

Hereditary Disease Foundation (HDF) Konferenz 2024 – Tag 4

Lesen Sie unsere Live-Tweet-Zusammenstellung aus klinischen Studien und wissenschaftlicher Forschung zur Huntington-Krankheit vom 4. Tag des HDF Milton Wexler Biennial Symposiums 2024 #HD2024.



Von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding 15. August 2024

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding Übersetzt von Rebecca
Ursprünglich veröffentlicht am 13. August 2024

Wir sind zurück für den letzten Tag der Konferenz der Hereditary Disease Foundation!

Zufälliger Fund?

Als Erster ist HDBuzz-Mitbegründer und emeritierter Herausgeber Jeff Carroll an der Reihe. Jeffs Labor untersucht die Huntington-Krankheit an Mäusen und Zellen in einer Petrischale und untersucht verschiedene mögliche Behandlungen.



Rachel Harding von HDBuzz wurde mit dem Nancy S. Wexler Young Investigator Prize 2024 ausgezeichnet! Der Preis wird an einen jungen Forscher auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit verliehen, der ein Höchstmaß an Exzellenz, Sorgfalt und kreativem Denken widerspiegelt. Rachel verkörpert, was mit dem Preis gewürdigt werden soll.

Quelle: Lauren Byrne

Die erste Geschichte, von der Jeff uns erzählt, ist die Entwicklung von Mitteln zur Senkung des HTT. Er verwendet etwas, das ASO oder Antisense-Oligonukleotid genannt wird. Sie haben vielleicht davon gehört, wenn Sie die Studien von Roche verfolgt haben, da Tominersen ein HTT-senkendes ASO ist.

Jeffs Team stellte fest, dass der Grad der somatischen Instabilität zu sinken schien, als sie das HTT mit ASOs senkten. Aber es stellte sich heraus, dass dies nicht an der verringerten Menge an HTT-Protein liegt, sondern an einer seltsamen Eigenart der Funktionsweise von ASOs, die genetische Botschaftsmoleküle anvisieren. Das bedeutet nicht, dass HTT-senkende ASOs die somatische Instabilität in den Schlüsselzellen, auf die die Huntington-Forscher abzielen, verringern. Die Dosen müssten wahnsinnig hoch sein, um dies zu erreichen, und dann könnte es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Trotzdem eine interessante Beobachtung – Wissenschaft ist seltsam!

Die Fähigkeit der ASOs, die somatische Instabilität zu beeinflussen, machte Jeff neugierig, ob andere Mittel, die HTT senken, auch somatische Instabilität beeinflussen. Also wiederholte er seine Experimente mit einem anderen Mittel zur Senkung von HTT, den sogenannten Zinkfingerproteinen oder ZFPs. Diese funktionieren auf eine völlig andere Weise als ASOs, indem sie die CAG-Wiederholungen im DNA-Molekül selbst binden, nicht das genetische Nachrichtenmolekül (RNA).

Wieder sehen sie, dass ZFPs die somatische Instabilität in den von ihnen untersuchten Mausmodellen verringern. Jeff spekuliert, dass dies den Weg für neue Ansätze zur Behandlung somatischer Instabilität ebnet könnte, indem die Huntington-Gen-DNA mit Dingen wie den ZFP-Molekülen dekoriert wird.

Die zweite Geschichte, von der Jeff uns erzählt, ist seine Arbeit mit ASOs, um speziell die erweiterte Kopie von HTT zu senken. Er hat bei diesen Experimenten mit Wave Life Sciences zusammengearbeitet.

Er ist sich des supergiftigen HTT1a-Fragments bewusst, über das wir gestern in einem Vortrag von Gill Bates geschrieben haben. Da es sich dabei um die Form von HTT handelt, die klebrige Proteinklumpen verursacht, untersuchte Jeff, ob diese bei Mäusen, die mit diesen ASOs behandelt wurden, betroffen waren. Und das waren sie! Die HTT-Klumpen bei Mäusen, die mit den HTT-senkenden ASOs behandelt wurden, waren dramatisch geringer.

Sie sehen auch, dass die Änderungen, bei denen Gene bei der Huntington-Krankheit stärker an- oder ausgeschaltet werden, wiederhergestellt werden, wenn die Mäuse mit den ASOs behandelt werden. Jeff glaubt, dass Behandlungen, die das An- oder Ausschalten

von Genen beeinflussen, auch den zusätzlichen Vorteil haben könnten, somatische Instabilität zu beeinflussen.

