

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

Gibt es genetische Verbindungen zwischen neurodegenerativen Erkrankungen?



Genetische Indizes deuten auf Verbindungen zwischen einer PolyQ-Erkrankung und ALS (Amyotrophe Lateralsklerose = Lou

Von Dr Jeff Carroll am 10. Februar 2011

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Dr Hoa Nguyen

Ursprünglich veröffentlicht am 1. Dezember 2010

Eine Gruppe von Wissenschaftlern, die an ALS (Amyotrophe Lateralsklerose = Lou Gehrig-Krankheit) in Hefezellen arbeitet, hat eine unerwartete Verbindung zwischen ALS und SCA-2, einer Erkrankung aus der selben genetischen Familie wie HD, gefunden. Neue Verbindungen zwischen diesen Erkrankungen könnten neue Wege aufzeigen, wie die Suche nach Therapien für Erkrankungen wie HD anzugehen sind.

Was sind PolyQ-Erkrankungen?

HD gehört zu einer Familie von Erkrankungen, die durch ähnliche Mutationen in der DNA von Patienten verursacht werden. DNA ist wie ein Rezept, das mit einem einfachen Alphabet bestehend aus 4 Buchstaben geschrieben wurde- A, C, G und T. Im Zusammenhang mit DNA werden diese Buchstaben Basen genannt.

Die Mutation, die ursächlich für HD ist, ist eine abnormal verlängerte Sequenz von C-A-G in der DNA, welche das Rezept für das Huntingtin-Protein ist.

Proteine sind Moleküle, welche die Arbeit in der Zelle erledigen. Sie sind am Anfang ein wenig wie DNA - lange Stränge von wiederholt auftretenden Chemikalien, die wir als Buchstaben wider geben. Einer dieser „Proteinbuchstaben“ ist Glutamin, welches wir mit einem Q abkürzen. Die verlängerte CAG-Sequenz im HD Gen resultiert in einem Huntingtin-Protein mit zu vielen Glutaminen am Beginn. Weil HD durch eine erhöhte Anzahl von Glutaminen verursacht wird, nennen es Wissenschaftler auch eine Polyglutamin- oder PolyQ-Erkrankung.



Neurodegenerative Erkrankungen haben vielleicht mehr Gemeinsamkeiten als wir dachten.

Im Ganzen gibt es neun PolyQ-Erkrankungen; jede durch eine CAG-Verlängerung in einem unterschiedlichen Gen verursacht. In all diesen Erkrankungen führt dies zum Untergang von Neuronen, aber die Zellen, die absterben, sind in jedem Fall ein wenig anders. Dieses

einzigartige Muster an Zelltod im Gehirn verursacht verschiedene Symptome in jeder einzelnen Erkrankung.

Sechs der neun Erkrankungen werden Spinocerebelläre Ataxien genannt, weil die Neurone, die sterben, in einer Gehirnregion, die Cerebellum bzw. „Spinal Cord (Rückenmark)“ genannt wird. Diese Erkrankungen führen zu Problemen bei der Koordination von Bewegungen oder „Ataxie“ - daher „Spinocerebelläre Ataxie“.

Die häufiger vorkommenden neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer, Parkinson und ALS (Amyotrophe Lateralsklerose = Lou Gehrig-Krankheit) werden normalerweise nicht durch eine einzelne Mutation verursacht. Normalerweise können wir nicht sagen, warum eine Person an eine dieser Erkrankungen erkrankt - eine unbekannte Kombination aus genetischen und Umweltfaktoren führt zur Erkrankung. Zu verstehen, was diese Faktoren sind, kann zu Therapien für diese Erkrankungen führen, oder zumindest das Verständnis verbessern, warum diese auftreten.

Eine Verbindung zwischen SCA2 und ALS?

Eine Gruppe von Wissenschaftlern, angeführt von Aaron Gitler an der Universität von Pennsylvania, versuchte aufzudecken, welche genetischen Faktoren den Tod von Zellen bei der ALS beeinflusst. Sie benutzten Hefezellen als Modell für die Erkrankung, was ihnen erlaubte 5000 Gene anzuschauen und herauszufinden, welche mehr oder welche weniger Zelltod verursachten. Überraschenderweise entdeckten sie, dass ein Gen namens Ataxin-2 schädlich im Zellmodell für ALS war, indem es direkt mit einem ALS-assoziierten Protein namens TDP-43 interagierte.

Was hat das mit HD zu tun? Nun, das Ataxin-2-Gen kann verlängerte CAG-Wiederholungen entwickeln, und wenn dies geschieht, führt es zu einer PolyQ-Erkrankung namens Spinocerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2). Dies deutet darauf hin, dass es möglicherweise eine Verbindung zwischen ALS und Ataxin-2 gibt - einem Gen, das PolyQ-Erkrankungen auslösen kann. Diese Art von Verbindung wurde nie vorher beschrieben und es könnte relevant für die HD-Forschung sein.

