

Hereditary Disease Foundation (HDF) Konferenz 2024 – Tag 3

Lesen Sie unsere Live-Tweet-Zusammenstellung von klinischen Studien und wissenschaftlicher Forschung zur Huntington-Krankheit von Tag 3 des 2024 HDF Milton Wexler Biennial Symposium #HDF2024



Von Dr Rachel Harding und Dr Sarah Hernandez

12. August 2024

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding

Übersetzt von Rebecca

Wir sind zurück für Tag 3 der Konferenz der Hereditary Disease Foundation (HDF)! Als erstes steht eine Sitzung über RNA-Dynamik auf dem Programm - was ist das?! Lesen Sie weiter, um es herauszufinden!

Unterschiedliche HTT-Formen haben unterschiedliche Auswirkungen

Als erstes wird uns Gill Bates von ihrer Arbeit berichten, in der sie untersucht, wie die somatische Expansion die Krankheit verursacht und Ideen untersucht, die auf verschiedene Formen von HTT abzielen, um die Entwicklung von Therapien gegen Huntington zu unterstützen.



An der Konferenz der Hereditary Disease Foundation 2024 nehmen fast 300 der weltweit führenden Forscher auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit teil.

Quelle: Erica Matisz

Das HTT-Gen ist sehr lang! Und manchmal werden nur Teile davon in Protein umgewandelt, vor allem der Anfangsteil. Das kommt bei Huntington häufiger vor. Es hat sich herausgestellt, dass das erste kleine Stück - HTT1a genannt - ziemlich giftig für Zellen ist.

Gills Team erforscht HTT1a in Mausmodellen der Huntington-Krankheit und hat eine Reihe von Mäusen mit unterschiedlichen CAG-Wiederholungslängen untersucht, von Mäusen mit einer niedrigen CAG-Wiederholungszahl bis hin zu Huntington-Mäusen mit einer sehr hohen CAG-Zahl. Dann messen sie, welche Formen des HTT-Proteins in diesen Mäusen gebildet werden.

Interessanterweise stellen sie fest, dass je länger die CAG-Wiederholung ist, desto mehr des HTT1a-Fragments wird gebildet. Möglicherweise wird also zumindest ein Teil der krankheitsbedingten Toxizität durch eine erhöhte Expression von HTT1a verursacht. Bei Mäusen mit längeren CAG-Wiederholungen und mehr HTT1a-Bits wurden auch mehr klebrige HTT-Protein-Klumpen gefunden, was darauf hindeutet, dass HTT1a hauptsächlich diese Protein-Klumpen bildet. In Mäusen mit längeren CAGs wird viel weniger von dem wirklich großen HTT in voller Größe gebildet. Zusammengenommen deutet dies darauf hin, dass längere CAGs mehr der toxischen Proteinformen (wie HTT1a) und weniger der anderen Proteinformen bilden.

Als Nächstes untersuchte Gills Team, was mit HTT geschah, wenn sie das Protein mit Mutationen veränderten, nicht in der CAG-Wiederholung, sondern in den Proteinbausteinen direkt vor dieser Region. Dadurch änderte sich, wo und wie viele Proteinklumpen sie in Mausmodellen von HD sehen konnten.

Welche Auswirkungen haben HTT1a und andere HTT-Fragmente auf die somatische Expansion? Mit dieser Frage beschäftigen sich Gill und ihr Team bei Mäusen. In dieser Arbeit verwendeten sie ein Mausmodell mit 185 CAG-Wiederholungen. Als sie ein Gen namens MSH3, das mit der somatischen Expansion in Verbindung steht, abschalteten, konnten sie die somatische Expansion stoppen, aber die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit traten bei den Mäusen weiterhin auf.

