Was haben Gehirne von Schafen mit Huntington zu tun?

Wie intelligent sind Schafe und warum interessiert das die Forscher?

Von Dr Jeff Carroll | **12. März 2012** | **Bearbeitet von Professor Ed Wild**

Übersetzt von Martina Merkle | **Ursprünglich veröffentlicht am 9. März 2011**

Eine führende Wissenschaftlerin auf dem Gebiet der Huntingtonforschung beschäftigt sich mit der Frage, wie gut sich Schafe an Veränderung anpassen können. Auch wenn sie es nicht glauben: Diese Arbeit könnte für die Entwicklung innovativer Medikamente für die Huntington Krankheit von maßgeblicher Bedeutung sein.

Was ist ein Tiermodell?

Menschen mit Interesse an der Huntington Forschung haben sicherlich schon von Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Versuchen gehört, bei denen Ratten, Mäusen oder sogar Hefe eingesetzt wurde um den Wissenschaftlern verständlich zu machen, was bei der Huntington Krankheit vor sich geht. Mithilfe der Gentechnik können die Wissenschaftler die DNA dieser Organismen verändern und ein mutiertes Huntingtin Protein einschleusen - ähnlich dem das die HK beim Menschen verursacht. Nach einem solchen Eingriff zeigen Tiere ähnliche Symptome wie ein Huntingtonpatient. Wissenschaftler bezeichnen diese genetisch veränderten Organismen als Huntington 'Modelle'.

Genetisch veränderte Schafe mit dem mutierten Huntington Gen sind möglicherweise sehr nützlich, um aus dem Labor Medikamente für Menschen zu finden

Die Symptome der HK lassen sich in einem Tiermodell allerdings nie genau reproduzieren, Die motorischen Probleme, die ein Huntingtonpatient hat, insbesondere die tanzähnlichen, unwillkürlichen Bewegungen, ‘Chorea’genannt, sind ein gutes Beispiel dafür. Diese sieht man bei den Tier Modellen nicht. Testen die Wissenschaftler allerdings die motorische Koordinationsfähigkeit bei Huntington- Maus- oder Rattenmodellen, indem sie diese dazu animieren auf einem Laufrad zu laufen, fallen sie schneller herunter als die normalen Mäuse. Diese Versuche nutzen Wissenschaftler als Maßstab für die motorischen Probleme einer Maus. Es ist nicht das Gleiche wie beim menschlichen Erkrankten aber es werden ähnliche Teile des Gehirns beansprucht.

Die Symptome bei Huntington, die am meisten Schaden anrichten sind die kognitiven oder mentalen Symptome. Die mentalen Fähigkeiten eines Nagetieres zu testen, sei es auch noch so intelligent, ist eine kniffelige Angelegenheit. Die Wissenschaftler können eine Reihe von 'Puzzle" nutzen um die kognitive Fähigkeit von Mäusen und Ratten zu testen, aber wie gut sie auf die Symptome passen, die bei den Menschen zu beobachten sind, ist fragwürdig.

Außerdem sind menschliche Gehirne sehr groß - ungefähr 1500 Gramm - während die Mausgehirne winzig sind - nur ungefähr ein halbes Gramm. Da die Mausgehirne so winzig sind, ist es relativ einfach ihnen die Medikamente direkt zu injizieren. Diese Form der Behandlung mag bei der Labormaus funktionieren, ist aber beim Menschen nicht möglich. Die Frage, wie man die Medikamente in große menschliche Gehirne bringen kann, ist ein besonders großes Problem bei Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel das Gen Silencing, die es erfordern, dass die Medikamente direkt zu den betroffenen Teilen des Gehirns gebracht werden.

Die Tatsache, dass es relativ einfach ist, in die Gehirne von Mäusen Medikamente zu injizieren. ist eines der Gründe, warum Huntington Familien von so vielen spannenden Laborergebnissen hören ,die beim Menschen scheinbar nicht funktionieren.

Ein besseres Modell bauen

Was können Wissenschaftler angesichts eines solchen Problems tun? Einige versuchen größere und bessere Modelle zu bauen.