Er schloss mit einem Aufruf, diese Idee genauer zu untersuchen, und ermutigte Arzneimittelentwickler, sicherzustellen, dass sie mit ihren Arzneimitteln auch HTT1a treffen.

Jenseits der Barriere

Als nächstes spricht Nick Todd über die Verwendung von fokussiertem Ultraschall, um Medikamente besser ins Gehirn zu bringen. Das Gehirn hat eine Schutzbarriere, die Dinge aus dem Blut fernhält, die den empfindlichen Gehirnzellen schaden könnten.

Diese Barriere bereitet auch Medikamentenjägern Kopfzerbrechen, da sie häufig verhindert, dass Arzneimittelmoleküle ins Gehirn gelangen. Deshalb werden HTT-senkende ASOs wie die von Roche und Wave per Lumbalpunktion verabreicht, da sie zu groß sind, um diese Barriere zu überwinden.

Fokussierter Ultraschall kann diese Barriere vorübergehend öffnen, wodurch Medikamente möglicherweise vom Blut ins Gehirn gelangen können. Nick zeigt, dass er dieses System sehr genau steuern kann, um die Barriere in sehr spezifischen Bereichen für definierte Zeiträume zu öffnen.

Dieser Ansatz wurde bereits in 30 klinischen Studien getestet – wow! Bisher wurden diese hauptsächlich bei Krebserkrankungen durchgeführt, aber es werden zunehmend auch neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson behandelt. Nick und ein Team aus Boston hoffen, diese Technologie bei der Huntington-Krankheit anwenden zu können.

Im Moment testen Nick und sein Team diesen Ansatz an Mäusen, die die Huntington-Krankheit nachahmen, um herauszufinden, ob er machbar ist und ob es Sicherheitsprobleme gibt, die gelöst werden müssen. Sobald dies abgeschlossen ist, möchten sie mit der Erprobung der Verabreichung von Gentherapien an Mäusen mit dieser Technologie beginnen. Dieser Ansatz sieht bei anderen Modellen und für andere Krankheiten sehr vielversprechend aus, daher freuen wir uns, dass Nick diesen Ansatz bei der Huntington-Krankheit anwendet!

Eine neue bevorstehende Studie (!) zum Ersetzen verlorener Zellen

Als Nächstes kommt Leslie Thompson – ein absoluter Rockstar im Huntington-Bereich. Sie war Teil des Teams, das nach Venezuela ging, um bei der Identifizierung des Gens zu helfen, das die Huntington-Krankheit verursacht, und leitet ein produktives Huntington-Labor, das an verschiedenen Aspekten der Huntington-Krankheit arbeitet. Eines der Modelle, die sie zur Erforschung der Huntington-Krankheit verwendet, sind Stammzellen.

Eine Idee, die Menschen schon seit langem haben, um degenerative Hirnerkrankungen wie die Huntington-Krankheit zu behandeln, ist, die im Laufe der Zeit verlorenen Zellen zu ersetzen – etwas, das man Zelltherapie nennt. Wissenschaftler erforschen diesen Ansatz auf viele verschiedene Arten, darunter auch die chirurgische Wiedereinfügung von Zellen.

Dieser Ansatz hat in anderen Krankheitsbereichen Erfolge gezeigt, beispielsweise bei einer Form der Epilepsie. Eine Zelltherapie erhielt kürzlich die FDA-Zulassung für Menschen, die mit dieser Art der Epilepsie leben. In der Zulassungsstudie hatten 60 % der Teilnehmer zuvor 5-6 Anfälle pro Tag und nach der Therapie gar keinen mehr. Beeindruckend und aufregend!

Ein globales Team von erfahrenen Huntington-Forschern hat zusammengearbeitet, um eine Zellersatztherapie auf den Weg zu bringen. Das ist keine leichte Aufgabe: Sie müssen die richtigen Zellen herstellen, die bestimmte Marker aufweisen und nach der Transplantation überleben und gedeihen können.

Bisher haben Leslie und ihr Team diesen Ansatz mit großem Erfolg an Mäusen getestet, die Huntington nachahmen. Die motorischen und Bewegungssymptome der Mäuse verbesserten sich, nachdem sie die Stammzellentherapie erhalten hatten. Sie sahen auch eine Zunahme von Molekülen, von denen bekannt ist, dass sie das Gehirn schützen, und eine Verringerung der Menge an klebrigen HTT-Proteinklumpen. Sie sahen auch eine Wiederherstellung anderer molekularer Marker, die darauf hinweisen, dass das Gehirn mehr gesunde Neuronen hat. Sehr cool!

