

## Konferenz über Therapeutika für die Huntington-Krankheit 2025 - Tag 3

HDBuzz berichtete live über Bluesky von der 2025 HD Therapeutics Conference. Lesen Sie die Berichterstattung von Tag 3. #CHDI2025



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

4. März 2025

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Tamara Maiuri

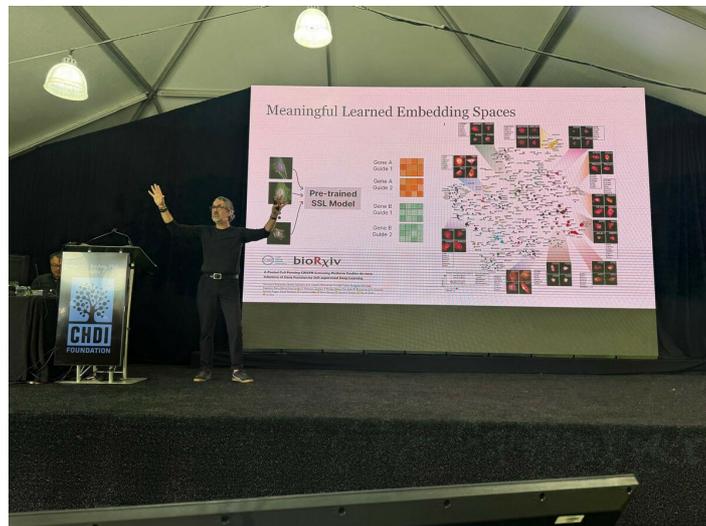
Übersetzt von Michaela Winkelmann

Ursprünglich veröffentlicht am 3. März 2025

**W**ir sind zurück für den 3. und letzten Tag der CHDI-Konferenz über Therapeutika für die Huntington-Krankheit!

## Neue Technologien und bahnbrechende Wissenschaft

Die Vorträge des heutigen Vormittags beginnen mit neuen Technologien, die das Potenzial haben, einen wissenschaftlichen Durchbruch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Huntington-Krankheit herbeizuführen und das Feld zu verändern.



*Mit Hilfe von Computern, künstlicher Intelligenz und maschinellen Lernwerkzeugen erhalten wir eine Fülle von Informationen über verschiedene Systeme der Huntington-Krankheit. Ajamete Kaykas hat dieses Wissensnetz geteilt, das aus Analysen von nur einer Zelllinie stammt - wild!!!*

**Ross Wilson: Molekulare Schere zum Ausschneiden von CAGs**

Unser erster Redner ist Ross Wilson, der daran arbeitet, mit CRISPR die krankheitsverursachenden CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen selektiv zu entfernen. Wahnsinn!

CRISPR ist eine molekulare Technik, die seit ihrer breiten Einführung im Jahr 2012 die wissenschaftliche Welt im Sturm erobert. Erst letztes Jahr wurde das erste CRISPR-basierte Medikament zugelassen für Blutkrankheiten wie Sichelzellenanämie.

Man kann sich CRISPR wie eine molekulare Schere vorstellen. Forscher können mit dieser molekularen Schere den genetischen Code sehr präzise bearbeiten, um alle Arten von Veränderungen vorzunehmen. Es handelt sich um eine äußerst leistungsfähige Technik mit vielen Anwendungsmöglichkeiten für Krankheiten, einschließlich Huntington.

Ross fasst die Arbeit anderer Forscher zusammen, die gezeigt haben, dass die CRISPR-Bearbeitung des HTT-Gens die Lebenserwartung erhöht und die Verhaltensmerkmale von Huntington-Mäusen verbessert. Dieser Ansatz zielte jedoch auf beide HTT-Kopien ab - eine vollständige Abschaltung beider HTT-Kopien wäre keine gute Therapie.

Ein aktualisierter Ansatz, den er vorstellte, verwendet einige genetische Tricks, um mit CRISPR nur die krankheitsverursachende Kopie von HTT zu bearbeiten. Dies war ein großartiges Proof-of-Concept-Papier, aber es gab Bedenken wegen „Off-Target“-Effekten - unbeabsichtigte Bearbeitungen anderer Gene, die von diesem Ansatz herrühren könnten.

Das Labor von Ross hat CRISPR-Strategien kombiniert, um die Effizienz und die Präzision zu verbessern und selektiv nur das erweiterte HTT zu treffen. Seine große Verbesserung besteht darin, die CRISPR-Maschinerie abzubauen, nachdem sie ihre Arbeit getan hat. Wenn sie in der Zelle verbleibt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass sie ihr Ziel verfehlt.

Ross ging auf einige technische Details ein, wie sie die CRISPR-Maschinerie dazu bringen, sich abzuschalten, nachdem sie das erweiterte HTT bearbeitet hat. Der Trick scheint darin zu bestehen, CRISPR vormontiert zu liefern. Dies ist etwas, das erst durch die jüngsten Errungenschaften möglich geworden ist.

Ross hob einige Vorteile seines Systems hervor: Es ist einfach herzustellen, er kann die Produktion schnell skalieren, es ist kleiner als andere Ansätze (was wichtig ist, wenn man etwas ins Gehirn bringen will!), UND es schaltet sich ab, nachdem es seine Editierarbeit erledigt hat. Eine ziemlich lange Liste von Vorteilen!

Es ist zwar möglich, diese Methode mit einem harmlosen Virus in das Gehirn einzubringen, aber Ross beschreibt eine alternative Methode, bei der spezielle Arten von kleinen Partikeln verwendet werden, die die CRISPR-Inhaltsstoffe in einem fertigen Format in das Gehirn bringen können.

**„Bei einem Genom von 2 Metern DNA pro Zelle, das für über 20.000 Proteine kodiert, ist die CRISPR-Basenbearbeitung so, als ob man einen bestimmten Buchstaben in einem einzigen Wort aus einer Bibliothek von Hunderten von**

**Büchern anvisieren könnte und wüsste, dass das der einzige Buchstabe ist, den man ändern möchte. Die Spezifität ist GROSSARTIG! “**

Sein Team arbeitet auch daran, die Art und Weise zu verbessern, wie diese Art von Medikamenten in das Gehirn gebracht werden können, was derzeit eine Gehirnoperation erfordert. Sie testen verschiedene Ansätze an Mäusen, aber die Hoffnung ist, dass sie ihre Erkenntnisse bald auch auf Menschen übertragen können.

