uns von coolen neuen Tools erzählen, die sie einsetzt, um die Struktur unseres Lieblingsproteins besser zu verstehen.

Rachel erinnert uns daran, wie groß das HTT-Protein ist. Sie ist sehr an seiner Form interessiert: eine Hälfte sieht aus wie ein Donut, der mit der anderen Hälfte durch eine

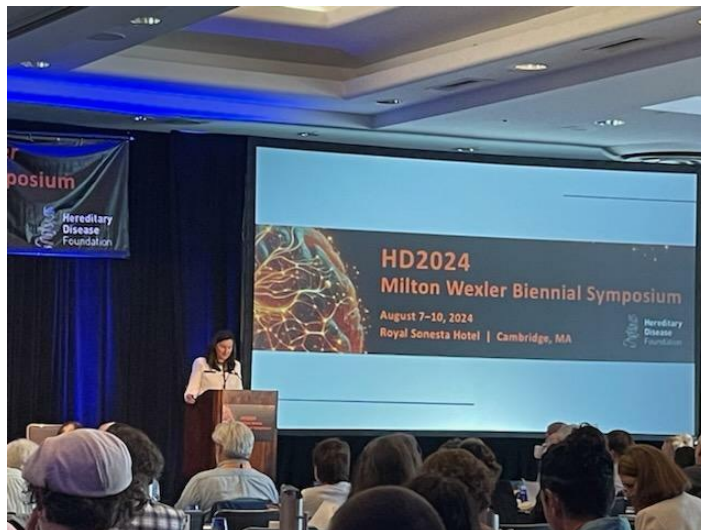
Brücke verbunden ist. Diese beiden Hälften werden von einem anderen Protein namens HAP40 zusammengehalten.

Rachels Labor ist sehr gut darin, das HTT-Protein in einem Reagenzglas herzustellen. Dies wird von Labors in der ganzen Welt genutzt, um zu verstehen, was das HTT-Protein tut.

Um zu verstehen, was ein Protein tut, ist es wichtig zu wissen, mit welchen anderen Proteinen es interagiert. Eines der Instrumente, mit denen diese Wechselwirkungen entdeckt werden können, sind Antikörper. Es ist also sehr wichtig, dass die HTT-Antikörper von guter Qualität sind. Die gute Nachricht ist, dass wir einige hervorragende Antikörper haben. Die schlechte Nachricht ist, dass einige der Antikörper, die regelmäßig von Huntington-Forschungslabors verwendet werden, nicht so gut sind.

Um sicherzustellen, dass wir die bestmöglichen Instrumente verwenden, entwickelt Rachel eine Alternative zu Antikörpern, die so genannten Makrozyklen. Dabei handelt es sich um kleine Moleküle, die sehr fest an HTT binden und mit anderen Dingen wie fluoreszierenden Markierungen versehen werden können, die das HTT-Protein zum Leuchten bringen. Sehr cool!

Mithilfe verschiedener ausgefallener Technologien findet Rachels Gruppe genau heraus, wo jeder Makrozyklus auf der HTT-HAP40-Struktur bindet.



*Meghan Donaldson, Geschäftsführerin des HDF, eröffnete Tag 2 der Konferenz mit einer Begrüßungsrede, in der sie die Hartnäckigkeit und Ausdauer von HD-Forschern hervorhob - Eigenschaften, die häufig bei Menschen mit HD zu beobachten sind, wie bei ihrem Bruder Christopher, der kürzlich an Huntington im Spätstadium verstarb.*

*Quelle: Julie Porter*

Makrozyklen können für viel mehr als nur die Untersuchung von HTT im Reagenzglas verwendet werden. Sie können auch HTT in Zellen verfolgen, was entscheidend dazu beitragen wird, die Funktion von HTT zu verstehen und herauszufinden, was bei Huntington falsch laufen könnte.

Sie können auch verwendet werden, um "Taschen" im HTT-Protein zu finden, die sich als

Ziel für Medikamente eignen würden.

