

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

EuroBuzz nyhetene: Dag 2



EuroBuzz nyhetene: Dag 2. Ed og Jeff rapporterer fra European Huntington's Disease Network 2012 møtet i Stockholm

Av Dr Ed Wild den 15. september 2012

Redigert av Dr Jeff Carroll; Oversatt av Dr Jan Frich

Vår andre daglige rapport fra the European Huntington's Disease Network 2012 møtet i Stockholm. Video av begge EuroBuzz kveldslesjonene vil være tilgjengelig på HDBuzz.net neste uke.

Lørdag 15. september 2012

09:27 - God morgen fra Stockholm og velkommen til dag 2 av HDBuzz sin rapport fra European Huntington's Disease Network sitt møte

09:27 - **Jeff:** Tenkt det! Elena Cattaneo, fra University of Milan, minner oss om at dyr har hatt HS-genet i 800 millioner år. Selv kråkeballer har et svært likt gen. Hvorfor? Hva gjør dette genet og som er så viktig? For å prøve å forstå hvorfor HS-genet er så viktig, studerer Prof Cattaneo musceller som ikke har genet. Disse cellene har problemer med å kople seg sammen til større strukturer. Cattaneo gjør virkelig kule eksperimenter - teamet hennes erstatter musens HS-gen med HS-gener fra ulike andre arter. Denne tilnærmingen hjelper dem å forstå utviklingshistorien til dette mystiske genet. Hvis vi hadde hatt en bedre forståelse av hva HS-genet normalt gjør, kunne vi være i stand til å få bedre ideer om behandling.

09:32 - **Ed:** Elena Cattaneo (Milano, Italia) forteller oss at huntingtin-proteinet er gammelt og finnes i mange arter, men CAG-delen er relativt ny. Cattaneo studerer hvilken rolle huntingtin har i utviklingen av embryoer. Veldig tidlige strukturer i hjernen kan ikke dannes uten huntingtin.

10:20 - **Jeff:** Fred Saudou bygger små kamre som lar ham isolere forskjellige deler av hjerneceller fra mus. Dette er en stor hjelp for å prøve å forstå hvilke sider ved disse cellenes funksjoner som endres av mutasjonen som forårsaker HS.



Elena Cattaneo minner oss om at dyr har hatt HS-genet i 800 millioner år.

Foto av: Claudio Catalli

10:22 - **Ed:** Saudou: Viktige kjemikalier transporteres i celler i bobler kalles vesikler. Et enzym kalt GAPDH gir drivstoff for vesiklene - huntingtin-proteinet sørger for å knytte energiforsyning til vesikkelen. En ny og viktig forklaring på hva huntingtin gjør. Så huntingtin kopler energiforsyning og transport av essensielle kjemikalier. Dette kan forklare en måte HS-mutasjonen skader celler.

10:28 - **Ed:** Lisa Ellerby (Novato, USA) presenterer viktige gjennombrudd i stamcelleforskningen om Huntingtons sykdom. Induserte pluripotente stamceller (IPS celler) er stamceller laget fra prøver av pasientens hud og kan bli gjort om til andre celletyper. "Om et tiår eller så" vi kan være i stand til å bruke IPS celler til å behandle pasienter med HS, men akkurat nå er de nyttige for å studere HS. Når stamceller er blitt laget fra pasientens hud, kan HS-mutasjonene rettes i laboratoriet. Når HS mutasjonen er blitt rettet opp i stamceller fra pasienten, er de fortsatt i stand til å bli gjort om til nerveceller. Ellerby er en del av et samarbeid mellom flere sentre for å utvikle og studere IP stamceller for å forstå og eventuelt behandle HS.

10:51 - **Ed:** Leslie Thompson (California, USA): De tidlige resultatene fra stamcellekonsortiet viser at cellene ser ut og oppfører seg som ekte nerveceller. IPS stamceller kan brukes til å avdekke ting om HS i menneskelige nevroner som vi ikke kan studere på noen annen måte. IPS stamceller kan også brukes til å identifisere nye mål for legemidler for Huntingtons sykdom, og for å teste legemidler celler fra mennesker.