Als sie die Auswirkungen ihrer potenziellen Medikamente an Mäusen testeten, die ein Modell der Huntington-Krankheit darstellen, zeigten sie, dass sie mit CRISPR nur die erweiterte Kopie von HTT gezielt verändern können. Ross hebt hervor, dass dies mit den derzeit besten CRISPR-Ansätzen konkurriert, die verwendet werden. Großartige Neuigkeiten!

Sie testeten ihre CRISPR-Werkzeuge auch an Schweinen, um eine Vorstellung davon zu bekommen, wie gut sie in größeren Tiermodellen mit einem Gehirn, das dem des Menschen ähnlicher ist, funktionieren. Niemand experimentiert gerne an Tieren, aber dies ist die beste Möglichkeit, die wir derzeit haben, um Medikamente vor klinischen Versuchen an Menschen auf ihre Sicherheit zu testen.

Bei den Schweinen stießen die Forscher auf einige Einschränkungen in Bezug auf die Verteilung des Materials im Gehirn. Diese Experimente helfen ihnen, ihren Ansatz zu verbessern. Sie haben bereits einige Ideen zur Verbesserung des Systems, z. B. eine „Hülle“ für die CRISPR-Maschine, die mit Schlüsseln versehen ist, die in die Schlösser bestimmter Zellen (Neuronen!) passen. Das ist ein riesiger Vorteil, denn wir wissen, dass sich die Huntington-Krankheit bevorzugt auf bestimmte Zellen im Gehirn auswirkt.

Mit dieser verbesserten Strategie kehren sie nun zu Mäusen zurück, die als Modell für die Huntington-Krankheit dienen, um zu sehen, wie ihre neue und verbesserte CRISPR-Maschine die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit beeinflussen kann.

Trotz der Vorteile des CRISPR-Teilchens könnte es einfacher sein, mit einem harmlosen Virus in die Klinik zu kommen, weshalb die Gruppe von Ross auch diese Möglichkeit erforscht, um so schnell wie möglich in die Klinik zu gelangen. Das ist genau das, was sich alle Huntington-Familien und Forscher wünschen!

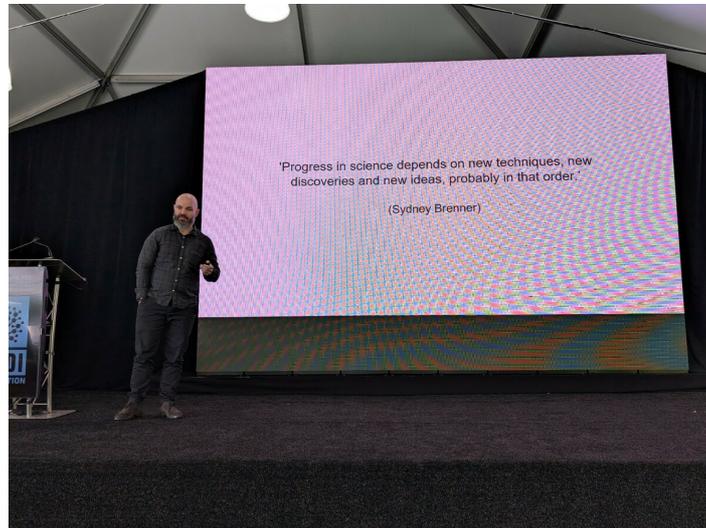
### **Zaneta Matuszek: Editieren einzelner Buchstaben im genetischen Code**

Unsere nächste Rednerin ist Zaneta Matuszek, die kürzlich ihren Abschluss im Labor von David Liu am MIT gemacht hat. Sie wird eine ähnliche Geschichte über die präzise Bearbeitung der CAG-Wiederholungen erzählen, allerdings mit dem Ziel, die somatische Instabilität zu verringern.

Wir wissen zwar, dass die Länge der Wiederholungen innerhalb des HTT-Gens stark zum Alter des Auftretens der Symptome beiträgt, aber wir wissen auch, dass noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Der genaue Code der sich wiederholenden DNA scheint eine

große Rolle zu spielen. Kleine Unterbrechungen in den CAGs scheinen einen großen Einfluss zu haben.

Zaneta versucht, aus diesen kleinen Veränderungen, die eine große Wirkung haben können, Kapital zu schlagen. Sie verwendet eine supercoole Variante von CRISPR, das so genannte „Base Editing“. Dabei handelt es sich um eine hochspezifische Version von CRISPR, mit der sie einzelne Buchstaben im genetischen Code bearbeiten kann.



*Andreas Mund teilt einen Hinweis des Nobelpreisträgers Sydney Brenner auf die Bedeutung neuer Technologien für die Innovation.*

Bei einem Genom von 2 Metern DNA pro Zelle, das für über 20.000 Proteine kodiert, ist die CRISPR-Basenbearbeitung so, als ob man einen bestimmten Buchstaben in einem einzigen Wort aus einer Bibliothek von Hunderten von Büchern anvisieren könnte und wüsste, dass *das* der **einzigste Buchstabe** ist, den man ändern möchte. Die Spezifität ist AMAZING!

Zaneta verwendet Base Editing, um die CAG-Wiederholungen mit Unterbrechungen von CAA zu verändern - etwas, von dem wir wissen, dass es das Auftreten von Huntington-Symptomen bei Menschen um bis zu 13 Jahre verzögern kann. Sie verfügt über Daten, die zeigen, dass sie dies in Zellen, die in einer Schale gezüchtet werden, tatsächlich erreichen kann.

Sie hat auch untersucht, wie dies die somatische Instabilität beeinflussen kann. Interessanterweise zeigen ihre Daten, dass der CAG-Repeat-Trakt nicht größer wird, wenn sie einige der CAGs in dem Zellmodell, das sie dafür im Labor verwendet, durch Base Editing in CAAs umwandelt. Zaneta ist der Meinung, dass dies darauf hindeutet, dass dieser Ansatz ein guter Weg sein könnte, um die somatische Instabilität zu kontrollieren, aber auch, dass die CAA-Unterbrechungen selbst die somatische Instabilität in irgendeiner Weise beeinflussen könnten.