Dies könnte darauf hindeuten, dass die somatische Expansion gestoppt werden muss, bevor die CAG-Wiederholung diese extremen Längen, wie 185, erreicht. Diese Ergebnisse stammen jedoch von einem speziellen Mausmodell für HD. Wir brauchen mehr Daten, um dies besser zu verstehen und zu wissen, ob dasselbe beim Menschen passiert. Eine Einschränkung vieler HD-Mausmodelle besteht darin, dass sie von Geburt an extreme CAG-Zahlen aufweisen, so dass die Wissenschaftler Dinge sehen können, die die Symptome der Huntington-Krankheit nachahmen. Es ist möglich, dass diese Modelle der jugendlichen Form von Huntington nachahmen und nicht die häufigere Form im Erwachsenenalter, was der Grund dafür sein könnte, dass sie keine Veränderung der Symptome feststellen.

Gills Team arbeitet mit anderen Labors zusammen, um entweder die HTT-Vollversion oder das HTT1a-Fragment, bei dem es sich nach Ansicht von Gills Team um eine besonders toxische Form des Proteins handeln könnte, gezielt zu senken. Interessanterweise sehen sie nur dann eine Wirkung, wenn sie Mäusen eine Dosis verabreichen, wenn sie noch jung sind. Wenn sie die Auswirkungen der Senkung beider Formen auf die Verklumpung des

HTT-Proteins untersuchen, stellen sie die größte Wirkung fest, wenn sie speziell auf HTT1a abzielen. Sie sind auch in der Lage, die Proteinverklumpung stärker zu reduzieren, wenn sie die Mäuse früher behandeln.

Jüngste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung der Huntington-Krankheit die beste Lösung ist, was aber nicht bedeutet, dass Behandlungen bei Menschen, die später erkranken, nicht funktionieren. Das Tolle an der Huntington-Forschung ist, dass viele Menschen an einer Vielzahl von Ansätzen arbeiten. Wir legen viele Eier in viele Körbe!

Änderungen am Rezept

Als Nächstes wird uns Anukur Jain von seiner Arbeit darüber berichten, wie sich das RNA-Botschaftsmolekül in den Zellen faltet und wie dieser Prozess schief gehen kann.

Eine kurze Bio101-Lektion könnte hier hilfreich sein. Die DNA wird in eine Nachricht namens RNA umgewandelt, bevor sie in ein Protein umgewandelt wird. Proteine sind die funktionellen Moleküle einer Zelle, wie das Produkt eines Rezepts. Aber ohne die RNA-Botschaft, das Rezeptmolekül für das Protein, können sie nicht hergestellt werden.

„ Das Tolle am Bereich Huntington ist, dass viele Menschen an einer Vielzahl von Ansätzen arbeiten. Es liegen sozusagen viele Eier in vielen Körben. “

Die RNA-Botschaften von Genen mit Wiederholungserweiterungen, wie z. B. die CAG-Wiederholung bei HD, neigen dazu, sich seltsam zu falten, was zu Problemen bei der Herstellung des Proteins aus dieser Botschaft führt. Das ist so, als ob man etwas auf die Rezeptkopie verschüttet und 1 Ei statt 2 hinzufügt. Ups! Ankur erklärt dem Publikum, wie eine veränderte Faltung der RNA-Botschaft dazu führt, dass die Zelle unterschiedliche Proteinformen und -fragmente produziert. Genauso wie das Produkt Ihres Rezepts ein wenig anders ausfallen würde, wenn die Kopie, von der Sie ablesen, verändert wurde.

Mit Hilfe von Molekülen, die so konzipiert sind, dass sie unter dem Mikroskop leuchten, kann Ankur diese falsch gefalteten RNA-Botschaften in den Zellen in Echtzeit verfolgen. So kann er innerhalb von nur 10 Minuten beobachten, wie sie Strukturen bilden, die wie Tropfen in der Zelle aussehen. Sehr cool!

Ankur möchte herausfinden, ob die Schreibweise der RNA-Botschaft einen Einfluss darauf hat, wo sich diese tröpfchenartigen Strukturen im Zellkern bilden. Mit Hilfe von Zellen, die verschiedene RNA-Botschaften mit CAG-Wiederholungen herstellen, versucht sein Team, Antworten auf diese Frage zu finden.