11:41 - **Ed:** Bev Davidson (Iowa, USA) gir en oppdatering om behandling for å senke huntingtin eller "gen-silencing" (det å skru av gener) - den mest lovende tilnærming til behandling av HS. Gen-silencing tar sikte på å "slå av" det unormale HS-genet, slik at cellene ikke lager det skadelige huntingtin-protein. Stoffer som senker huntingtin kan være laget av DNA eller et beslektet 'budbringer'-molekyl, RNA. Begge er under utvikling og testing. Det har vært en lang vei å gå fra ideen om huntingtin senking til der vi er nå. Tester i celler, mus, aper ... HS-mus som fikk stoffer som senker huntingtin lever lenger og har bedre neurologisk funksjon og mindre nervecelleskade. Vi har sett suksess HS-mus med huntingtin senkende behandling, basert både på RNA og DNA. Davidson foretrekker 'huntingtin senking' fremfor 'gen-silencing' fordi vi ikke ønsker å bli kvitt alt huntingtin. Som vi har hørt tidligere, er huntingtin viktig i celler, så vi ønsker ikke å miste det helt. Ett alternativ er å slå av bare det muterte genet. Davidson har behandlet 'normale' rhesusaper med RNA-baserte medikamenter for å senke huntingtin og som er injiseres i hjernen. RNA behandling var trygg og forårsaket ikke skade på hjerneceller, som den kunne ha gjort. RNA behandling reduserte huntingtin nivåer med om lag det halve. Dette kan gjøre en reell forskjell hvis man oppnår dette hos HS-pasienter. DNA-basert huntingtinsenking kalt 'ASO'-behandling sprer seg videre gjennom hjernen.

12:02 - **Ed:** Davidson sier at en bekymring er om ASO-behandling kan komme til 'basalgangliene' - de dype strukturene som rammes tidlig ved HS. Det å skru av kun den muterte kopien av genet er mye mer vanskelig, men det jobbes med dette. Vi kunne angripe CAG-repetisjonene for å prøve å slå ut kun det muterte genet, men mange gener har CAG-repetisjoner, så det kan føre til problemer. 'Micro RNA' er gode til å stanse kun det muterte genet, samtidig som man reduserer risikoen for uønskede effekter på andre gener. En nylig

gjennombrudd er gen-silencing med 'enkeltrådet RNA' som kan kombinere det beste fra begge tilnærminger - DNA og RNA. Vi har "mange verktøy i verktøykassen" når det kommer til terapi med sikte på å senke huntingtin.

12:17 - **Jeff:** Beverly Davidson, fra University of Iowa, beskriver laboratoriearbeidet på å skru av HS-genet i musemodeller. Bevs laboratorium har vist at de kan bruke virus for å levere stoffer som kan skru av gener til hjernen, og som har gunstige effekter. Davidson laboratorium arbeider nå med å gi medikamenter som skrur av gener til apehjerner. Dette er mye vanskeligere å gjøre, i og med at apehjerner er mye større enn musehjerner, og man kommer nærmere de utfordringene som knytter seg til den menneskelige hjerne. Ny forskning i Davidsons laboratorium er også rettet inn mot å finne ut hvordan man kan levere legemidler som skrur av gener kun til de cellene som trenger det. Hvis vi kunne gi disse stoffene kun til syke eller stressede celler, kan vi potensielt redusere bivirkninger.

13:00 - **Jeff:** Det var en god morgensesjon! Heng med for mer spennende vitenskap senere i dag.

14:00 - **Ed:** Og vi er tilbake fra lunsj til å rapportere om ettermiddagens sesjoner fra European Huntington's Disease Network sitt møte i Stockholm.

14:00 - **Ed:** Den eminente HS forsker Gill Bates (London, Storbritannia) rapporterer fra arbeid som ser på fragmentene som huntingtin bryter opp i cellene. Huntingtin kuttes opp i ulike fragmenter, hver med forskjellige nyttige eller skadelige egenskaper. Proteiner som huntingtin kan lages på mange måter, som å sette sammen legoklosser på ulike måter. Bates finner at i dyr med HS-mutasjon er det merkelig huntingtin typer hvor blokk 1 og 2 av proteinet ikke er koplet sammen (disse blokkene er kalt 'exoner')

14:26 - **Ed:** Ellen Nollen (Groningen, Nederland) jobber med Parkinsons sykdom, hvor unormale ansamlinger av protein fører til død av hjerneceller. Oppbygging av unormale ansamlinger av proteiner kalles aggregasjoner og ses ved mange sykdommer, inkludert Huntingtons sykdom. Ved Parkinsons sykdom er ansamlingene laget av et protein som kalles alfa-synuclein. (Ved HS, er de laget av huntingtin-protein). Nollen sier at det å hjelpe celler til å håndtere unormale protein ansamlinger kan være nyttig på tvers av degenerative hjernesykdommer, som Parkinsons sykdom og HS. Nollen studerer alpha-synuclein ansamlinger i en orm som kalles 'C. elegans' - en orm som er populær blant forskere fordi den reproducerer seg raskt! Ved å slå av gener én etter én, fant de flere gener som hindret alfa-synuclein ansamling. Det å slå av ett gen kalt TDO-forhindret protein ansamling og forbedret ormenes bevegelser. Det er interessant at TDO er knyttet til enzymet KMO som allerede er et potensielt mål ved Huntingtons sykdom. Det å slå av TDO genet i ormer med et mutert HS-gen beskyttet dem mot enkelte av genets skadevirkninger. TDO er en ny ledetråd for forskning om behandling av Huntingtons sykdom - alltid flott å ha et nytt mål.