Sie untersuchten auch andere Gene mit langen CAG-Läufen, um festzustellen, ob es bei diesen Genen zu Off-Target-Effekten kommt. Während sie hauptsächlich Veränderungen im HTT-Gen feststellten, gab es auch Veränderungen in diesen anderen CAG-haltigen

Genen. Es bleibt also noch einiges zu tun, um sicherzustellen, dass dieser Ansatz sicher und zielführend ist.

Als Nächstes gingen sie zu Mäusen über, die als Modell für die Huntington-Krankheit dienen. Bei diesen Mäusen konnten sie die erweiterte HTT-Kopie ins Visier nehmen und haben auch Daten, die darauf hindeuten, dass die somatische Instabilität stabiler ist. Sie scheinen auch wiederholte **Kontraktionen zu sehen!** Zaneta betonte, dass das Team im Labor damit beschäftigt ist, dies weiter zu untersuchen.

### **William McEwan: Die Müllabfuhr der Zelle entführen**

Als nächstes spricht William McEwan über ein Protein namens TRIM21, von dem er sich einen positiven Einfluss auf die Proteinverklumpung und die somatische Instabilität bei Huntington erhofft. William McEwan spricht zunächst über neurodegenerative Erkrankungen im Allgemeinen und beginnt die Diskussion mit der Alzheimer-Krankheit und einem Protein namens Tau, das bei dieser Krankheit Proteinverklumpungen verursacht. Bei Alzheimer können sich Tau-Klumpen von Zelle zu Zelle im Gehirn ausbreiten, was als „Aussaat“ bezeichnet wird.

William wies darauf hin, dass wir in der Lage sind, diese Tau-Klumpen aus den externen Kompartimenten der Zelle zu entfernen, nicht aber aus dem wichtigsten internen Kompartiment, dem Zellkern. Es sind die Proteinverklumpungen, die für die Krankheitsmerkmale von Alzheimer verantwortlich zu sein scheinen.

Seine Arbeit konzentriert sich auf ein Protein namens TRIM21. TRIM21 ist ein Rezeptor - ein Protein, das wie eine Antenne auf der Zelloberfläche sitzt und Zellsignale auffängt. Bei den Signalen, die TRIM21 auffängt, handelt es sich um Antikörper, spezielle Immunproteine, die uns gesund halten und bei der Bekämpfung von Krankheiten helfen. Williams Arbeit legt nahe, dass TRIM21 den Abbau von Tau innerhalb der Zelle ermöglichen könnte. Mehr über diese Interaktion zu erfahren, könnte dazu beitragen, Therapien für die Alzheimer-Krankheit voranzutreiben, und uns helfen, mehr über ähnliche Mechanismen zu erfahren, die bei allen neurodegenerativen Krankheiten bestehen.

William erforscht TRIM21 bei Huntington, indem er untersucht, wie es mit HTT-Protein-Klumpen in Zellen, die in einer Schale gezüchtet werden, interagieren kann. Eines seiner Ziele ist es, spezielle molekulare Dekorationen hinzuzufügen, um den Abbau dieser Klumpen zu unterstützen. Es ist immer wieder schön zu sehen, was wir von anderen Krankheitsbereichen lernen können und welche neuen Werkzeuge wir bei der Huntington-Krankheit einsetzen können.

**„Wir leben im Zeitalter der künstlichen Intelligenz (KI)! Und es ist aufregend zu sehen, wie diese neuen Werkzeuge in der Huntington-Forschung eingesetzt werden.“**

### **Ajamete Kaykas: KI-gestützte Einblicke in die Entdeckung von Huntington-Medikamenten**

Unser nächster Redner ist Ajamete Kaykas von Insitro, einem Unternehmen, das mit Hilfe

von Computern und maschinellem Lernen versucht, Krankheiten besser zu verstehen und klinische Entscheidungen für die Entwicklung von Therapien mit Hilfe von KI zu treffen. Er wird sich heute auf seine biologische Entdeckungsplattform konzentrieren, die sich auf die Humangenetik für die Arzneimittelentdeckung konzentriert, um Ziele zu identifizieren, die sie vorantreiben können. Wir leben im Zeitalter der künstlichen Intelligenz (KI)! Und es ist aufregend zu sehen, wie diese neuen Werkzeuge in der Huntington-Forschung eingesetzt werden.

Nachdem sie mit Hilfe ihrer Computerkenntnisse neue mögliche Angriffspunkte für Medikamente identifiziert haben, wenden sie sich Zellen zu, die in einer Schale gezüchtet wurden, um ihre Ergebnisse zu überprüfen - Computervorhersagen allein bedeuten sehr wenig, wenn sie nicht in der Praxis bestätigt werden. Sie haben andere, von anderen entwickelte Technologieplattformen skaliert, die es ihnen ermöglichen, Zellen mit Hilfe ausgefallener Robotertechnik schnell und vollautomatisch visuell zu scannen. Das ist technologischer Fortschritt vom Feinsten, der hart arbeitenden Wissenschaftlern viel Zeit und Mühe erspart!

Diese Plattform hat viele Vorteile, vor allem eignet sie sich hervorragend für die Untersuchung von Neuronen! Neuronen sind ein empfindlicher Zelltyp, der es nicht mag, wenn man ihn aus der Schale hebt. Aber genau das ist es, was viele traditionelle Experimentieransätze erfordern. Bei der Methode von Insitro bleiben die Neuronen in der Schale, während sie analysiert werden. Dadurch bleiben Informationen erhalten, die bei anderen Techniken verloren gehen. Neuronen sind wie ein Baum geformt, mit einem Stamm, einem Körper und Ästen. Die Erhaltung dieser Strukturen für die Analyse kann bei Krankheiten wie die Huntington-Krankheit sehr aufschlussreich sein.