Bislang hat Ankur diese Arbeit nur mit reinen CAG-Wiederholungen durchgeführt, nicht mit der HTT-Botschaft selbst. So kann er verfolgen, wie sich CAG-Wiederholungen auf tröpfchenförmige RNA-Botschaften auswirken, aber es beantwortet nicht die Frage, was mit diesem Prozess bei Huntington geschieht.

Modifikatoren der Expansion und des Auftretens von Symptomen

Als Nächstes ist Darren Monckton an der Reihe, der uns einige interessante Details über die Genetik der Huntington-Krankheit mitteilen wird. Darren und sein Team untersuchen die verschiedenen Varianten des HD-Gens, die Menschen haben, und wie sich dies auf den Verlauf der Krankheit auswirkt.

Darren ist in der Lage, Blutproben von Menschen mit Huntington zu untersuchen, um somatische Expansionen mit sehr empfindlichen Messungen zu ermitteln. Im Blut findet sich oft nur ein einziges zusätzliches CAG, was sich stark von den 10 bis 100 zusätzlichen CAGs unterscheidet, die wir in einigen Zellen des Gehirns finden. Anhand von Tausenden von Proben der Teilnehmer an der Enroll-HD-Studie haben sie die somatische Expansion im Laufe der Zeit verfolgt. Die beiden wichtigsten Faktoren, die zur somatischen Expansion beitragen, sind das Alter und eine größere Anfangslänge der CAGs.

Interessanterweise ist dies auch bei Menschen mit einer mittleren CAG-Zahl zu beobachten, die 27 bis 39 Wiederholungen entspricht. Bei diesen Menschen ist es unwahrscheinlich, dass sie im Laufe ihres Lebens klinische Symptome der Huntington-Krankheit entwickeln, doch Darrens Team stellt fest, dass auch sie eine somatische Instabilität aufweisen. Darren glaubt, dass dies bedeutet, dass somatische Instabilität an sich nicht ausreicht, um eine Krankheit auszulösen. Vielleicht brauchen wir die extremere somatische Instabilität, die wir bei Menschen mit HD im Erwachsenenalter sehen, normalerweise mit 40-50 CAGs, um Anzeichen und Symptome der Krankheit auszulösen.

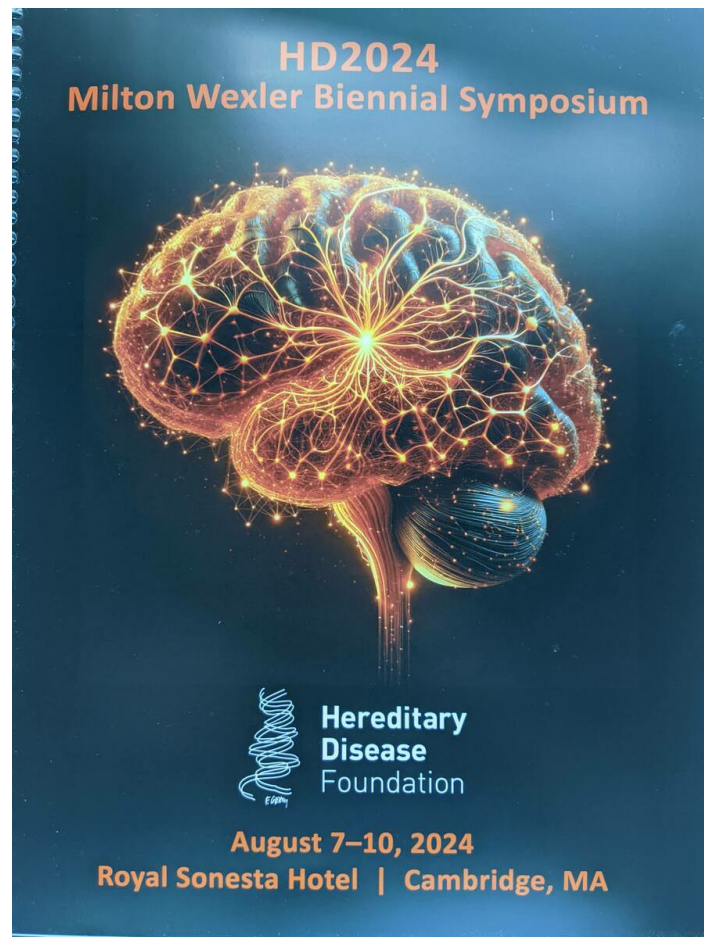
Bei manchen Menschen kommt es zu einer stärkeren oder schwächeren somatischen Expansion, als wir im Durchschnitt erwarten würden. Anhand der Daten von Tausenden von Menschen mit Huntington kann Darrens Team die genetischen Modifikatoren herausfinden, die die Geschwindigkeit der somatischen Expansion beeinflussen. In diesem Datensatz können wir viele der gleichen Gene erkennen, die zuvor als Einflussfaktoren für das Auftreten von Huntington-Symptomen identifiziert wurden - viele davon sind Gene, die für die Reparatur von DNA entscheidend sind, insbesondere die kleinen Schleifenstrukturen, von denen die Wissenschaftler annehmen, dass sie sich häufig in sich wiederholenden CAG-DNA-Strängen bilden.