Gesunde Zellen im Gehirn nach der Transplantation zu haben, ist eine Sache, aber im Idealfall möchte man sehen, wie diese neuen Zellen Verbindungen mit anderen Nervenzellen im Gehirn herstellen. Mithilfe cooler Bildgebungsverfahren konnten sie neue Verbindungen zwischen den transplantierten und vorhandenen Gehirnzellen sehen!

Leslie und ihr Team entwickeln diese Stammzellentherapie für die Klinik weiter und bereiten sich auf den Beginn einer Phase-1/2-Studie vor. Sie und ihr Team gehen äußerst vorsichtig vor, damit die transplantierten Stammzellen keine Tumore verursachen. Bisher deuten alle Tests darauf hin, dass sich keine Tumore bilden.

Die gute Nachricht ist, dass das Team die Genehmigung zum Beginn der Studie erhalten hat. Sobald sie die Finanzierung erhalten, wird die Studie unter dem Namen REGEN4HD beginnen. Die Teilnehmer erhalten eine Dosis der Therapie und es werden unterschiedliche Mengen der Zellen getestet, um die Menge zu finden, die am besten wirkt.

„Wir haben derzeit viele Eisen im Feuer der Huntington-Therapie, was dem HDBuzz-Team viel Hoffnung gibt.“

Ziel der Studie ist es, die Sicherheit dieser Therapie bei Menschen zu überprüfen. Obwohl viele Tests an verschiedenen Tiermodellen durchgeführt wurden, gibt es bei einer Therapie wie dieser, bei der Zellen in das Gehirn eingeführt werden und die durch eine

Gehirnoperation verabreicht wird, immer noch viele mögliche Risiken.

HDBuzz wird Sie auf dem Laufenden halten, wenn wir mehr über diese neue Studie mit einem völlig anderen Ansatz erfahren! Wir haben jetzt viele Eisen im Feuer für die Huntington-Therapie, was dem HDBuzz-Team viel Hoffnung gibt.

Verbesserung der ASO-Technologie

Als Nächstes ist Holly Kordasiewicz von Ionis Pharmaceuticals an der Reihe. Ionis ist das Unternehmen, das ursprünglich das HTT-senkende ASO entwickelt hat, das jetzt Tominersen heißt und von Roche in der laufenden Studie GENERATION-HD2 in klinischen Studien getestet wird.

GENERATION-HD2 wird an mehr als 70 Standorten in 15 verschiedenen Ländern durchgeführt und hat jetzt eine Teilnehmerzahl von ~75 %. Diese Studie ist ein riesiges Unterfangen mit vielen komplizierten logistischen Überlegungen.

Holly gibt dem Publikum Einzelheiten darüber, wie Ionis seine Medikamente entwickelt und wie sie im Laufe der Zeit zur Verbesserung modifiziert wurden. Wenn Ihnen der Unterricht in organischer Chemie gefallen hat, ist dieser Vortrag genau das Richtige für Sie! Es werden viele chemische Strukturen gezeigt.

Unterschiedliche chemische Dekorationen von ASOs können sich wirklich darauf auswirken, wie gut sie als Medikamente wirken, sowie auf die möglichen Nebenwirkungen, die sie verursachen können. ASO-Chemiker verbessern diese Moleküle ständig, um den Medikamenten die beste Chance zu geben, die gewünschten Wirkungen zu erzielen.

Diese kleinen Änderungen tragen auch dazu bei, die Verweildauer der Medikamente im Körper zu verbessern, sodass Spinalinjektionen seltener erforderlich sind. Die chemischen Verzierungen beeinflussen auch, wie sich die Medikamente im Körper verteilen, einschließlich der Überwindung von Strukturen wie der Blut-Hirn-Schranke.

Ionis testet eine Technologie, bei der ein kleines Proteinmolekül an das ASO angeheftet wird. Sie verabreichen dieses modifizierte ASO Mäusen durch regelmäßige Injektion in ihren Blutkreislauf. Der Proteingriff hilft dem ASO, vom Blutkreislauf in das Gehirngewebe zu gelangen – sehr aufregend!