Er teilte mit, dass sie dieses System nutzen, um TDP43 zu untersuchen - ein Gen, das wir gestern wegen seiner Beteiligung an ALS erwähnt haben. Wenn sie ihr System zur Analyse von Zellen einsetzen, die von TDP43 betroffen sind, können sie bereits veröffentlichte biologische Mechanismen herausfinden, was ihnen hilft, den von ihnen verwendeten Ansatz zu validieren. Mit einer ausreichenden Anzahl solcher Daten können sie ihr maschinelles Lernsystem so trainieren, dass es die Zellen bis ins kleinste Detail kennenlernt. Das Spannende daran ist, dass sie hoffen, diese Technologie nutzen zu können, um die von Krankheiten beeinflusste Biologie *vorhersagen* zu können, ohne überhaupt Experimente durchzuführen. Der Traum eines jeden PhD-Studenten!

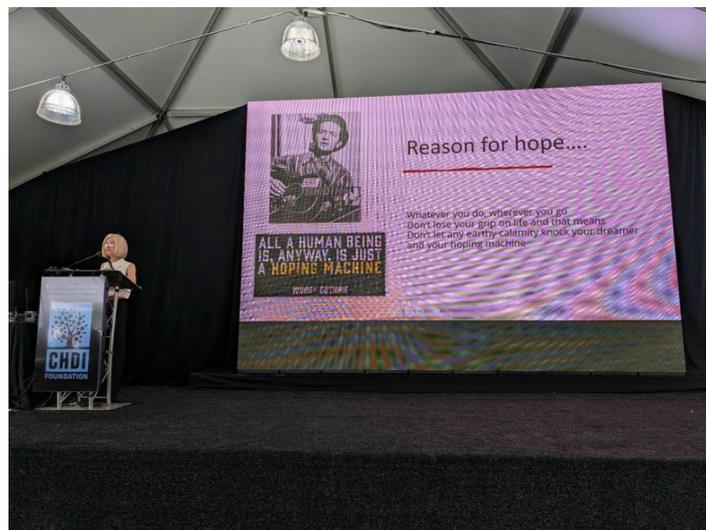
Bisher haben sie festgestellt, dass ihre maschinellen Lernmodelle andere, eher altmodische Analysen übertreffen. Sie können mit ihren Modellen sogar vorhersagen, wo sich TDP43 in den Zellen befinden würde, um Krankheiten vorherzusagen. Unglaublich cool! Er erzählte kurz, was sie seiner Meinung nach für die Huntington-Krankheit tun könnten. Sie könnten mit Hilfe von Computereperimenten neue Verbindungen in der Humangenetik und in biologischen Stoffwechselwegen aufzeigen, um die Entwicklung von Medikamenten voranzutreiben. Diese technologischen Fortschritte sind ein aufregender Weg, um den Weg zu einer Behandlung von Huntington zu beschleunigen.

## Kathleen McGinness: Mit RNA zu unkontrollierbaren Zielen

Als nächstes ist Kathleen McGinness von Arrakis Therapeutics an der Reihe. Ihr Team arbeitet an der Entwicklung niedermolekularer Arzneimittel, die auf RNA-Botschaftsmoleküle abzielen. RNAs sind die Nachrichtenmoleküle, die die Anweisungen für die Herstellung verschiedener Proteinmoleküle in der Zelle enthalten.

Die herkömmliche Arzneimittelforschung hat sich auf Proteine konzentriert, aber jetzt haben es viele Unternehmen stattdessen auf RNA-Moleküle abgesehen. Das liegt daran, dass viele Proteine nicht oder nur sehr schwer mit kleinen Molekülen angreifbar sind. Wenn wir stattdessen die RNAs ins Visier nehmen, die sie kodieren, haben wir eine weitere Möglichkeit, diese Ziele mit Medikamenten zu erreichen.

Arrakis verfügt über eine ganze Reihe von Instrumenten zur Suche nach kleinen Molekülen für ein bestimmtes RNA-Target. Sie versuchen, kleine Moleküle zu finden, die viele verschiedene RNA-Botschaftsmoleküle treffen. Diese kleinen Moleküle gibt es in vielen Geschmacksrichtungen und können unterschiedliche Wirkungen auf das RNA-Molekül haben. Dazu gehören die Blockierung der Wechselwirkung zwischen RNA und Proteinen, die Veränderung der Art und Weise, wie RNA-Moleküle in ihre reife funktionelle Form gebracht werden, sowie die Unterbrechung der Produktion des Proteins, für das sie kodieren.



*Erin Furr-Stimming gab eine hoffnungsvolle Einführung in Biomarker. Es gibt sicherlich eine Menge Forschung, auf die man im Jahr 2025 hoffen kann!*

Eines der führenden Programme bei Arrakis konzentriert sich auf die Myotonische Dystrophie (DM1), eine weitere Krankheit mit Wiederholungsexpansion. Bei DM1 geht man davon aus, dass das RNA-Botschaftsmolekül selbst die Krankheitszeichen und -symptome verursacht. Dieses Nachrichtenmolekül enthält eine lange Kette von toxischen CUG-Wiederholungen.

Arrakis hat kleine Moleküle entwickelt, die die CUG-Wiederholungen binden und im Reagenzglas, an Zellen in der Schale und in Tiermodellen getestet. Diese Moleküle blockieren ein Protein namens MBNL1 an der Bindung an die RNA-Botschaft, und das Team hat genau bestimmt, wie sie an die RNA binden.

Sie fanden auch heraus, dass diese Arzneimittelkandidaten anscheinend dazu beitragen, einige der Anzeichen von DM1 in Zellen und Mäusen auf molekularer Ebene wieder auf den Ausgangszustand zurückzuführen. Dazu gehören die Verarbeitung von Genbotschaften, Proteinverklumpungen in der Zelle und Muskelsymptome in Mausmodellen von DM1. Arrakis nimmt an dieser Konferenz teil, weil sie darüber nachdenken, ihre Technologie auf die Huntington-Krankheit anzuwenden und Wirkstoffziele anzusteuern, die sich mit herkömmlichen Ansätzen bisher als schwierig erwiesen haben. Hurra! Noch mehr Leute, die sich auf die Huntington-Krankheit konzentrieren!