Dies ist insofern von Bedeutung, als es darauf hindeutet, dass genau die Gene, die die somatische Expansion steuern, auch die Gene sein könnten, die das Alter des Auftretens der Symptome kontrollieren. Etwas, das in letzter Zeit das Interesse vieler Forscher geweckt hat! ABER, nicht *alle* Gene, die mit der DNA-Reparatur in Verbindung stehen, tauchen als Modifikatoren sowohl für das Alter des Symptombeginns als auch für die somatische Expansion auf. Warum ist das so? Das ist etwas, das Darren gerne verstehen möchte.

Darren vermutet, dass dies mit der Menge der einzelnen vorhandenen DNA-

Reparaturproteine zusammenhängen könnte. Die Zelle kann von einigen Molekülen nur eine bestimmte Menge verwenden, so dass mehr nicht immer eine stärkere Wirkung bedeutet. So wie ein Glas nur eine bestimmte Menge Wasser fassen kann, bedeutet das Einschenken in eine überquellende Tasse nicht, dass man mehr Wasser hinzufügt.

Viele der Treffer sind Helferproteine, die bei der DNA-Reparatur und -Verarbeitung helfen, so dass ihre Rolle bei der somatischen Instabilität vielleicht etwas subtiler ist. Es handelt sich hier eindeutig um einen komplexen Prozess, so dass die Wissenschaftler von HD damit beschäftigt sein werden, dies alles herauszufinden.



Das wunderschöne Programmheft für die HDF-Tagung HD2024 zeigt die Verbindungen im gesamten Gehirn auf und gipfelt in einem Knotenpunkt im Striatum - der zentralen Hirnregion, die bei Huntington am meisten betroffen ist.

Darren hat uns auch gesagt, dass das HTT-Gen selbst die somatische Instabilität verändert! Dies wird nicht durch die CAG-Wiederholung verursacht, sondern durch andere Veränderungen im Buchstabencode des HTT-Gens und in den DNA-Regionen, die das HTT-Gen im genetischen Code umgeben. Insgesamt deutet dies darauf hin, dass es wahrscheinlich verschiedene Mechanismen gibt, die alle gleichzeitig wirken, um die Geschwindigkeit der somatischen Expansion und das Auftreten der klinischen Symptome zu verändern. Die Huntington-Krankheit wird oft als die komplizierteste Krankheit mit nur einem Gen bezeichnet - wir glauben, dass das wahrscheinlich stimmt!

Darrens Team untersuchte auch eine andere CAG-Repeat-Krankheit, SCA3 genannt. Auch bei diesen Menschen wurde in den Proben eine somatische Instabilität des betroffenen Gens ATXN3 festgestellt, aber der Effekt ist nicht so stark wie bei Menschen mit Huntington, und zwar im HTT-Gen. Wie wir bereits in mehreren anderen Vorträgen gehört haben, wird die Definition dieser Prozesse bei einer Krankheit auch Auswirkungen auf andere Krankheiten haben.

