

EuroBuzz-Nyheter: Dag 2

EuroBuzz: Den andra dagens rapport från EHDN:s möte i Stockholm.



Av Dr Ed Wild

19 september 2012

Redigerad av Dr Jeff Carroll

Översatt av Dr Jimmy Sundblom

Först publicerad den 15 september 2012

EuroBuzz: Den andra dagens rapport från EHDN:s möte i Stockholm. Lördag, 15 september 2012

Dags för rapport från andra dagen av HDBuzz rapportering från European Huntingtn's Disease Networks möte i Stockholm.



Elena Cattaneo påminner oss om att djur har haft HS-genen i över 800 miljoner år.

Image credit: Claudio Catalli

Wow! **Elena Cattaneo** från Milanos universitet påminner om att djur har haft en huntingtonen i över 800 miljoner år. Till och med sjögurkor har en liknande gen, även om själva CAG-biten verkar vara ganska ny. Varför? Vad håller den här genen på med som är så viktigt? För att förstå detta, studerar professor Cattaneo musceller som saknar genen. Dessa celler har svårt att "hålla ihop" för att bilda större strukturer. Hon gör verkligen häftiga experiment - hennes grupp ersätter

Huntingtonen hos möss med samma gen från andra arter för att förstå den evolutionära historien bakom denna mystiska gen. Om vi hade bättre förståelse för vad HS-genen verkligen gör, så kanske vi skulle kunna komma på bättre idéer till behandlingar.

Fred Saudou bygger små kammare som låter honom isolera olika delar av nervceller från möss. Det är väldigt praktiskt för att kunna studera vilka delar av cellens funktion som är påverkad vid HS. Viktiga kemikalier transporteras runt i cellen i bubblor som kallas vesiklar. Ett enzym som kallas GAPDH ger energi till dessa vesiklar - huntingtin kopplar energikällorna till vesiklarna. Det är en ny och viktig del i förklaringen till vad huntingtin gör - och kan vara en del av förklaringen till hur HS-mutationen skadar cellen.

Lisa Ellerby (Novato, USA) presenterar några viktiga genombrott inom stamcellsforskningen på HS. Inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) är stamceller som tillverkas utifrån patienters hudceller och som kan utvecklas till andra typer av vävnad. "Om ett decennium ungefär" kanske vi kan använda iPSC för att behandla patienter, men just nu är de användbara för att studera HS. När väl stamceller har tillverkats utifrån hudprover från patienter, så kan man i labbet rätta till mutationen. När den väl är korrigerad, kan dessa celler fortfarande utvecklas till nervceller. Ellerby deltar i ett samarbete mellan flera olika centra för att utveckla och studera iPSC för att förstå och förhoppningsvis behandla HS.

Leslie Thompson (Kalifornien, USA): de tidiga resultaten från stamcellssamarbetet tyder på att dessa celler ser ut som och beter sig som riktiga nervceller. iPSC kan lära oss saker vi inte kan studera på andra sätt. De kan också vara användbara för att identifiera nya måltavlor för läkemedel, och för att testa läkemedel på celler.

Bev Davidson (Iowa, USA) uppdaterar oss om huntingtin-sänkande eller "gen-nedstängning" behandlingar - den mest lovande strategin för att behandla HS. "Nedstängning" handlar om att "stänga av" den abnormala HS-genen så att cellerna inte tillverkar det skadliga huntingtinproteinet. Huntingtin-sänkande läkemedel kan bestå av DNA eller en relaterad "brevbärar"-molekyl, RNA: Båda sätt utvecklas och testas. Tester har gjorts i celler, i möss, i apor... HS-möss som får huntingtinsänkande läkemedel lever längre och fungerar neurologiskt bättre än obehandlade möss. Både RNA- och DNA-baserade behandlingar har varit framgångsrika i möss. Davidson föredrar ordet "huntingtinsänkande" framför "nedstängning" - vi vill inte bli av med allt huntingtin. Som vi redan hört, så är huntingtin viktigt för cellens funktion, så vi vill inte förlora det helt. Ett alternativ är att stänga av bara den muterade genen. Davidson har behandlat "normala" rhesusapor med RNA-baserad huntingtinsänkande behandling injucerad i hjärnan. Det var säkert och ledde inte till skador på nervcellerna, medan huntingtinnivåerna halverades. Det här kan göra en verklig skillnad om det fungerar på HS-patienter. En DNA-baserad behandling kallad för ASO-behandling verkar kunna sprida sig i hjärnan.