### **Andreas Mund: Kartierung von Proteinspiegeln auf Gehirnproben**

Als Nächstes ist Andreas Mund an der Reihe, der eine supercoole Methode anwendet, um zu sehen, wo sich verschiedene Proteine in einer Gewebeprobe befinden. Dies ist ein enormer Fortschritt gegenüber den Standardtechniken, bei denen die Proben zerdrückt werden und die Proteine in einem Röhrchen untersucht werden, die aber keine Informationen darüber liefern, wo sich die Proteine in den Geweben oder Zellen befinden.

Bei diesen neuen Verfahren werden Gewebeschnitte, z. B. Hirnschnitte, auf Objektträger gelegt und dann mit verschiedenen Sonden gegen verschiedene Proteine analysiert, um festzustellen, wo sich die Proteine in der Gewebeprobe befinden. Anschließend werden alle Daten zusammengeführt, um eine große Karte der Proteinkonzentrationen auf dem Gewebe zu erstellen. Sie können die Gewebeproben heranzoomen und die einzelnen Zellen, aus denen das Gewebe besteht, betrachten, um herauszufinden, wo sich Tausende von Proteinen befinden und mit wem sie zusammenhängen. Diese äußerst detaillierte Analyse kann alle möglichen Erkenntnisse über die Biologie in Gesundheit und Krankheit liefern.

Andreas zeigt uns einige Daten, bei denen diese Technologie zur Untersuchung einer autoimmunbedingten Hauterkrankung eingesetzt wurde. Mithilfe von Techniken zur Analyse von Massenproteinen in einem Röhrchen konnten sie feststellen, dass bestimmte Proteine, die an der Immunreaktion beteiligt sind, erhöht waren. Mit ihrer coolen räumlichen Proteintechnologie konnten sie genau feststellen, welche Art von Immunzellen diese Art von Veränderungen aufwies und wo sie sich in den Hautschichten befanden. Es stellte sich heraus, dass es ein Medikament gibt, das die erhöhten Proteine angreift, so dass sie ein Modell dieser Krankheit behandelten, das den Ausbruch der Symptome verhinderte. Erstaunlich!

Als Nächstes zeigte sich, dass diese Behandlung auch bei Menschen mit dieser Hauterkrankung funktionierte, nachdem alle anderen Medikamente zuvor versagt hatten. Eine großartige Erfolgsgeschichte! Sie wollen diese Plattform auf andere

Krankheitsbereiche, einschließlich der Huntington-Krankheit, ausweiten und das maschinelle Lernen nutzen, um neue Erkenntnisse aus ihren Daten zu gewinnen, die Menschen möglicherweise entgehen.

Bei der Untersuchung von Gehirnproben zeigt sich, dass es auf den Ort ankommt: Der gleiche Zelltyp hat in verschiedenen Hirnregionen unterschiedliche Proteine, die auf unterschiedliche Weise angeordnet sind. Sie haben gerade erst begonnen, sich mit der Huntington-Krankheit zu beschäftigen, und wir freuen uns darauf, ihre Ergebnisse bald zu sehen.

## Klinische Biomarker in der Huntington-Forschung

**„Mit genügend solchen Daten können sie ihr maschinelles Lernsystem so trainieren, dass es die Zellen bis ins kleinste Detail kennenlernt. Das Spannende daran ist, dass sie hoffen, diese Technologie nutzen zu können, um krankheitsbedingte biologische Veränderungen vorhersagen zu können, ohne Experimente durchführen zu müssen. Der Traum eines jeden PhD-Studenten! “**

Wir sind zurück für die letzte Sitzung der Konferenz! Und sie haben sich einen guten Vortrag für das Ende aufgehoben. In dieser Sitzung werden wir etwas über klinische Biomarker in der Huntington-Forschung hören. Diese Arten von Biomarkern werden den Ärzten helfen, zu bestimmen, wann die Symptome der Huntington-Krankheit beginnen und wie schnell die Krankheit fortschreitet.

### **Jim Rosinski: Anwendung des maschinellen Lernens auf die Identifizierung von Biomarkern**

Unser erster Redner in dieser Sitzung ist Jim Rosinski von CHDI. Jim ist ein selbsternannter Datenfreak und wendet Proteinanalyse und maschinelles Lernen auf den HD-Clarity-Datensatz an, um Biomarker zu identifizieren, die bei der Vorhersage des Krankheitsstadiums und -verlaufs helfen.

HD-Clarity ist eine Studie, bei der unter der Leitung von Ed Wild (emeritierter HDBuzz-Superstar) Rückenmarksflüssigkeit und Blut von Menschen mit der Huntington-Krankheit gesammelt werden. Diese Proben helfen uns, neue Biomarker für HD zu finden, damit wir das Fortschreiten der Krankheit verfolgen und herausfinden können, wie gut mögliche Behandlungen wirken.

Jim erklärt, wie erstaunlich die Daten sind, weil so viele Menschen aus der HD-Gemeinschaft großzügig mitgemacht haben. Er nennt sie „von lächerlich hoher Qualität“. Sie haben jetzt so viele Daten, dass er uns nicht alles in einem Vortrag erzählen kann! Deshalb wird er sich auf die in der Rückenmarksflüssigkeit gefundenen Proteine konzentrieren.

Sobald die Proben an verschiedenen Orten der Welt gesammelt wurden, werden sie von spezialisierten Wissenschaftlern analysiert, die herausfinden, welche Marker vorhanden sind und wie sie mit der Huntington-Krankheit zusammenhängen könnten. Es ist ermutigend, dass alle erwarteten Biomarker als starke Treffer auftauchen. Das ist wichtig, denn es bestätigt, was wir bereits wissen, und verleiht dem verwendeten wissenschaftlichen Ansatz Glaubwürdigkeit. Dazu gehören einige Biomarker, die HDBuzz-Leser wahrscheinlich kennen, wie Huntingtin und NfL, aber auch neuere wie NPPB.

Einer der neuen Indikatoren, mit denen sich Jim und sein Team in letzter Zeit beschäftigt haben, ist NPPB (natriuretisches Peptid B), das mit fortschreitender Huntington-Erkrankung abnimmt. Dies ist ein etablierter Biomarker für Herzkrankheiten, wobei hohe Werte schlecht sind. Wenn der NPPB-Wert sinkt, bedeutet dies, dass der Marker bei Menschen mit der Huntington-Krankheit in eine positive Richtung tendiert.