Dies könnte bedeuten, dass ASOs für Gehirnerkrankungen wie die Huntington-Krankheit schließlich durch regelmäßige Injektionen verabreicht werden könnten, anstatt durch die mühsamere Spinalpunktion. Dies würde die Belastung für die Menschen, die diese Medikamente erhalten, verringern und einen echten Wendepunkt darstellen.

Somatische Instabilität als therapeutisches Ziel – MSH3

Unser nächster Redner ist David Reynolds von LoQus23. LoQus23 ist eines der

Unternehmen, die an einem der Huntington-Modifikatoren namens MSH3 arbeiten. Durch das Stoppen der Wirkung von MSH3 glaubt LoQus23, dass dies möglicherweise die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit verlangsamen wird, indem die somatische Instabilität gestoppt wird.

Anders als viele der Ansätze, von denen wir bisher gehört haben, stellen sie kleine Moleküle her, die auf MSH3 abzielen und seine Wirkung unterbinden. Die Herausforderung bei diesem Ansatz besteht darin, dass MSH3 in der Zelle viele Doppelgänger hat, daher wollten sie sicherstellen, dass alle von ihnen hergestellten Moleküle NUR auf MSH3 abzielen. Bisher haben sie Moleküle gefunden, die in dieser Hinsicht sehr vielversprechend aussehen.

Sie verwenden spezielle Mikroskope, um genau zu untersuchen, wie und wo ihre Moleküle an MSH3 binden. Diese Moleküle funktionieren, indem sie das MSH3-Proteinmolekül fesseln. Dadurch wird MSH3 an Ort und Stelle gesperrt und kann seine Arbeit in der Zelle nicht mehr verrichten, was zu CAG-Expansionen führt.

Die Wissenschaftler von LoQus23 verwenden Zellen in einer Schale, um zu sehen, ob ihre Moleküle die somatische Instabilität verändern. Eine Herausforderung ist, dass somatische Instabilität ein langsamer Prozess ist, was diese Experimente ziemlich langwierig macht. LoQus23 hat dies optimiert und kann in nur 2 Wochen ein Ergebnis erhalten.

In diesem System müssen sie nur eine sehr kleine Menge ihres Medikaments hinzufügen, um eine große Auswirkung auf die somatische Instabilität zu sehen – tolle Neuigkeiten! Sie verwenden alle möglichen chemischen Tricks, um zu zeigen, dass dies ein „zielgerichteter“ Effekt ist, d. h. er tritt ein, weil die Moleküle MSH3 treffen. Sie arbeiten derzeit daran, diese Moleküle in Mausmodellen der Huntington-Krankheit zu testen, und hoffen, auf der nächsten großen wissenschaftlichen Konferenz zur Huntington-Krankheit mitteilen zu können, ob die Moleküle funktionieren.

Somatische Instabilität als therapeutisches Ziel – PMS1

Als nächstes kommt Travis Wager von Rgenta. Er wird uns von der Arbeit seines Teams an der Entwicklung von Medikamenten erzählen, die auf PMS1 abzielen, das die somatische Ausbreitung bei der Huntington-Krankheit und anderen Krankheiten vorantreibt.

Menschen, deren Körper mehr PMS1 produziert, neigen dazu, früher Huntington-Symptome zu bekommen, während andere Menschen, die eine weniger wirksame Form von PMS1 produzieren, später Symptome bekommen. Dies deutet darauf hin, dass PMS1 ein hervorragendes Ziel für Medikamente zur Behandlung der Huntington-Krankheit sein könnte.

Rgentas Ansatz besteht darin, das Nachrichtenmolekül von PMS1 anzugreifen und es durcheinander zu bringen, wodurch die Menge des produzierten PMS1-Proteins verringert wird. Es sieht so aus, als hätte Rgenta großartige Arbeit geleistet, Moleküle zu finden, die genau dies tun, wobei sehr geringe Dosen erforderlich sind, um die reduzierten PMS1-Werte zu erreichen.

Als nächstes untersuchten sie, wie sich die Änderung der PMS1-Werte mit ihren Molekülen auf die somatische Instabilität auswirkte. Sie stellten in dieser Hinsicht eine deutliche Verlangsamung fest – was großartige Neuigkeiten sind.