14:49 - **Jeff:** Erich Wanker, fra Max Delbrück senteret i Berlin, antyder at det er forbindelser mellom de ulike 'nevrodegenerative' sykdommene - inkludert HS, Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom. Erich har brukt mye krefter på å kartlegge hvilke andre proteiner HS-

proteinet kommer i kontakt med i cellen. Dette bidrar til lage et 'kart' over hva HS-proteinet kanskje kan gjøre. Lignende spørsmål har blitt stilt av andre forskere, deriblant William Yang ved UCLA hvis arbeid nylig er dekket av HDBuzz. I stedet for å fokusere bare på HS-protein, gjorde Wanker sin gruppe systematisk kartlegging alle interaksjoner mellom proteiner som forårsaker en rekke hjernesykdommer. Alle hans data deles åpent, for å oppmuntre andre forskere til å lete etter sin egen favoritt blant proteinpartnerne.

14:51 - **Ed:** Erich Wanker (Berlin, Tyskland - W uttales som en V) kartlegger hvilke andre proteiner huntingtin kommer i kontakt med inne i cellen. Erich lager et **neuronettverk** - et 'kart' over disse interaksjonene.

15:00 - **Ed:** Nicholas Perentos (Cambridge, Storbritannia) snakker om den nylig utviklede sauemodellen for Huntingtons sykdom. Sauene har store hjerner, er smarte (i motsetning til hva vi tror) og lettstelt - all dette er svært nyttig for å teste behandlinger hvor man skrur av gener. Det er tidlig dager for HS-sauer, men de oppfører seg bra og studeres tett.

15:08 - **Jeff:** Vi bruker mye tid på å snakke om HS-mus, men Nicholas Perentos diskuterer nylig utviklede HS-sauer! Hvorfor trenger vi sauer? Hvorfor i all verden ønsker vi en sauemodell? Først og fremst fordi de har store hjerner, som er anatomisk mer like menneskehjernen enn mus sine hjerner er. Dette gjør dem nyttig for å teste behandling hvor det er nødvendig å gi den hjernen, som ved en injeksjon.



Stoffer som kan redusere huntingtin kan lages av DNA eller et "budbringer"-molekyl, RNA. Begge utvikles og testes.

15:17 - **Jeff:** Robert Pacifici, Chief Scientific Officer ved CHDI, skaper spenning. CHDI og andre grupper jobber hardt med nye legemidler som er utviklet spesielt for HS.



Forhåpentligvis vil disse være mer vellykkede enn legemidler som har blitt testet så langt for HS.

15:18 - **Ed:** Robert Pacifici (CHDI Foundation, USA) presenterer CHDI sine omfattende bestrebelser på å utvikle legemidler for Huntingtons sykdom. Pacifici overrasker publikum, ved å etterlikne Clint Eastwood, og ved å snakke med en tom stol om utvikling av legemidler for HS.

15:22 - **Jeff:** Hvem er CHDI? De er et non-profit selskap som utvikler legemidler. De er finansiert av en privat stiftelse, som betyr at de ikke trenger å bruke tid å samle inn penger. De er utelukkende fokusert på HS. De fungerer som et "virtuelt" selskap - 60 heltidsansatte leder forskningen til hundrevis av mennesker på akademiske og kommersielle laboratorier rundt om i verden. Å være en non-profit foretak er viktig, ifølge Pacifici - "fordi vi ikke har konkurrenter, hvis noen andre allerede jobber med noe, kan vi bare komme ut og hjelpe dem".

Observasjonsstudier, som PREDICT-HD og TRACK-HD er viktige, ifølge Pacifici. Som han sier det - "det er ingenting som er mer viktig for en som jakter på medikamenter enn en observasjon gjort i befolkningen du ønsker å behandle".

15:30 - **Ed:** Doug Macdonald fra CHDI gir en oversikt over CHDI sitt huntingtin-senkende arbeid. Det er masse som skjer og man beveger seg raskt mot kliniske studier. Suksesser og gode data om sikkerhet fra flere tilnærminger - DNA-baserte legemidler injisert i spinalvæske og RNA legemidler inn i hjernen. Huntingtin-senkende teknikker som selektivt hemmer den muterte kopien av HS-genet er blant CHDI sine tilnærminger.

15:37 - **Jeff:** Den forskeren som leder CHDI sin innsats for å redusere HS genet er Doug MacDonald. Han leder prosjekter for å utvikle ikke 1 men 7 forskjellige teknologier for å prøve og redusere nivåene av HS-proteinet som forårsaker sykdommen.

