

## Terapikonferansen 2014: dag 1

HDBuzz rapporterer fra åpningsdagen av de vitenskapelige sesjonene på 2014 HD Therapeutics Conference i Palm Springs.



Av Professor Ed Wild 4. mars 2014 Redigert av Dr Jeff Carroll

Oversatt av Dr Jan Frich Opprinnelig publisert 26. februar 2014

---

**H**untington's Disease Therapeutics Conference som arrangeres årlig, er det største møtet for forskere som arbeider for å finne behandlinger for HS. Her er vår rapport fra åpningsdagen av de vitenskapelige sesjonene på konferansen.

### Morgensesjon: Nye mulige mål

09:05 - God morgen ønskes fra konferansen som arrangeres i Palm Springs. Ed & Jeff rapporterer om dagens vitenskapelige sesjoner



*Jim Gusella snakket på konferansen og presenterte spennende data som gir holdepunkt for en genvariasjon som kan påvirke når HS starter*

09:07 - Den første økten er om 'nye mål'. For de som jakter på legemidler er et mål noe et stoff kan være i stand til å endre for å behandle HS

09:11 - **Dan Lavery** fra CHDI sier at mer enn 80 farmasøytiske og bioteknologiske selskaper har uttrykt interesse for HS legemidler

09:15 - **William Yang**, UCLA, starter samtalene ved å stille noen provoserende spørsmål som 'hvorfor tar det 30-40 år å utvikle HS'?

09:20 - Ett problem forskere står overfor er at det er for mange mål å velge mellom! Mange ting går galt i cellene som har mutasjonen

09:21 - Den 'fremre' enden av huntingtin proteinet - kalt den 'N-terminale enden' - ser ut til å være den mest skadelige delen.

09:21 - Den N-terminale enden på huntingtin inneholder utvidet CAG-mutasjonen, og kontrollerer hvordan proteinet oppfører seg i celler

09:26 - Yangs gruppe lager nye stammer av HS-mus for å teste ut ideer om hvordan endringer i den N-terminale enden påvirker sykdomsprogresjonen

09:31 - Ved å hakke av den N-terminale enden av HS-proteinene gjør at HS-symptomene blir bemerkelsesverdig verre

09:36 - Yangs gruppe er også interessert i å forstå hvordan normale aldringsprosesser påvirke utviklingen av HS

09:39 - En ting som skjer ved aldring er DNA-skader, noe som er dårlig for cellene. Denne typen skade skjer fortere ved HS. Har det noen betydning?

09:41 - Yangs lab bruker mus som mangler bestemte mekanismer for DNA-reparasjon for å teste ideen om at DNA-skader kan bidra til HS

09:52 - Overraskende, ved delvis å redusere nivåene av ett DNA-skadegen ser det ut til at HS-mus blir litt bedre

09:56 - Som om genetikk ikke var komplisert nok, **Ernest Fraenkel** fra MIT er interessert i "epigenetiske" endringer ved HS

09:58 - "Epigenetikk" er studiet av hvordan cellene skrur av og på spesifikke gener ved hjelp av små kjemiske flagg som er festet på DNA

09:59 - Fraenkels gruppe har funnet omfattende endringer i "DNA-programmering" i celler med HS-mutasjoner, noe som åpner nye muligheter for forskning

10:11 - Den endrede "epigenetiske" programmering som er observert av Fraenkels gruppe kan kanskje bidra til å forklare endringer man ser ved genregulering ved HS

10:19 - Frankels lab arbeider også med å utvikle digitale teknikker som kan hjelpe forskerne å analysere STORE mengder data

11:06 - Ettersom datateknologien er blitt forbedret har HS-forskere funnet at de svømmer i data fra pasienter og dyremodeller

11:09 - **Jim Rosinski** fra CHDI er en analyseekspert som spesialiserer seg på å gjøre "big data" forståelige for HS-forskere

11:15 - **Rosinski**: Vi må måle så mye vi kan fra modellsystemer og mennesker, hvis vi håper å forstå hvordan mutasjonen forårsaker skade