Jim merkt an, dass Liquor-Biomarker anscheinend viel einfacher zu bestimmen und zu identifizieren sind als solche im Blut. Wir brauchen wahrscheinlich mehr Proben und kompliziertere Analysen, um die Biomarker im Blut vollständig zu bestimmen.

Der nächste Schritt bei den Biomarkern besteht darin, sie für die Vorhersage des Krankheitsstadiums zu nutzen. Jim und andere Biomarker-Datener haben tonnenweise Daten von Menschen mit der Huntington-Krankheit im Verlauf ihrer Krankheit gesammelt, um sie in maschinelle Lernprogramme einzuspeisen und zu sehen, welche Muster sie erkennen und für Vorhersagen nutzen können.

Es gibt alle möglichen Fragen, die sie mit diesen Modellen stellen können. Kann das Programm anhand der Liquordaten von zwei Personen korrekt erkennen, wer an der Huntington-Krankheit leidet? Wo befinden sie sich in der Krankheitsprogression? Es hat sich herausgestellt, dass die Modelle darin ziemlich gut sind! Sie können ziemlich gut herausfinden, wer das Gen für die Huntington-Krankheit nicht hat und in welchem Stadium der Krankheit er sich befindet. Es wird noch etwas mehr Arbeit nötig sein, um zwischen frühen Stadien zu unterscheiden, in denen noch keine äußeren Huntington-Symptome zu erkennen sind. Zum Beispiel ist die Unterscheidung zwischen HD-ISS-Stadium 0 und 1 für diese Modelle sehr schwierig, so dass hier noch mehr Arbeit erforderlich ist.



*Jim Rosinski sagt, der beste Weg, unsere Biomarker zu analysieren, ist zu validieren, zu validieren, zu validieren!*

Anstatt sich nur auf die Werte eines einzigen Proteins zu verlassen, wie wir sie bereits kennen (z. B. NFL), werden die Werte einer Reihe von Proteinen untersucht. Dies scheint entscheidend für genaue Vorhersagen mit diesem Modell zu sein. Die gute Nachricht ist, dass das Modell noch besser werden dürfte, sobald andere Molekülararten zur Proteinanalyse hinzugefügt werden.

Als Nächstes sollen diese Modelle auf andere Arten von Bioflüssigkeiten ausgeweitet werden, indem andere Arten von Molekülen in diesen Proben, wie z. B. Fette, untersucht und neue Modelle für diese Arten von Vorhersagen erstellt werden. Diese Modelle werden besonders hilfreich sein, um die Auswirkungen verschiedener Therapeutika in klinischen Versuchen zu verstehen.

### **Leslie Thompson: Zellfreie DNA als Biomarker**

Als nächstes ist Leslie Thompson von der University of California, Irvine, an der Reihe. Sie wird uns über ihre Forschungen über zellfreie DNA und spezielle chemische Dekorationen auf der DNA berichten, die als Biomarker für die Huntington-Krankheit verwendet werden könnten. Diese Art von Ansatz wurde ursprünglich als Biomarker für die Krebsforschung vorgeschlagen. Die Hoffnung besteht darin, diese erfolgreichen Techniken auf die Huntington-Krankheit zu übertragen.

Leslie verwendet Enroll-HD- und Clarity-HD-Proben. Also noch einmal ein herzliches Dankeschön an alle, die an diesen Beobachtungsstudien teilgenommen haben!

Aber was genau ist zellfreie DNA? Die Idee ist, dass Menschen eine Blutprobe nehmen, die frei schwimmende, fragmentierte DNA-Stücke enthält. Die DNA ist also frei von einer Zelle - zellfreie DNA. In dieser zellfreien DNA untersuchen Leslie und ihr Team kleine chemische Markierungen, die die DNA schmücken, darunter die so genannte Methylierung, und wie sich diese bei Menschen mit und ohne das Gen für die Huntington-Krankheit unterscheiden könnte.

In China ist bereits ein Kit für Leberkrebs auf dem Markt, das mit dieser Technologie zwischen verschiedenen Stadien von Leberkrebs unterscheiden kann. Die zellfreie DNA wird auch für die Verfolgung anderer Krankheiten wie Diabetes und pränatale Diagnose untersucht.

Bei Gehirnerkrankungen wird sie bei Multipler Sklerose und Alzheimer eingesetzt. Diese Art von Tests ist sehr empfindlich und wäre ein fantastischer Biomarker für die Huntington-Krankheit, wenn sie tatsächlich mit dem Fortschreiten der Krankheit einhergeht - und genau das versucht Leslie herauszufinden. Bislang haben Leslie und ihr Team Pilotdaten von einer kleinen Gruppe von Menschen ohne Huntington-Krankheit oder mit verschiedenen Stadien der Huntington-Krankheit gesammelt, die zeigen, dass diese Versuchsanordnung in ihrem Labor funktioniert. Das ist immer der erste Schritt!

Diese Daten sind zwar vorläufig und stammen von einer sehr kleinen Anzahl von Personen, sie scheinen jedoch zu zeigen, dass es einige Unterschiede zwischen Personen mit und ohne das Gen für die Huntington-Krankheit gibt, wobei die Proben zusätzlich nach dem Stadium der Huntington-Krankheit getrennt werden. Insgesamt identifizierte sie viele verschiedene Ziele mit Methylierungsveränderungen und zeigte Daten von einigen Schlüsselgenen. Diese Art von Experimenten bietet den Forschern große Datensätze, mit denen sie sich beschäftigen können!

Leslie erklärte, dass die festgestellten Veränderungen in erster Linie von Blutzellen stammen, nicht von Gehirnzellen, die nur etwa 3 % der zellfreien DNA ausmachen. Interessanterweise wurden einige Veränderungen festgestellt, die mit dem Fortschreiten der Krankheit korrelieren, was das Potenzial der zellfreien DNA als Biomarker für die Huntington-Krankheit untermauert.