Big Data zur Lösung großer Probleme

Als Nächstes ist X. William Yang an der Reihe. In seinem Labor werden Mausmodelle der Huntington-Krankheit entwickelt, die er mit Forschern auf der ganzen Welt teilt, um die Krankheit zu untersuchen. In seinem heutigen Vortrag wird er darüber sprechen, warum seiner Meinung nach einige Zellen bei Huntington kränker zu sein scheinen als andere.

William zeigt einen supercoolen Film, der sich durch das Gehirn einer Maus bewegt, mit leuchtenden Markierungen, die zeigen, wo sich die klebrigen HTT-Protein-Klumpen befinden. Sie befinden sich hauptsächlich in der Mitte des Gehirns, im Striatum, und an den äußeren faltigen Rändern, im Kortex. Sie wollen herausfinden, wie die Klumpen mit der somatischen Expansion in verschiedenen Teilen des Mäusegehirns übereinstimmen und wie sich dies darauf auswirkt, welche Gene ein- und ausgeschaltet werden. Auf diese Weise können sie versuchen herauszufinden, warum einige Zellen bei Huntington stärker erkranken.

Williams Team führte ein umfangreiches Experiment durch, bei dem sie über 100 verschiedene Gene in ihrem Mausmodell ausschalteten. Wahnsinn! Das ist eine Menge Arbeit, die viele nützliche Daten für alle auf diesem Gebiet liefern wird. Sie konzentrierten sich auf das Ausschalten von Genen, von denen sie glauben, dass sie die globalen Veränderungen von Genen, die bei Huntington ein- und ausgeschaltet werden, kontrollieren könnten.

Anschließend untersuchten sie, wie sich das Ausschalten der einzelnen Gene auf die Anzeichen und Symptome von Huntington auswirkt. Als sie viele der DNA-Reparaturgene aus den Modifikatorstudien ausschalteten, verbesserte sich die Situation - eine gute Nachricht für diejenigen, die an diesen Genen als Angriffspunkte für Medikamente arbeiten!

Und als ob dieses Experiment nicht schon groß genug wäre, untersuchten William und sein Team diese Mäuse auch noch mit einer Einzelzellanalyse, bei der sie untersuchten, wie jede einzelne Zelle im Gehirn der Mäuse betroffen war. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen war das Striatum der am stärksten betroffene Bereich des Gehirns.

William hebt Daten aus einem speziellen Experiment hervor, bei dem die Expression von MSH3 ausgeschaltet wurde, einem beliebten Ziel, da es die somatische Expansion bei HD beeinflusst. Als MSH3 gesenkt wurde, wurden die klebrigen HTT-Protein-Klumpen in seinem Mausmodell reduziert.

All dies miteinander zu verbinden, um herauszufinden, was genau bei der Huntington-Krankheit vor sich geht und welche Ereignisse in welcher Reihenfolge ablaufen, ist für die Huntington-Wissenschaftler immer noch eine schwierige Aufgabe. Es gibt keinen klaren Konsens... noch nicht! Aber es gibt eine Menge kluger Leute, wie die in Williams Team, die alle an dem Fall arbeiten.

Zusammenarbeiten

„Und vielleicht war das Grundthema der Konferenz bisher, dass es viele ähnliche Mechanismen bei allen Krankheiten gibt, die bei der Behandlung vieler Erkrankungen helfen könnten.“

Als Nächstes ist Anna Pluciennik an der Reihe, die sich mit DNA-Studien beschäftigt und ein Gen namens FAN1 untersucht, das nachweislich den Zeitpunkt des Auftretens von Huntington-Symptomen beeinflusst. Bei Menschen mit einem höheren FAN1-Gehalt treten die Symptome der Huntington-Krankheit später auf als bei Menschen mit einem niedrigeren Gehalt. Aber warum ist das so und wie kommt es dazu? Genau das möchte Anna herausfinden!