- 11:16 - **Rosinski**: Det er håp om at små kjemiske og biologiske endringer hos pasienter kunne gi store fordeler i løpet av et livsløp
- 11:21 - Rosinski bruker dagens beste teknikker for å analysere mange mus med HS-mutasjon i ulike lengder over et helt livsløp
- 11:22 - En teknikk som brukes er RNA sekvensering', for å se på hvilke gener som er slått 'på' og 'av', ettersom livet til en HS-modellmus skrider frem
- 11:24 - Som forventet antall CAG-repetisjoner den største prediktor for endringer i genaktivering.
- 11:27 - Striatum (den delen av hjernen som er hardest rammet tidlig ved HS) hadde flest gener med endret ekspressjon hos Jims mus
- 11:34 - Når det er endringer i flere relaterte gener kan vi komme på sporet av hvilke funksjoner i cellene som er endret ved HS
- 11:36 - **Rosinski**: overraskende endringer i genreguleringen ble observert i leveren til HS-mus
- 11:40 - Spennende, Rosinski avslørte at de enorme datasettene som er laget er åpne for alle som ønsker å bruke dem. Stilig - åpen vitenskap!
- 11:41 - Enhver forsker som ønsker å gjøre et forsøk på å analysere dette enorme datasettet kan laste det ned fra: [http://chdifoundation.org/?page\\_id=911](http://chdifoundation.org/?page_id=911)
- 11:43 - Den erfarne HS-forskeren **Jim Gusella** snakker på konferansen om sin 20 år lange innsats for å lete etter faktorer ('genetic modifiers') som påvirker gener når det gjelder symptomdebut ved HS
- 11:44 - En 'genetic modifier' er en gensekvensendring som fører til at en person opplever et tidligere eller senere utbrudd av HS-symptomer
- 11:45 - Selv om HS er alltid forårsaket av mutasjon i HS-genet, kan endringer i andre gener påvirke hvor raskt sykdommen utvikles
- 11:47 - I hele genomet er sekvensendringer observert i ett av 1000 'basepar' i DNA-koden
- 11:49 - Gusella leder en 'Genome Wide Association Study' som undersøker hele genomet for variasjoner som påvirker symptomdebut ved HS
- 11:53 - Mange studier av 'genetic modifiers' er blitt gjort for å jakte etter sammenhenger mellom variasjon i enkelte gener og HS-symptomer
- 11:54 - Gusella antyder at disse tidlige studiene ikke har hatt god nok kvalitet, og at en mer helhetlig tilnærming er nødvendig

12:00 - Spørsmålet Gusella og kolleger stiller: "Er det noen genetiske variasjoner som gjør at folk utvikler HS tidligere eller senere"

12:02 - For å lete etter svar bruker de informasjon fra et stort antall HS-pasienter og studier: COHORT, REGISTRY, PREDTIC, ...

12:03 - DNA fra over 4.050 personer med HS ble analysert i denne studien! Dette viser viktigheten av at mange HS-familier deltar i forskning

12:04 - Gusella forteller at han mener de har funnet spor av den første gyldige 'modifier' for debutalder ved HS

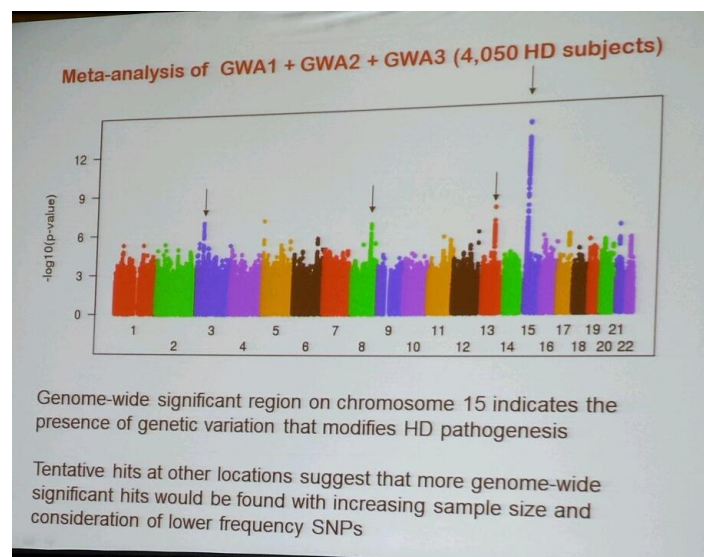
12:08 - Dette kan bli et kraftig verktøy: finere kartlegging av denne sekvensvarianten vil gi forskerne ny innsikt om hvordan HS skrider frem