**„Bei diesen neuen Verfahren werden Gewebeschnitte, z. B. Hirnschnitte, auf Objektträger gelegt und dann mit verschiedenen Sonden gegen verschiedene Proteine analysiert, um festzustellen, wo sich Proteine in der Gewebeprobe befinden. Anschließend werden alle Daten zusammengeführt, um eine große Karte der Proteinkonzentrationen auf dem Gewebe zu erstellen.“**

Interessanterweise glaubt Leslie, dass diese Art von Analyse für Vorhersagen verwendet werden könnte. Das bedeutet, dass sie, wenn sie erst einmal alle Knackpunkte für dieses Experiment ausgearbeitet haben und eine Probe erhalten, in der Lage sein könnten, genau vorherzusagen, an welcher Stelle des Krankheitsverlaufs sich jemand befindet, um das Fortschreiten der Krankheit zu überwachen.

Die nächsten Schritte sind die Ausweitung dieser Studie auf Blutproben von viel mehr Menschen und die Untersuchung zellfreier DNA-Veränderungen in Liquor-Proben, was Leslies Team Aufschluss darüber geben wird, was im Gehirn passiert.

### **Manuela Moretto: Gehirnschans zur Ermittlung von Biomarkern für die Gehirngesundheit**

Als nächstes hören wir von Manuela Moretto von der Universität Padua und dem King's College London. Manuela Moretto wird über ihre Forschung zur Verwendung von Hirnschans zur Verfolgung der Huntington-Krankheit im Rahmen der iMarkHD-Studie sprechen.

Als nächstes hören wir Manuela Moretto von der Universität Padua und dem King's College London. Manuela wird über ihre Forschung zur Verwendung von Gehirnschans zur Verfolgung der Huntington-Krankheit in der iMarkHD-Studie sprechen.

Bei iMarkHD handelt es sich um eine fünfjährige Studie, in der zahlreiche Messungen vorgenommen werden, darunter verschiedene Arten von Gehirnschans und Bioflüssigkeitsproben von Menschen in verschiedenen Stadien der Huntington-Krankheit, darunter auch von Menschen, die viele Jahre vor dem vorausgesagten Auftreten der

Symptome leben. Studien wie diese können uns helfen, die Gehirnveränderungen, die während der Huntington-Krankheit auftreten, besser zu verstehen, da dieselben Personen über einen Zeitraum von fünf Jahren immer wieder gemessen werden.

Es werden verschiedene Hightech-Methoden zur Bildgebung des Gehirns eingesetzt, um ein umfassenderes Bild zu erhalten, das helfen soll, einige der sehr subtilen Veränderungen zu erkennen, die bei der Huntington-Krankheit im Laufe des Krankheitsverlaufs auftreten. Bei einem dieser Verfahren werden spezielle Tracer-Moleküle verwendet, die das Gehirn aufleuchten lassen, wenn sie an bestimmten Markern haften. Viele dieser Marker sind bekannte Indikatoren für die Gesundheit des Gehirns. Wenn wir sehen, wie stark das Gehirn bei verschiedenen Menschen in verschiedenen Stadien der Huntington-Krankheit aufleuchtet, könnte uns das helfen, die Veränderungen der Gehirngesundheit bei der Huntington-Krankheit zu verstehen.

Diese Studie hat eine Menge Arbeit geleistet! Die bisherigen Ergebnisse sind sehr interessant. Bei einigen dieser Messungen zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen, während andere weniger offensichtlich waren. Dies hilft den Huntington-Forschern, die Gehirnmerkmale zu erkennen, auf die sie achten müssen.

Abschließend dankt Manuela den Teilnehmern an dieser Studie, die so viele Gehirnschans durchlaufen haben! Das ist ein enormer Einsatz von Zeit und Energie und ein wirklich wirkungsvoller Beitrag.

### **Peter McColgan: Roche auf dem Weg zur selektiven HTT-Senkung**



*Wir hoffen, dass Ihnen die Berichterstattung von der Konferenz im sonnigen Palm Springs, Kalifornien, gefallen hat! Während die Forscher in ihre Heimatländer zurückkehren, nehmen sie zusätzliches Wissen über die Huntington-Krankheit und neue Ideen für die nächsten Schritte mit, bewaffnet mit neuen Kooperationen, die unseren Weg zur Behandlung beschleunigen werden.*

Im vorletzten Vortrag des Tages hören wir Peter McColgan von Roche. Falls Sie ein Déjà-vu haben, keine Panik, Peter hat bereits einen Vortrag an Tag 1 gehalten und ist auch an Tag 3 wieder dabei. Er wird uns über den selektiven Ansatz von Roche zur Senkung der

erweiterten Huntingtin-Kopie berichten, den das Unternehmen derzeit entwickelt. Dieser Ansatz unterscheidet sich von dem Ansatz zur Senkung der gesamten HTT, den Roche derzeit mit ihrer Tominersen-Studie erforscht.

Die neue Strategie von Roche zielt auf eine kurze Region des Huntingtin-Gens ab, die nur in der erweiterten Kopie des Gens vorkommt. Dieser einzigartige genetische Bereich, den sie ausgewählt haben, kommt bei etwa 40 % der Menschen mit der Huntington-Krankheit vor. Das bedeutet natürlich, dass dieses spezifische Medikament, wenn es erfolgreich ist, bei 60 % der Menschen mit der Huntington-Krankheit nicht wirken würde, aber wenn es erfolgreich ist, würde Roche sicherlich daran arbeiten, andere Varianten zu entwickeln, die bei allen Menschen mit der Huntington-Krankheit wirken. Dies ist sehr ähnlich dem, was Wave Life Sciences tut.

Sie haben diesen neuen Wirkstoffkandidaten bereits in Mausmodellen der Huntington-Krankheit getestet und gezeigt, dass ihr Wirkstoff das normale Huntingtin bewahrt und gleichzeitig das erweiterte Huntingtin senkt. Das sind großartige Neuigkeiten!

Mit dem Wissen, dass dieser Ansatz bei Mäusen zu funktionieren scheint, griffen sie auf die Daten von Menschen aus der GENERATION-HD1-Studie zurück. Dadurch können sie genau sehen, wie viele Menschen den einzigartigen genetischen Bereich auf ihrem erweiterten HTT-Gen haben, auf den sie abzielen wollen.