Ett orosmoment är dock ifall denna ASO-behandling kan ta sig till de basala ganglierna - de djupa strukturer som är påverkade vid HS. Att tysta ner bara den muterade kopian är mycket svårt, men också något man arbetar på. Eventuellt kan man använda den expanderade CAG-sekvensen som en måltavla, men det är svårt, eftersom många gener har den typen av sekvenser och man vill inte

orsaka problem. "Mikro-RNA" är bra på att tysta ner bara den muterade genen samtidigt som man minskar oönskade effekter på andra gener. Nyligen gjordes ett genombrott i form av "enkelsträngat RNA"-nedtystning vilket kan kombinera de bästa aspekterna av både DNA och RNA-baserade angreppsvinklar. Vi har alltså många verktyg att ta till när det gäller huntingtinsänkande behandlingar.

Davidsons labb har arbetat med nedtystning av HS-genen i möss, och kunnat visa att man kan använda virus för att leverera nedtystande läkemedel till hjärnan. Nu arbetar de på att leverera dessa läkemedel till apors hjärnor. Det är mycket svårare, eftersom apor har mycket större hjärnor - vilket också gör att man stöter på liknande svårigheter som man kommer att stöta på när man ska börja pröva detta på människor. Man arbetar också på att försöka leverera dessa läkemedel bara till de celler som behöver det, vilket kan minska bieffekter.

Den framstående HS-forskaren **Gill Bates** från London presenterade studier på de fragment som huntingtin bryts ner till i cellen. Proteinet klipps upp i olika fragment, vart och ett med olika nyttiga eller skadliga egenskaper. Protein som huntingtin kan också tillverkas på olika sätt, ungefär som när man bygger ihop samma legobitar till olika former. Bates har kunnat visa att det i djurmodeller av HS finns udda former av huntingtin, där bit 1 och bit 2 av proteinet inte byggs ihop (dessa bitar kallas för "exoner").

Ellen Nollen från Groningen i Nederländerna arbetar med Parkinsons sjukdom, där abnorma klumpar av protein orsakar celldöd i hjärnan. Ansamlingar av dessa kallas för aggregat och ses vid många sjukdomar, även Huntingtons. Vid Parkinsons är klumparna gjorda av ett protein som kallas alfa-synuklein (vid HS handlar det om huntingtin). Nollen förklarar att ett sätt att kanske kunna behandla många olika sjukdomar som dessa vore att hjälpa cellerna att hantera den här typen av abnorm proteinansamlingar. Nollen studerar uppbyggnaden av alfa-synuklein i en mask kallad "C. Elegans" - ett populärt forskningsobjekt eftersom den förökar sig snabbt! Genom att stänga av gener, en efter en, har de kunnat hitta flera gener som förebygger denna uppbyggnad. Att stänga av en gen som kallas TDO förebyggde proteinuppbyggnad och förbättrade maskarnas rörlighet. TDO är nära besläktat med enzymet KMO som redan är ett möjligt mål för behandlingar vid HS - intressant! Att stänga av TDO-genen i maskar med en muterad HS-gen skyddade dem från vissa skadliga effekter. TDO är en helt ny ledtråd för forskningen efter ett botemedel mot Huntingtons - alltid kul när ett nytt angreppssätt dyker upp.

Erich Wanker från Max Delbrück-centret i Berlin, tänker sig att det finns flera kopplingar mellan de olika hjärnedbrytande sjukdomarna - bland andra Huntingtons, Parkinsons och Alzheimers sjukdom. Erich har tillbringat mycket tid med att kartlägga vilka andra proteiner som huntingtin stöter på när det gör sitt jobb i cellen. Det hjälper oss att förstå vad proteinet egentligen håller på med. Istället för att bara fokusera på HS-proteinet så försöker Wankers forskargrupp att systematiskt kartlägga alla interaktioner mellan olika proteiner som orsakar en mängd olika hjärnsjukdomar. De bygger ett "neuronät" - en karta över alla dessa interaktioner. Alla resultat delas öppet, för att uppmuntra andra forskare att leta efter deras egna favoritproteiners eventuella partners.

Nicholas Perentos från Cambridge håller en presentation om en nyligen utvecklad fårmodell av Huntingtons sjukdom. Får har stora hjärnor, är smarta (trots fördomarna) och lätta att sköta - allt utmärkta egenskaper hos ett försöksdjur, som låter oss testa behandlingar som nedstämning med mera. Forskningen på HS-får är bara i sin linda, men det ser lovande ut och man studerar dem noggrant för närvarande.

”Huntingtinsänkande läkemedel kan utgöras av DNA eller av en närbesläktad “brevbärar”-molekyl, RNA. Båda utvecklas och prövas för närvarande. ”

Robert Pacifici är vetenskaplig chef vid CHDI, och han tycker att det finns goda grunder för entusiasm inom HS-forskningen. Man jobbar hårt för att få fram läkemedel specifikt mot HS. Han överraskar publiken med en Clint Eastwood-imitation, där han diskuterar läkemedelsutveckling med en tom stol på scenen.