PTCs Studie läuft noch

Jetzt hören wir von Amy-Lee Bredlau von PTC Therapeutics. Sie haben ein kleines Molekül namens PTC-518 entwickelt, das die Art und Weise verändert, wie das HTT-Nachrichtenmolekül verarbeitet wird, sodass es in den Mülleimer der Zelle geschickt wird und die Menge des produzierten HTT-Proteins verringert wird.



Jim Gusella wurde mit dem Leslie Gehry Prize for Innovation in Science 2024 ausgezeichnet. Jim ist ein langjähriger Huntington-Forscher – er war Mitglied des Teams, das das Gen identifizierte, das die Huntington-Krankheit verursacht, und leitete die große GeM-HD-Studie. Es dürfte schwierig sein, eine Huntington-Forschungsarbeit zu finden, in der seine Arbeit nicht zitiert wird. Der Preis wird an Forscher verliehen, die außergewöhnliche Beiträge zur Huntington-Forschung geleistet haben, und Jim ist ein idealer Empfänger.

PTC-518 wird derzeit in einer Phase-2-Studie untersucht und wir haben vor Kurzem über deren Zwischenupdate geschrieben.

Die Schlagzeile dieses Updates lautet, dass die Dinge für PTC-518 sehr vielversprechend aussehen; es senkt wirksam den HTT-Spiegel im Blut und im zentralen Nervensystem und scheint auch im Allgemeinen sicher zu sein. Tolle Neuigkeiten!

Wir freuen uns darauf, die endgültigen Ergebnisse dieser Studie zu sehen und mehr über PTCs Zukunftspläne für dieses Medikament zu erfahren. Wir werden Sie an allen Fronten auf dem Laufenden halten.

Aggressives Verhalten bei der Huntington-Krankheit

Unsere nächste Rednerin ist Amber Southwell, die uns von einem neuen Mausmodell erzählen wird, das sie entwickelt hat, um die Aggression, die manche Menschen mit der Huntington-Krankheit erleben, besser zu untersuchen und zu verstehen. Amber erklärt uns, dass es verschiedene Arten von Aggression gibt. Reaktive Aggression, die nach einem Auslöser auftritt, auch wenn dieser scheinbar klein ist, ist die Art von Aggression, die bei Menschen mit Huntington-Krankheit und auch bei Mäusen, die Huntington nachahmen, beschrieben wurde.

Amber macht viele Experimente mit Mäusen. Sie bemerkte, dass einige ihrer Huntington-Modelle sogar bei normaler Handhabung aggressives Verhalten zeigten. Also ging sie dieser Beobachtung näher auf den Grund, um herauszufinden, ob dies durch die Huntington-Krankheit oder vielleicht durch etwas anderes verursacht wurde.

Es gibt viele verschiedene Mausmodelle der Huntington-Krankheit, die sich alle in der Form und Menge des HTT-Proteins unterscheiden, das sie produzieren. Amber glaubt, dass diese Unterschiede wahrscheinlich der Grund dafür sind, dass bestimmte Merkmale und Anzeichen der Huntington-Krankheit bei einigen Mäusen beobachtet werden, bei anderen jedoch nicht.

Amber kontrolliert Interaktionen zwischen Mäusen in mehreren Szenarien, filmt sie und wertet dann ihre Verhaltensdaten aus. Es stellte sich heraus, dass ihre Vermutung richtig war, eine Art von Huntington-Maus scheint in bestimmten Szenarien allgemein aggressiver zu sein als andere Huntington-Mäuse.

In anderen Szenarien gab es jedoch kaum einen Unterschied zwischen verschiedenen Arten von Huntington-Mäusen und den Kontrollmäusen. Eine Sache, die sich als richtig herausgestellt hat, ist, dass Huntington-Mäuse nicht sehr gut darin sind, wahrgenommene Bedrohungen einzuschätzen und leicht zu aggressivem Verhalten verleitet werden.

Amber hebt eloquent hervor, dass lange Zeit viele psychologische Symptome, die Menschen mit Huntington erleben, als Reaktion auf die Härten des Lebens mit Huntington angesehen wurden. Aber wir finden zunehmend heraus, dass Depressionen, Aggression usw. tatsächlich Symptome der Krankheit selbst sind.

Es gibt Hirnregionen, die für diese Art von Verhalten bei Menschen verantwortlich sind, und einige Wissenschaftler haben in Gehirnscans von Menschen mit Huntington Veränderungen in diesen Regionen beobachtet. Amber und ihr Team untersuchen diese Hirnregionen jetzt

in ihren Mausmodellen.