15:45 - **Ed:** Andrea Caricasole (Siena Biotech, Italia) snakker om Siena sitt legemiddel selisistat, som blir testet i Europa - PADDINGTON studien. Selisistat reduserer aktiviteten til enzymet sirtuin-1 og har til hensikt å hjelpe cellene til å bli kvitt mutert huntingtin-protein. Mutert huntingtin får 'acetyl'-merkelapper på seg, som forteller cellen for å kvitte seg med det. Enzymet sirtuin-1 virker ved å redusere denne nyttige acetyleringen. Så det å hemme sirtuin-1 burde være nyttig ved HS. En sikkerhetsstudie av selisistat vil bli ferdig innen de neste ukene.

15:58 - **Ed:** Chris Schmidt (Pfizer) snakker om PDE-hemming - som har som mål å forbedre signalering mellom cellene ved HS. PDE10 er et enzym som fjerner signalmolekyler fra nevroner etter at de mottar et signal fra et annet nevron, så det å hemme PDE10 burde kunne øke aktiviteten i disse koblingene (kalt synapser) - som er mindre effektive ved HS. Pfizer har utviklet en hemmer av PDE-10A som fungerer godt i laboratoriet. PDE10A hemmeren går under fengende navnet PF-2,545,920. Pfizer og CHDI samarbeider for å teste PDE10A hemmeren i flere forskjellige modeller av Huntingtons sykdom. PDE10A behandling ved Huntingtons sykdom gjør at nevroner forbedrer deres elektriske oppførselen. Pfizer: oppmuntrende tidlige resultater for PDE10A hemmeren i en musemodell for HS. Neste, Pfizer kommer til å gjøre en avbildning av hjernen studie for å måle PDE10 nivåer hos personer med HS, for å forberede en studie.

16:10 - **Ed:** To ting er spesielt spennende her: (1) store legemiddelselskaper som investerer i utvikling av legemidler for HS og 2) hvor raskt PDE har utviklet seg som et mål.

16:12 - **Ed:** Nestemann ut er Frank Gray fra en annen legemiddelgigant, GSK, som snakker om et annet PDE-hemmer program for HS. GSK fokuserer på PDE4, som også er involvert i signalering i synapser, koblingen mellom nerveceller. GSK sin substans hemmer PDE4 og kalles GSK356278. Energisk! GSK sin substans viser fordeler når det testes på nevroner som vokser i et kunstig medium - forbedringer som er viktige for læring. GSK utvikler i første omgang sin substans som en mulig behandling for problemer knyttet til kognisjon (tenkning) ved Huntingtons sykdom. PDE4-inhibitor stoffet har allerede blitt testet i mennesker hos frivillige. Det neste er at GSK tar sikte på en studie hos personer med HS. Bivirkninger er en bekymring ved alle substanser rettet mot hjernen. Man trenger å sørge for at stoffet er trygt og gjør ting bedre, ikke verre.

16:24 - **Ed:** Josef Priller (Berlin, Tyskland): apati er et stort problem ved HS - f.eks. det å nekte å forlate huset, komme seg ut av sengen eller treffe andre mennesker, men det finnes ingen behandling som hjelper for apati ved Huntingtons sykdom. Et stoff kalt bupropion ("Wellbutrin") - som for det meste er foreskrevet for å hjelpe folk til å slutte å røyke - blir testet som en behandling mot apati ved HS. Studien kalles Action-HD. Den kommer til å bruke kliniske og funksjonelle MR mål for å vurdere suksess.

16:37 - **Ed:** Julie Stout: Reach2HD er navnet på en studie av PBT2, ett kobber-reduserende stoff fra Prana Biotech - Reach2HD rekrutterer nå i USA og Australia.

16:39 - **Jeff:** Prana Bioteknologi tester et stoff kalt PBT2 i en studie i forbindelse med Huntington Study Group - denne studien rekrutterer nå!

16:40 - **Ed:** Hvilken pakket sesjon om behandling! Vi har også hørt om Prequel studien (koenzym Q - ingen resultater enda) og en gjennomgang av studier av Huntexil / Pridopidine.

17:55 - **Ed:** Matt Ellison rapporterer om suksess med HDYO, Ungdomsorganisasjonen for Huntington sykdom - unge mennesker tar et standpunkt.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...

Ordliste

stamceller Celler som kan dele seg til celler av forskjellige typer

nevron Hjerneceller som lagrer og overfører informasjon

RNA den kjemiske forbindelsen som likner på DNA, og som utgjør 'budskaps' molekylene som cellene bruker som en slags arbeidskopi av genene når de produserer proteiner.

KMO kynurenin monooksygenase, et enzym som kontrollerer balansen mellom skadelige og beskyttende kjemiske stoffer som oppstår ved nedbrytning av proteiner

© HDBuzz 2011-2017. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net

Oppdatert 23. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/095>