Eines ihrer Ziele ist es nun, die Anzahl der Menschen auf der ganzen Welt zu ermitteln, die diese einzigartige genetische Signatur aufweisen und somit von diesem neuen Arzneimittelkandidaten profitieren könnten. Sie sammeln auch geografische Daten, um herauszufinden, wo genau auf der Welt sich diese Menschen befinden.

In der Fragerunde wurde Peter gefragt, wann sie mit klinischen Studien für diesen Ansatz, der speziell auf die erweiterte Kopie abzielt, fertig sein werden. Peter sagte, dass sie planen, bis Ende dieses Jahres mit den Studien für diesen Ansatz zu beginnen. Bleiben Sie dran!

### **Hilary Wilkinson: Diagnose, Prognose, Sicherheit - Biomarker aufschlüsseln**

Der letzte Vortrag der Konferenz stammt von Hilary Wilkinson von CHDI. Sie wird uns über verschiedene Arten von Biomarkern aus Liquor und Blut berichten, die in der klinischen Forschung zur Huntington-Krankheit verwendet werden. Biomarker können in der Huntington-Forschung für sehr viele verschiedene Zwecke eingesetzt werden. Dazu gehören Diagnose, Prognose, Sicherheit oder Wirksamkeit von Arzneimitteln sowie das Fortschreiten der Krankheit.

Hilary und das Team arbeiten an der Beantwortung verschiedener Fragen darüber, wie wir Biomarker am sinnvollsten für alle ihre Verwendungszwecke einsetzen können. Einige dieser Fragen lauten: Wie sollten wir Proben sammeln, um den Nachweis zu optimieren? Wie entscheiden wir über den Anwendungskontext eines Biomarkers? Welche Art von statistischen Tests sollten wir für die verschiedenen Ansätze verwenden?

Diese Fragen werden nicht nur für neue Biomarker gestellt, sondern auch für alte Biomarker. Einige unserer ältesten und derzeit zuverlässigsten Biomarker in der Huntington-Forschung sind erweiterte HTT und NfL.

**„Abschließend dankt Manuela den Teilnehmern an dieser Studie, die so viele Gehirncans durchlaufen haben! Das ist ein enormer Einsatz von Zeit und Energie und ein wirklich wirkungsvoller Beitrag.“**

Hillary stellt einen Versuchsplan zur Untersuchung der Biomarker anhand von Proben aus dem HD-Clarity-Datensatz vor. Bei der Untersuchung des expandierten HTT im Liquor, der Flüssigkeit, die das Gehirn umspült, zeigt sich eine gute Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Besuchen vor Ort. Dies ist entscheidend für einen guten Biomarker!

Sie ist der Meinung, dass die Blutspiegel von expandiertem HTT ein guter Biomarker für Interventionsstudien sein werden, da die Verteilungsspiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Dies hilft den Forschern bei der Stratifizierung von Menschen mit der Huntington-Krankheit nach Krankheitsstadium, indem sie einfach den Gehalt an expandierter HTT in ihrem Blut betrachten. Ein wichtiger Vorbehalt ist jedoch, dass die Werte der erweiterten HTT nicht mit den Anzeichen und Symptomen der Huntington-Krankheit korrelieren. Die Verwendung dieses spezifischen Biomarkers zur Messung bestimmter klinischer Veränderungen im Zusammenhang mit der Huntington-Krankheit stößt also eindeutig an Grenzen.

Jetzt geht Hillary zu den Daten über, die sie über NfL als Biomarker hat. Die NfL-Werte im Liquor scheinen mit dem Ausmaß der durch die Huntington-Krankheit verursachten neuronalen Schäden übereinzustimmen. Außerdem sind die NfL-Werte im Liquor, wie auch die der erweiterten HTT, bei den Teilnehmern der HD-Clarity-Studie über die verschiedenen Untersuchungen hinweg reproduzierbar. Wie andere Studien gezeigt haben, beobachtet auch Hillary einen Anstieg der NfL-Werte im Liquor in den verschiedenen Stadien der Huntington-Krankheit, wobei erhöhte Werte bereits sehr früh, d. h. vor dem Auftreten von Symptomen, auftreten.

Hillary ist der Ansicht, dass die NfL-Daten aus der HD-Clarity- und der Enroll-HD-Studie für die Auswahl der Teilnehmer an klinischen Studien verwendet werden könnten und dass sie für die Planung klinischer Studien nützlich sein könnten. Ein so leistungsfähiger Biomarker mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten wäre ein großer Vorteil.

Jetzt wendet sie sich neueren Biomarkern im Bereich der Huntington-Krankheit zu, nämlich PENK und PDYN, die als Biomarker für die Krankheitsaktivität in Frage kommen. Zurzeit arbeiten sie daran, herauszufinden, wie sie diese beiden neuen Biomarker zuverlässig messen können.

Hillary wies auch auf einige Vorteile der somatischen Instabilität als Biomarker hin, aber auch hier gibt es Einschränkungen. Wir können Ausdehnungen im Gehirn nicht messen, solange Menschen leben, und was wir im Blut messen können, ist sehr subtil Es gibt noch

viel zu tun, bevor wir dies in klinischen Studien einsetzen können.

Abschließend betonte sie, dass die Sammlung und Lagerung von Proben für eine erfolgreiche Auswertung von Biomarkern entscheidend ist. Dies hat für CHDI und für alle Forscher, die an der Entwicklung von Biomarkern arbeiten, weiterhin hohe Priorität.

Das war's für dieses Jahr, Leute! Wir hoffen, es hat Ihnen Spaß gemacht, sich über all die coolen neuen Huntington-Forschungsprojekte auf der ganzen Welt zu informieren.

---

*Sarah Hernandez ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation, die Forscher, deren Arbeit in diesem Artikel beschrieben wird oder die dem wissenschaftlichen Beirat angehören, finanziell unterstützt hat. Tam Maiuri arbeitet für die Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen zu vielen der Unternehmen unterhält, die an dieser Tagung teilnahmen oder in Artikeln im Zusammenhang mit dieser Konferenz erwähnt wurden. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ](#)*

...

---

## GLOSSAR

**Wirksamkeit** Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

**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.

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

**Therapie** Behandlungen

**Rezeptor** Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

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

**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.

**NfL** Biomarker für die Gesundheit des Gehirns

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 4. April 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/414>