## Tempo aufnehmen

Als Nächstes wird Bob Handsaker über die somatische Expansion bei Huntington sprechen - die Idee, dass in einigen Zellen die CAG-Wiederholung mit der Zeit länger werden kann. Huntington-Wissenschaftler versuchen herauszufinden, wie dies zum Fortschreiten der Krankheit beitragen könnte - ein sehr spannendes Forschungsgebiet.

Bob und das Team, mit dem er in Harvard zusammenarbeitet, haben ein Modell entwickelt, das zeigt, wie die somatische Expansion in den Zellen abläuft, zunächst in einer langsamen und dann in einer schnellen Phase. Sie haben Beweise aus dem Gehirngewebe von Menschen gesammelt, die an Huntington verstorben sind, und glauben, dass sie dieses Modell unterstützen.

Als Nächstes berichtet Bob über Veränderungen in den Genen, die an- und abgeschaltet werden, und wie dies mit der somatischen Expansion des CAG-Trakts korreliert. Interessanterweise sehen sie keinen großen Unterschied, bis die Ausdehnung sehr groß wird, etwa 150 CAGs.

Nachdem die Zellen diese sehr lange CAG-Wiederholungslänge erreicht haben (was Jahrzehnte dauert), kommt es zu beschleunigten Veränderungen in den Genen, die ein- und ausgeschaltet werden, was zu Toxizität in der Zelle und schließlich zum Tod dieser Zellen führt.

Das Modell, das Bob vorschlägt, steht in gewisser Weise im Gegensatz zu den Daten, die von anderen Wissenschaftlern veröffentlicht wurden, von denen viele im Saal anwesend sind - aber dafür sind Konferenzen ja da, um diese heißen Themen zu diskutieren und zu sehen, wie die kollektiven Beweise ausfallen, um die Wissenschaft voranzubringen.

Interessanterweise handelt es sich bei den Genen, die in den Neuronen des Striatums (dem Zentrum des Gehirns) ausgeschaltet sind, um Gene, die mit der "Zellidentität" in Verbindung stehen. Das bedeutet, dass die Zellen in gewisser Weise ihre Fähigkeit verlieren, zu erkennen, welche Art von Zelle sie sind.

Bob und sein Team untersuchten auch die Proteinklumpen, die sie im Gehirn sehen, und wie sich diese im Laufe der Zeit verändern. Ihre Modellierung und Analyse legt nahe, dass es sich hierbei um ein spätes Merkmal der Huntington-Krankheit handelt, das nur bei einer Untergruppe von Zellen im Gehirn auftritt.

Insgesamt legt das von Bob vorgeschlagene Modell nahe, warum die Entwicklung der Huntington-Krankheit Jahrzehnte dauern kann, und sie hoffen, dass es zur Entwicklung besserer Therapeutika für die Huntington-Krankheit verwendet werden kann, oder um zu verfolgen, wie neue Medikamente die Huntington-Krankheit verlangsamen oder aufhalten können.

# Unterschiedliche Krankheit, ähnliche Auswirkungen

Der nächste Redner ist Harry Orr, der sich mit einer anderen CAG-Repeat-Krankheit beschäftigt, der spinocerebellären Ataxie 1 (SCA1). Es gibt zwar Ähnlichkeiten mit Huntington, aber auch Unterschiede. SCA1 tritt typischerweise im Erwachsenenalter auf, verursacht Bewegungsstörungen und Probleme beim Denken. Wie bei Huntington gibt es auch hier keine Behandlung.

Ein wesentlicher Unterschied ist der primär betroffene Zelltyp. Während bei der Huntington-Krankheit in erster Linie Neuronen des Striatums betroffen sind, ist bei SCA1 in erster Linie eine andere Art von Gehirnzellen betroffen, die Purkinje-Zellen in einem Bereich des Gehirns, dem Kleinhirn.

**„Im Huntington-Bereich wird sehr coole Wissenschaft betrieben! “**

Harrys Labor hat an der Entwicklung von Mausmodellen für SCA1 gearbeitet, um diese Krankheit besser zu verstehen. Sie verwenden diese Modelle, um die somatische Expansion in verschiedenen Teilen des Gehirns zu untersuchen.