Ein Rezept für Schlaf

Unsere nächste Rednerin ist Zanna Voysey, die den Schlaf bei Huntington untersucht, um herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen Schlafproblemen und Krankheitsbeginn und -verlauf gibt. Zanna interessiert sich auch für die Verwendung von Medikamenten zur Behandlung dieses Aspekts von Huntington.

Viele Menschen mit Huntington leiden unter Schlaflosigkeit oder unterbrochenem Schlaf. Ebenso bewegen sich die Menschen oft viel, auch wenn sie schlafen. Dies kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen und andere Symptome verschlimmern, daher ist Forschung in diesem Bereich sehr willkommen.

Diese Schlafsymptome beginnen bei der Huntington-Krankheit tatsächlich sehr früh und die Betroffenen sind sich des Ausmaßes ihrer Symptome möglicherweise nicht bewusst. Aus diesem Grund brauchen spezielle Schlafstudien, da die Frage, wie gut jemand geschlafen hat, nicht immer ein vollständiges Bild liefert.

Schlaf verbessert nicht nur die Lebensqualität, sondern scheint auch viele Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit direkt zu beeinflussen, sowohl auf molekularer als auch auf klinischer Ebene. Die Behandlung von Schlafproblemen könnte also Menschen helfen, klarer zu denken und sogar die Symptome der Huntington-Krankheit zu verlangsamen.

Die Cambridge HD-Sleep-Studie läuft nun schon seit 12 Jahren! Sie haben alle möglichen Daten von mehr als 40 Menschen mit und ohne Huntington-Krankheit gesammelt, um zu sehen, wie sich die Huntington-Krankheit im Verlauf der Krankheit auf den Schlaf auswirkt. Sie bestätigten, dass schlechter Schlaf mit dem Fortschreiten der Huntington-Krankheit einhergeht, und die Wissenschaftler konnten anhand der Schlafsymptome sogar vorhersagen, wer mit größerer Wahrscheinlichkeit in das nächste Stadium der Huntington-Krankheit übergeht.

Interessanterweise stellten sie fest, dass Menschen mit Huntington-Krankheit, die schlechter schliefen, mehr Probleme beim Denken und erhöhte Mengen an NF-L hatten, was darauf hindeutet, dass schlechter Schlaf einen sehr realen Einfluss auf die Gesundheit ihres Gehirns hat.

Melatonin, ein chemischer Stoff, der uns einschlafen und durchschlafen lässt, steigt im Tiefschlaf an, aber selbst bei Menschen in sehr frühen Stadien der Huntington-Krankheit wurde in dieser Studie ein veränderter Melatoninspiegel festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass Schlafprobleme ein frühes Anzeichen und Symptom der Huntington-Krankheit sind.

Die gute Nachricht ist, dass es jetzt viele Möglichkeiten gibt, Schlafstörungen mit einer neuen Reihe von Medikamenten zu behandeln, die auf ein Molekül im Gehirn namens Orexin abzielen. Diese Medikamente scheinen sehr begrenzte Nebenwirkungen zu haben und

haben sich bei verschiedenen Krankheiten, einschließlich Alzheimer, als sehr vielversprechend erwiesen. Zanna und ihre Kollegen in Cambridge sind gespannt, ob diese Medikamente Menschen mit Huntington helfen und möglicherweise sogar die Krankheit verlangsamen könnten. Sie bereiten eine klinische Studie vor, um diese Fragen auf kontrollierte Weise zu untersuchen.

Spannenderweise zeigt uns Zannas Arbeit, dass es Dinge gibt, die Menschen HEUTE tun können, um Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit zu lindern. Also schnappen Sie sich Ihr Kissen und gehen Sie früh ins Bett!

Kommunikationsstörung

Als Nächstes ist Chiara Scaramuzzino an der Reihe, die untersucht, wie sich Moleküle entlang der langen, dünnen Äste von Neuronen bewegen. Dieser Prozess funktioniert bei der Huntington-Krankheit nicht so gut, also versucht Chiara herauszufinden, was genau schief läuft. Molekulare Nachrichten bewegen sich in kleinen Bläschen durch die Zellen und zwischen den Zellen. Die Übertragung dieser Bläschen und ihre Aufnahme durch benachbarte Zellen funktioniert bei von der Huntington-Krankheit betroffenen Zellen nicht so gut, wie sie sollte.