Annas Labor arbeitet nicht mit Zellen in einer Schale oder mit Mausmodellen der Huntington-Krankheit, sondern nur mit den genauen Molekülen, die sie untersuchen wollen. In dieser Art von reduziertem System können sie genau untersuchen, wie all diese molekularen Maschinen funktionieren. Es stellte sich heraus, dass FAN1 mit anderen Proteinmolekülen zusammenarbeiten muss, damit es seine Aufgabe der DNA-Reparatur erfüllen kann. Annas Team hat auf elegante Weise genau definiert, welche Proteine für die Arbeit von FAN1 erforderlich sind. Wir haben bereits über Annas Arbeit berichtet.

Annas Team nutzte leistungsstarke Mikroskope, um die Bindung von FAN1 an die DNA und einen seiner Partner, die PCNA, zu untersuchen. Durch das Sammeln vieler Bilder konnten sie ein detailliertes 3D-Modell des Molekülkomplexes erstellen und so genau herausfinden, wie sie zusammenarbeiten. Sie zeigt, dass die CAG-Wiederholung aus der DNA-Helix herausragt und sich ungünstig biegt, wenn sie an Proteine wie FAN1 und PCNA bindet. Dadurch kann FAN1 die DNA in der Nähe der Ausstülpung präzise zerschneiden, um den DNA-Reparaturprozess einzuleiten und die komisch aussehende Ausstülpung zu reparieren.

Anna arbeitet daran, genau herauszufinden, welcher Buchstabe im genetischen Code von FAN1 es ermöglicht, diese Extrusionen zu binden und zu zerschneiden - ein sehr hoher Detailgrad! Sie kann einige der in großen genetischen Studien ermittelten Variationen auf ihr Modell übertragen und diese Formen von FAN1 im Reagenzglas testen. Das ist cool, denn so kann ihr Team genau herausfinden, warum sich einige genetische Variationen auf das FAN1-Protein auswirken, und damit einen wichtigen Beweis dafür liefern, warum diese Variationen das Fortschreiten der Huntington-Krankheit beeinflussen.

Von anderen lernen

Unser letzter Vortrag an Tag 3 stammt von Alice Davidson, die sich mit einer anderen Krankheit der Wiederholungsexpansion beschäftigt, die das Auge betrifft, der Fuchs-Dystrophie. Sie ist eine der Hauptursachen dafür, dass manche Menschen eine Hornhauttransplantation benötigen. Alice und ihr Team haben die genetischen Grundlagen dieser Krankheit erforscht, um herauszufinden, was vor sich geht. In einem Gen namens TCF4 gibt es eine CTG-Wiederholung. Wenn dieser über 50 Wiederholungen hinausgeht, ist das Risiko, an Fuchs zu erkranken, wesentlich höher.

Alice ist der Ansicht, dass Fuchs ein gutes System für die Erprobung von Medikamenten sein könnte, die im Allgemeinen auf sich wiederholende Krankheiten abzielen, da die Krankheit erst spät einsetzt und Medikamente im Auge leichter verabreicht werden können als beispielsweise im Gehirn oder in den Muskeln.

Es gibt viele Parallelen zwischen Fuchs und anderen sich wiederholenden Krankheiten, wie z. B. Huntington, einschließlich der Toxizitäten, die bei RNA-Botschaftsmolekülen, klebrigen Proteinverklumpungen und anderen Merkmalen wie der somatischen Expansion beobachtet werden. Ähnlich wie die Ergebnisse von Darrens Team, über die wir bereits berichtet haben, zeigt uns Alice, dass bei Menschen, die einen längeren Repeat erben, eine größere Instabilität vorliegt. Als nächstes untersuchten sie, was die Instabilität des Repeats verursachen könnte.

Alice und ihr Team sind daran interessiert, einige der zugrundeliegenden Mechanismen zu definieren, die zu Fuchs führen. Und vielleicht war das Grundthema der Konferenz bisher, dass es bei allen Krankheiten viele ähnliche Mechanismen gibt, die bei der Behandlung vieler Krankheiten helfen könnten.

Das war's mit den Forschungs-Updates für Tag 3 - wir melden uns morgen wieder mit Updates vom letzten Tag der Konferenz!

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)

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 27. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/376>