Es scheint, dass die fortlaufende CAG-Expansion nicht nur bei der Huntington-Krankheit vorkommt, sondern ein gemeinsames Merkmal mehrerer Krankheiten ist, einschließlich SCA1. Wie wir bereits auf dieser Tagung gehört haben, hebt eine steigende Flut alle Schiffe - die Entdeckung von Behandlungsmöglichkeiten für eine Hirnerkrankung könnte Auswirkungen auf andere Krankheiten haben, einschließlich der Huntington-Krankheit.

## Lage, Lage, Lage

Unser letzter Vortrag an Tag 2 stammt von Longzhi Tan mit dem Titel “3D genome architecture across the lifespan and in HD” - das klingt nach Hightech!

Jede unserer Zellen trägt das gesamte Genom - unsere gesamte DNA - in ihrem Zellkern. Tan analysiert die Form dieser DNA auf der Ebene der einzelnen Zelle. Es ist unglaublich schwierig, die Form der DNA zu messen. Das liegt daran, dass die Form der DNA von Zelle zu Zelle unterschiedlich ist, so dass die Formen innerhalb von zwei Zellen nicht identisch sind.

Tan entwickelte seine eigene Technik, um diese Probleme zu lösen und die Form der DNA in vielen Zellen zu bestimmen. Die Kombination von Computern mit Mikroskopen bietet eine Hightech-Lösung, die es ihm ermöglicht, die Form der DNA innerhalb des Zellkerns zurückzurechnen.

Er zeigt dem Publikum supercoole Videos, die ein hörbares Raunen im Publikum hervorgerufen haben. Es wird sehr coole Wissenschaft im Huntington-Bereich betrieben!

Jede Zelle verwendet unterschiedliche Gene, um ihre Aufgabe zu erfüllen. Tan erklärt, wie sich die von einem Zelltyp verwendeten Gene im Zellkern aufeinander zu bewegen. Bei der Huntington-Krankheit sind wir natürlich an Gehirnzellen interessiert. Tan kann den Unterschied zwischen verschiedenen Gehirnzelltypen einfach anhand der Position ihrer Gene erkennen. Wahnsinn!

Tan setzt seine coole Technologie ein, um die Huntington-Krankheit zu erforschen, indem er untersucht, ob die Krankheit die Position der DNA in einer Zelle beeinflusst und ob sich dadurch ändern kann, welche Gene an- oder abgeschaltet sind. Er arbeitet derzeit an diesen Fragen in Mäusen, die als Modell für Huntington dienen. Sie haben herausgefunden, dass die größten Unterschiede in der 3D-Form der DNA genau in den Zellen auftreten, die bei Huntington anfällig sind!

Tan untersucht auch, wie sich die Form der DNA verändert, wenn er ein Gen namens MSH3 ausschaltet, das mit somatischer Instabilität in Verbindung gebracht wird. Durch das Ausschalten von MSH3 wird die Lage der DNA so verändert, dass sie besser zu Zellen ohne Huntington passt.

Alles in allem ist Tans Arbeit ein supercooles Debüt einer neuen Technologie, mit der die Huntington-Krankheit bis ins kleinste Detail analysiert werden kann.

Das war's von uns für Tag 2 der Konferenz! Wir werden an Tag 3 zurückkommen, um über Neuigkeiten zu anderen Zellen als Neuronen, somatischer Instabilität und DNA-Reparatur zu berichten. Bleiben Sie auf dem Laufenden!

---

*Sarah Hernandez ist Angestellte der Hereditary Disease Foundation. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ...](#)*

---

## **GLOSSAR**

**CAG-Wiederholung** Der Abschnitt der DNA am Anfang des Huntington-Gens, der die Sequenz CAG viele Male wiederholt enthält und ungewöhnlich lang ist bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln

**Zellkern** Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

**Genom** Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

**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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 29. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/375>