12:11 - Det er ennå ikke klart hvilke spesifikt gen som påvirker debutalderen ved HS, men vi er svært nær å finne det ut

## Ettermiddagssesjon: Nye terapeutiske tilnærminger

14:17 - **Jan Vesper**, en nevrokirurg fra Tyskland, beskriver sitt arbeid hvor han bruker en teknikk kalt "dyp hjernestimulering (DBS)" i behandlingen av HS-pasienter

14:18 - Ved DBS brukes små elektroder for å stimulere bestemte områder av hjernen, lese om det på HDBuzz på: <http://en.hdbuzz.net/102>



*Denne grafiske fremstillingen viser Gusella sine data fra over 4000 frivillige pasienter, som antyder at en 'genetic modifier' kanskje kan finnes på kromosom 15.*

14:25 - Vesper gjennomfører en klinisk studie av DBS hos seks HS- pasienter for å se om denne tilnærmingen er gunstig for de motoriske symptomer ved HS

- 14:35 - Tidlige resultater antyder at det kan være en fordel for bevegessymptomene, men mer arbeid er nødvendig, ettersom teknikken er komplisert
- 14:36 - Basert på disse tidlige resultatene, er en større studie planlagt for å undersøke DBS ved HD på tvers av flere studiesteder
- 14:42 - DBS-studien skal startes i Europa nå og vil måtte rekruttere 20 pasienter for å få en bedre forståelse av hvor nyttig DBS er ved HS
- 14:57 - **Gill Bates** er interessert i endringer i muskelvevet ved HS, og bruker musemodeller for å studere endringer som følger av sykdommen
- 15:00 - HS-mus har problemer med musklene, og begrenset informasjon fra HS-pasienter tyder på at deres muskler endres også
- 15:03 - En fordel med en bedre forståelse av muskelproblemer ved HD er at de kan være mer tilgjengelig for behandling sammenliknet med hjernen
- 15:06 - Bates' gruppe jobber med en ekspert på legemidler som styrker muskler. Disse stoffene har gunstige virkninger hos hennes HS-mus
- 15:09 - Mus som er behandlet opprettholde sin gripestyrke og mister ikke så mye vekt som ubehandlede mus
- 15:25 - **Bates:** flere medikamenter som blir testet ved andre sykdommer kan ha lignende effekter som muskelmedikamentet hun testet i sine HS-mus
- 15:26 - **Bates:** muskler ved HS er en ukjent størrelse, så de mulige fordelene ved denne tilnærmingen er vanskelig å forutsi
- 16:10 - **Chris Colwell** fra UCLA snakket om 'døgnrytme' - som er kroppens evne til å regulere ting i forhold til dag og natt
- 16:11 - Noen rytmer, som søvn og våkenhet er åpenbare. Andre rytmer, som hormonelle endringer, er mindre kartlagte.
- 16:13 - Andre døgnrytmer omfatter endringer i kroppstemperatur, puls og blodtrykk
- 16:14 - Mange døgnrytme forstyrres en musmodell for Huntingtons sykdom - og hos mennesker også.
- 16:17 - Mange døgnrytmer blir mindre pålitelig med normal aldring, så endringene ved HS kan være overdrevne former av dette.
- 16:19 - Hjernene styrer døgnrytmene ved hjelp av elektriske og kjemiske signaler. Hjernene til HS-mus kan ikke generere de vanlige elektriske rytmene
- 16:21 - Det er ennå ikke klart hvorfor døgnrytmer forstyrres tidlig i HS-hjerner, men disse endringene kan være viktige, og potensielt sett være gjenstand for behandling.

16:23 - Andre organer, som lever, nyrer og lunger har døgnrytme også. De styres av hjernen

16:23 - Disse 'perifere' orgenes klokke kan også bli forstyrret ved HS gjennom påvirkningen fra HS-genet som er til stede i alle celler.

16:29 - Her er noen HDBuzz artikler om søvn og HS: <http://en.hdbuzz.net/120> og <http://en.hdbuzz.net/115>

16:34 - Her er vår artikkel om melatonin ved HS, en mulig behandling for søvnproblemer. Det er et hjerneormon, som er redusert ved HS <http://en.hdbuzz.net/057>

16:43 - Dagens siste taler er **Beth Stevens** ved Boston Children Hospital.