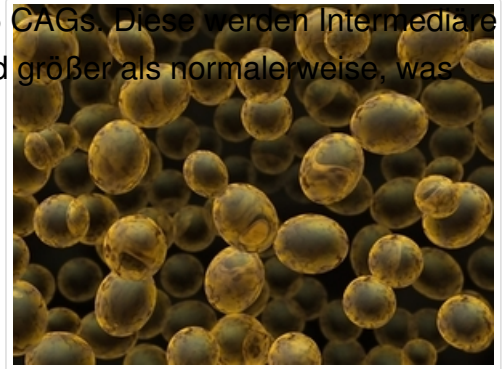
Einige zusätzliche Experimente in Zellen bestätigte deren Vermutung, dass die Proteine TDP-43 und SCA2 physisch miteinander interagieren, aber die Wissenschaftler fragten sich, ob ihre Entdeckung auch beim Menschen zutrifft, wenn man bedenkt, dass sie dies in Hefezellen entdeckt hatten. Wie könnten sie dies testen?

Intermediäre Allele

Bei der HD ist die Länge der CAG-Expansion einer Person ein Hauptfaktor für das Erkrankungsalter (das Alter, in dem erstmals Symptome auftreten). Mehr als 36 CAG-Wiederholungen führen immer zu HD Symptomen, wenn eine Person lang genug lebt, und längere CAG-Wiederholungen neigen dazu, zu einem früheren Erkrankungsalter zu führen.

Einige Patienten haben Wiederholungen zwischen 27 und 35 CAGs. Diese werden intermediäre Allele genannt, d.h. sie führen nicht zu Symptomen, aber sind größer als normalerweise, was um die 17 CAGs ist.

Bei der SCA2 gibt es einen ähnlichen Zusammenhang zwischen der Länge der CAG-Wiederholungen im Ataxin-2-Gen und dem Erkrankungsalter. Die meisten Personen haben eine CAG-Wiederholungen von ungefähr 22 Einheiten in ihrem Ataxin-2-Gen, während SCA2 Patienten CAG-Wiederholungen von mehr als 34 Einheiten haben. CAG-Wiederholungen zwischen 24 und 34 im Ataxin-2-Gen werden als „intermediär“ angegeben.



Mit Hilfe von einzelnen Hefezellen testeten Wissenschaftler Tausende von Genen auf deren Wirkung auf die Erkrankung.

Die Wissenschaftler untersuchten, ob längere CAG-Wiederholungen in Ataxin-2 die Hefe-ALS-Zellen stärker schädigen und fanden heraus, dass es zutraf. Als nächstes haben sie ein sehr intelligentes Experiment durchgeführt, indem sie die Länge der CAG-Wiederholungen im Ataxin-2-Gen in Patienten mit ALS untersuchten. Keiner dieser Patienten hatte Symptome wie sie bei einer SCA2 auftreten, aber die Wissenschaftler fragten sich, ob auch in Patienten der Zusammenhang zwischen der CAG-Länge in deren Ataxin-2-Gen und ALS zutrifft.

Sie fanden heraus, dass intermediäre CAG-Wiederholungen im Ataxin-2-Gen viel häufiger als erwartet in Patienten mit ALS vorlagen. Dies deutet darauf hin, dass längere CAG-Wiederholungen in Ataxin-2 ein wichtiger Risikofaktor für ALS ist. Wir kennen nicht die Details dieses Zusammenhangs, aber es sieht so aus, als ob es Verbindungen zwischen diesen Erkrankungen gibt, die wir vorher nicht in Betracht gezogen hatten.

Was geht uns das an?

Die Autoren glauben **nicht**, dass es die selbe Verbindung zwischen der Länge der CAG-Wiederholungen im HD-Gen und ALS gibt. Aber was sie zeigen konnten ist, dass unerwartete Verbindungen zwischen den neurodegenerativen Erkrankungen bestehen könnten, und dass das Untersuchen von einfachen Dingen wie Hefezellen unerwartete Eigenschaften dieser Erkrankungen aufdecken kann. Diese Verbindungen geben den Wissenschaftlern neue Angriffspunkte, die sie untersuchen können, um zu verstehen, was diese verheerenden Erkrankungen verursacht. Das Aufdecken dieser Verbindungen zwischen diesen Erkrankungen gibt uns auch Hoffnung, dass Therapien für eine Erkrankung auch bei anderen Erkrankungen wirken können.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Huntingtin-Protein Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft

wiederholt wird

PolyQ Eine Beschreibung der Huntington-Krankheit und anderer Krankheiten, die durch eine abnormale Verlängerung oder Ausweitung der DNA, die die oft wiederholte CAG-Sequenz beinhaltet. Zu viele CAGs im Gen resultieren in Proteinen mit zu langen "Glutamin"-Bausteinen und Glutamin wird durch das Symbol Q dargestellt.

SCA Spinozerebelläre Ataxie, eine weitere neurodegenerative Krankheit, die durch zu viele CAG verursacht wird

© HDBuzz 2011-2017. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

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

Erstellt am 19. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/011>