Vilka är då CHDI (Cure Huntington’s Disease Initiative)? Det är ett icke-vinstdrivande företag som sysslar med läkemedelsutveckling. De finansieras av en privat stiftelse, vilket betyder att de inte behöver ägna en massa tid åt att samla in medel. Deras fokus är helt på Huntingtons sjukdom. CHDI fungerar som ett “virtuellt” bolag - 60 heltidsanställda styr forskningen som hundratals människor vid akademiska och privata laboratorier sysslar med runt hela världen. Att de är icke-vinstdrivande är avgörande enligt Pacifici. Som han säger: “Eftersom vi inte har konkurrenter, kan vi gå in och hjälpa vem som helst som arbetar med någonting”. Observationsstudier som PREDICT-HD och TRACK-HD är avgörande, enligt honom. “Det finns inget viktigare för den som jagar efter effektiva behandlingar än observationer gjorda i den grupp personer den vill behandla.”

Doug Macdonald sammanfattar CHDI:s huntingtinsänkande planer. Många saker är på gång, och man närmar sig kliniska försök med stormsteg. Framsteg sker på flera fronter - säkerhetsförsök, DNA-baserade behandlingar som injiceras i ryggmärgsvätskan, RNA-behandlingar som injiceras in i hjärnan. Inte mindre än 7 olika tekniker för denna typ av behandling testas.

Andrea Caricasole från Siena Biotech (Italien) berättar om selisistat, ett läkemedel som Slena testar i Europa - PADDINGTON-studien. Selisistat hämmar aktiviteten hos enzymet sirtuin-1 och siktar på att hjälpa cellerna göra sig av med det muterade huntingtinet. Muterat huntingtin får ‘acetyl’-taggar på sig, som säger åt cellen att göra sig av med det. Sirtuin-1 hämmar denna nyttiga acetylering, så att hämma själva enzymet borde vara bra hos patienter med HS. En säkerhetsstudie ska vara klar om några veckor.

Pfizers **Chris Schmidt** talar om PDE-hämning - vilket hoppas förbättra signalering mellan celler vid HS. PDE10 är ett enzym som tar bort signaleringsmolekyler från nervceller efter att de fått en signal från andra nervceller - alltså borde hämning av PDE10 förbättra aktiviteten hos dessa kopplingar (synapser kallade) som funkar sämre vid HS. Pfizer har utvecklat en hämmare av PDE10 som fungerar bra i labbet. Den heter PF-2,545,920 - lätt att komma ihåg. Pfizer och CHDI samarbetar för att testa den i flera olika modeller av HS. I nervceller förbättrar den deras elektriska

signalering, och man har uppmuntrande data från en musmodell dessutom. Närmast tänker man göra en studie med avancerade röntgenundersökningar för att mäta nivåerna av PDE10 i patienter med HS, för att förbereda för en läkemedelsstudie.

Efteråt är det **Frank Grays** tur att tala om en annan PDE-hämmare. Gray jobbar på GSK, ett annat stort läkemedelsföretag som fokuserar på PDE4, vilket också är inblandat i signaleringen i synapser. Deras presumtiva läkemedel heter GSK356278 - catchy! Den fungerar bra när man testar nervceller i labbet - där den förbättrar funktioner som man tror är viktiga för inlärning. Till en början hoppas GSK kunna utveckla detta till en behandling mot de kognitiva problemen vid HS. PDE4-hämmare har redan testats på friska frivilliga, och närmast siktar man på en studie på patienter med HS. Som med alla behandlingar riktade mot hjärnan måste man vara försiktiga när det gäller bieffekter - det är förbättring man vill ha, inte försämring.

Josef Priller, Berlin: Apati är ett stort problem vid Huntingtons sjukdom - till exempel att vägra lämna huset, komma ur sängen eller umgås - men det finns inga behandlingar som man vet hjälper. En medicin kallad bupropion (Voxra) - som bland annat används för rökavvänjning - testas som behandling mot apati vid HS. Studien kallas ACTION-HD och använder kliniska mått samt fMRI-mätningar som mått på framgång.

Prana Biotechnologys **Julie Stout** berättar om reach2HD - en studie på PBT2, en koppar-sänkande medicin - som nu rekryterar patienter i USA och Australien.

Det avslutade en riktigt fullpackad behandlingssession! Dessutom fick vi höra om Prequel-studien (coenzym Q10 - inga resultat klara än) och en sammanfattning av studier på Huntexil (pridopidine).

Matt Ellison rapporterar om framgångarna med HDYO, en ungdomsförening för HS där unga människor kan engagera sig.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. [För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ](#)

© HDBuzz 2011-2018. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från hdbuzz.net

Skapad 5 september 2018 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/095>

Några texter på denna sida har ännu inte översatts. Texten visas nedan på dess original språk. Vi arbetar med att översätta allt innehåll så snart som möjligt.