16:43 - Stevens studerer synapser - forbindelsene mellom nerveceller.

16:44 - Det er uventede forbindelser mellom synapser og immunsystemet

16:46 - Kjemikalier som kalles 'komplement proteiner', som er involvert i immunforsvaret, styrer også dannelsen av synapser

16:47 - synapser blir dannet og brutt hele tiden i hjernene våre og ved HS blir det noe galt med prosessen.

16:49 - En viktig del av hjernens utvikling er 'beskjæring' av uønskede synapser.

16:49 - Til dels er beskjæring av synapser kontrollert av den elektriske aktiviteten i nervecellene. Forbindelser som brukes har sannsynlighet for å overleve.

16:52 - Den faktiske frakobling av uønskede synapser er kontrollert på molekylært nivå ved et komplement protein kalt C1q.

16:54 - Microglia, hjernens immunceller, kan produsere Q1q. Det brukes faktisk til å bekjempe uønskede inntrengere som bakterier.

16:55 - Men C1q kan også sette en merkelapp ('tag') på synapsene som må elimineres.

16:59 - Når synapsene er merket av Q1q, vil mikroglia komme sammen og spise opp de uønskede synapser.

17:04 - Hva har dette å gjøre med HS? Vi vet at det er for mye komplement i HS-hjerner. Kan dette være en medvirkende til synapseproblemer?

17:05 - Mikroglia oppføre seg uhensiktsmessig ved HD - de er overaktive. Kan det føre til at synapser blir spist opp feil?

17:06 - Stevens studerer nå mikroglia og komplement proteinene i musemodeller for Huntingtons sykdom.

17:09 - Er komplementprotein i hjernene til HS-mus rettet mot de mest sårbare cellene og fører til ytterligere skade?

17:12 - **Stevens:** Det virker som komplement proteiner holder seg til synapser i hjernen til HS-mus som er knyttet til tap av synapser.

17:13 - **Stevens:** denne koblingen mellom immunsystemet og synapser ved HS antyder at å prøve å gjenopprette normal immunfunksjon kan være nyttig

17:15 - Stevens har utviklet nye måter å studere og måle samspillet mellom komplement, mikroglia og synapser ved HS

## Konklusjoner ved solnedgang

Dagen i dag var full av spennende vitenskap. År med arbeidet i klinikken og i laboratoriet bærer frukter og det er tydelig at tempoet i HS-forskningen er stadig økende. Etter nesten 20 års arbeid har forskerne kunnet analysere tilstrekkelig antall HS-pasienter til å kunne starte å identifisere genvarianter som bidrar til når man rammes av HS. Det er verd å merke seg at vi i dag var vitne til at et enormt sett med HS-data ble publisert på nettet slik at alle som vil kan analysere dem. Forskere studerer HS i hele kroppen, ikke bare hjernen, noe som gir håp for behandlingsmessige angrepspunkter. Morgendagens timeplan ser like spennende ut, så være på utkikk etter en ny oppdatering i morgen kveld!

---

*Dr Wild har mottatt forskningsmilder fra CHDI Foundation, non-profit organisasjonen som er vert for Therapeutics Conference. Dr Wild reise- og oppholdsutgifter ble dekket av CHDI fordi hans forskning vant poster prisen på 2013 Therapeutics Conference. Dr. Carroll har ingen interessekonflikter. Verken CHDI Foundation eller noen andre organisasjoner har redaksjonell kontroll over innholdet på HDBuzz. [For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...](#)*

---

### ORDLISTE

**Dyp hjernestimulering** direkte stimulering av hjernen gjennom elektriske impulser ved bruk av tynne ledninger

**klinisk studie** Veldig nøye planlagte eksperimenter designet for å få svar på spesifikke spørsmål om hvordan legemidler påvirker mennesker

**Melatonin** et hormon som lages av epifysen og som er viktig for å regulere søvn

**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.

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Oppdatert 29. oktober 2020 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/159>

Noe av teksten på denne siden er ennå ikke oversatt. Den vises derfor på originalspråket. Vi arbeider for å oversette alt innhold så snart som mulig.