„Spannenderweise zeigt uns Zannas Arbeit, dass es Dinge gibt, die Menschen HEUTE tun können, um die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit zu lindern. Also schnappen Sie sich Ihr Kissen und gehen Sie früh ins Bett! “

Chiaras Labor hat eine coole Methode entwickelt, um dies im Labor zu untersuchen. Mithilfe von 3D-gedruckten Mikrostrukturen züchten sie Neuronen auf einem Chip, wo die Nervenzellen auf ähnliche Weise Verbindungen zu anderen Zellen herstellen wie im Gehirn.

Mit diesem System können sie alle möglichen Arten von Bildern der Nervenzellen erstellen. Dazu gehört auch die Messung des Transports einzelner Ladungen in Zellen, die sich entlang der Länge der Nervenzelle bewegen – Chiara teilt supercoole Videos mit der Menge!

Durch den Vergleich von normalen und Huntington-Nervenzellen auf einem Chip können sie sehen, dass ein Teil dieses Transports bei der Huntington-Krankheit beeinträchtigt ist. Sie untersuchten auch Verbindungen zwischen verschiedenen Kombinationen von Huntington- und normalen Zellen und stellten fest, dass Netzwerke, die mit Huntington-Zellen beginnen, in ihrer Funktion am stärksten beeinträchtigt sind.

Sie gingen diesen Problemen beim Transport der Fracht nach, indem sie einige Experimente an Mäusen durchführten. Mit einigen *sehr* coolen Bildgebungstechnologien konnten sie die Bewegung der Fracht im Gehirn der Mäuse „sehen“. Chiara hofft, dass diese Arbeit ihr und ihrem Team dabei helfen wird, neue Ziele zu identifizieren, um potenzielle therapeutische Ziele zu entwickeln, die helfen könnten, die Kommunikation innerhalb und zwischen den Gehirnzellen zu regulieren, was helfen könnte, Denken, Bewegung und Stimmung bei der Huntington-Krankheit zu verbessern.

Systematischer Screen für somatische Instabilität

Unser nächster Redner ist Ricardo Mouro Pinto, der für seine Arbeit zur gezielten somatischen Expansion mit CRISPR zur Entwicklung neuer Medikamente gegen die Huntington-Krankheit mit einem Transformative Research Award in Höhe von 1.000.000 USD von der HDF im Jahr 2023 ausgezeichnet wurde.

Ricardos Labor ist einer der vielen talentierten Leute, die genetische Modifikatoren untersuchen, die das Alter des Auftretens von Huntington-Symptomen beeinflussen und wie sie sich auf die somatische Instabilität der CAG-Wiederholung im HTT-Gen auswirken. Ricardos Team untersuchte systematisch jeden genetischen Modifikator (insgesamt 60!) in Huntington-Mäusen, um zu sehen, wie sie sich auf die somatische Instabilität auswirkten. Dabei stellten sich viele der üblichen Verdächtigen, wie FAN1 und MSH3, als einige der Gene heraus, die den größten Einfluss auf die somatische Instabilität haben.

Sie untersuchten verschiedene Teile der Mäuse, darunter die Leber und das Striatum, den Teil des Gehirns, der am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffen ist. Dabei zeigte sich, dass einige Modifikatoren, wie PMS1, einen größeren Einfluss auf das Gehirn als auf die Leber zu haben scheinen. Die Identifizierung von Genen, wie PMS1, die einen stärkeren Effekt auf ein bestimmtes Gewebe als auf ein anderes haben, deutet auf einige gewebespezifische Effekte dieses Prozesses hin.

Andere Modifikatoren, wie MLH3, schienen zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben der Huntington-Maus einen Einfluss zu haben. Zusammengefasst zeigt uns dies, dass somatische Instabilität ein komplizierter Prozess ist, der in verschiedenen Phasen abläuft und bei dem viele verschiedene Proteine eine Rolle spielen.

Interessanterweise senken einige Medikamente, die die Instabilität der Huntington-Maus senken, die Instabilität der Huntington-Maus.

HTT scheint auch Gene zu beeinflussen, die mit somatischer Instabilität in Zusammenhang stehen. Wir haben kürzlich über diese Idee geschrieben. Das Medikament Branaplam senkt nicht nur HTT, sondern zielt auch auf PMS1 ab, um die somatische Instabilität zu verringern.

Ricardo und sein Team untersuchen alle verschiedenen Modifikatoren, um herauszufinden, welche am sinnvollsten mit Medikamenten angegriffen werden können, um die somatische Instabilität zu verlangsamen und möglicherweise die Huntington-Krankheit und möglicherweise andere Erkrankungen mit wiederholter Expansion wie SCA1 zu behandeln.

Sie untersuchen CRISPR-Tools, um einige dieser Modifikatoren zu bearbeiten, mit dem Ziel, die somatische Expansion zu verlangsamen. Eine sehr spannende potenzielle zukünftige Behandlung für die Huntington-Krankheit. Obwohl sie derzeit nur an Mäusen arbeiten,

planen sie, in die Klinik zu gehen. Wir halten Sie also auf dem Laufenden, wie Ricardos Arbeit voranschreitet!

Verbesserung der Gentherapien für die Huntington-Krankheit

Der letzte Vortrag der Konferenz wird von Beverly Davidson gehalten, die für ihre Arbeit zur Weiterentwicklung der Gentherapien für die Huntington-Krankheit auch mit einem Transformative Research Award der HDF in Höhe von 1.000.000 USD im Jahr 2023 ausgezeichnet wurde.

Bevs Labor arbeitet an dem Problem der Verabreichung von Gentherapien und arbeitet an der Optimierung der Technologie, die es Wissenschaftlern ermöglichen wird, von der Behandlung eines Mäusehirns auf ein menschliches Gehirn überzugehen. Sie arbeitet nicht nur an der Huntington-Krankheit, sondern an vielen verschiedenen genetischen Krankheiten, die alle neue Medikamente benötigen.

Bei aktuellen Gentherapien, die derzeit untersucht werden, wie der von uniQure, sind bei Gehirnoperationen mehrere Injektionen des Medikaments in relativ hohen Dosen erforderlich. Bevs Team versucht, diesen Prozess neu zu überdenken, um ihn für Chirurgen weniger mühsam und für Patienten weniger anstrengend zu machen.

Gentherapien werden im Allgemeinen in harmlosen Viren, sogenannten AAVs, verpackt. Bevs Team testet verschiedene AAVs an Tiermodellen, um herauszufinden, welche am besten in verschiedene Hirnregionen vordringen. Bevs Team hat AAVs identifiziert, die in sehr geringen Dosen wirklich in die Mitte des Gehirns vordringen können. Dies wird ein großartiges Werkzeug für Huntington-Gentherapien sein, die auf das Striatum abzielen, das sich genau in der Mitte des menschlichen Gehirns befindet.

Sie teilte wunderschöne Bilder eines Affenhirns, die zeigen, dass ihr führender AAV-Kandidat mit nur einer Injektion in tiefe Strukturen des Gehirns gelangt und dort viele Zellen zum Leuchten bringt. Sie arbeiten an der Entwicklung eines sehr wirksamen Arzneimittelverabreichungssystems!

Bev erzählt auch eine Geschichte über die Entwicklung einer neuen Technik, mit der sie Proben von verschiedenen Mäusen mischen, die verschiedenen Zellen mit Barcodes versehen und sie dann als Gruppe analysieren können. Dies hat enorme Vorteile – es spart Zeit, Geld und Ressourcen im Labor!

Nachdem die Daten analysiert wurden, können sie herausfinden, welche Gene und wie viel davon in jeder Zelle aus jedem Gehirn, das sie zusammengeführt haben, exprimiert werden. Es handelt sich um einen sehr innovativen Ansatz namens SPLITseq.

Als nächstes steht auf Bevs To-Do-Liste die Verpackung von Medikamenten, die sich gegen die Huntington-Krankheit richten, in ihre wirksamen AAVs. Sie verspricht ein Update auf der nächsten großen Huntington-Konferenz!

Das ist alles von uns zur HDF-Konferenz 2024! Danke, dass Sie dabei waren. In naher Zukunft finden Sie auch weitere Updates zur Konferenz von [Ken Serbin, alias Gene Veritas in seinem Blog](#). Wir werden 2026 wieder in Boston sein, um Ihnen weitere Updates zu bringen!

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

GLOSSAR

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

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

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

Melatonin ein Hormon, hergestellt durch die Zirbeldrüse, wichtig für die Regulierung des Schlafes

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

Therapie Behandlungen

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

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

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

AAV ein Virus, der genutzt werden kann, um Gen-Therapie-Medikamente an Zellen auszuliefern. AAV steht für Adeno-assoziiertes Virus.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 3. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/377>