Anthony Chan, von der Emory University in Atlanta, hat ein Affenmodell entwickelt - tatsächlich ist es das erste Affenmodell das man jemals von einer genetischen Krankheit entwickelt hat. Affen sind sehr intelligent, sie haben Gehirne, die dem des Menschen sehr ähnlich sind und das macht sie für die Forschung sehr interessant. Aber sie sind sehr aufwendig und teuer bei der Haltung und dem Einsatz in der Forschung und es gibt ethische Einwände die man auch in Betracht ziehen muss. Für eine Studie an Mäusen, in der untersucht werden soll, ob ein Medikament bei Huntingon Wirkung zeigt, braucht man bis zu 100 Mäusen. Würde man Versuche an so vielen Affen durchführen um ein ähnliches Resultat zu erhalten, wäre das nicht möglich, aus ethischen und finanziellen Gründen.

Welche anderen Optionen gibt es Modelle für Huntington unter größeren Organismen zu finden? Jesse Jacobson, der im Labor von Prof Russell Snell an der University of Auckland in New Zealand arbeitet, hat ein Schafsmodell von Huntington entwickelt. Warum ein Schafsmodell? Schafe haben mehrere wenn es darum geht unter großen Tieren ein Modell für Huntingon zu finden. Sie haben große Gehirne die eine ähnliche Gestalt haben wie das menschliche Gehirn. Sie sind außerdem unglaublich günstig in der Haltung (sogar noch günstiger als Mäuse, wenn man Land für sie hat).

Schafe?

Aber sind Schafe nicht dumm? Man weiß bisher nur, dass Schafe sich ausgezeichnet an Gesichter erinnern können, hat aber nie Testungen darüber durchgeführt, wie intelligent sie sind. Bis zur Entwicklung des Schafsmodells bei Huntington hat auch niemand daran gedacht, diese Frage zu stellen.

Hier kommt Prof Jenny Morton ins Spiel. Sie ist eine Wisenschaftlerin, die schon lange an der Huntington Krankheit forscht und die seit den 90er Jahren an der Cambridge Universität mit Huntington Mausmodellen arbeitet. Als sie vom Schafsmodell hörte dachte sie: “Es ist eine ausgezeichnete Idee ein Großtiermodell zu haben.” Aufgrund ihrer Erfahrung mit Experimenten an Mäusen die das Verhalten testen dachte sie allerdings auch: “Es wäre geradezu eine Verschwendung, wenn wir nicht auch die Verhaltensanalysen durchführen würden”. Also wurde sie Teil des Projektes, hatte aber schon bald Bedenken. “Zunächst dachte ich, dass es nicht möglich ist. Die Literatur zu den kognitiven Fähigkeiten von Schafen gab nur wenig her.” Außerdem war es problematisch, Schafe für die Tests zu finden. Die Finanzierung war noch nicht genehmigt und es war nicht klar woher sie die Schafe für die Experimente bekommen konnten. Ganz in ihrer Nähe gab es ein “paar alte Lämmer, die man nicht mehr brauchte und die bald geschlachtet werden sollten.” Da die Forschungsfinanzierung noch nicht genehmigt war, kaufte sie einige der Lämmer auf eigene Kosten. Ihre Begründung: “ Wir konnten nur etwas über die Schafe lernen, wenn wir eigene hätten. Ich gewöhnte sie an mich, indem ich mit der Sonntagszeitung zu ihrem Stall ging und sie dort las.”

Welche Testungen wurden durchgeführt

Nachdem sich Morton davon überzeugt hatte, dass Schafe wahrscheinlich intelligenter waren als angenommen plante sie ein größeres Experiment, das in Australien durchgeführt wurde. Bei diesem Experiment wurde am Ende von Wegen in einem Labyrinth Futter als Belohnung für die Test Schafe in Kübeln versteckt. Weil sie sich auf die Futter Belohnung freuen war es einfach die Schafe darauf zu trainieren nach einem Kübel mit einer bestimmten Form oder Farbe zu suchen. Alle Schafe lernten sehr schnell welcher Kübel ihr Futter enthielt. Erstaunlicherweise erinnerten sich die Schafe auch noch nach 6 Wochen daran in welchen Kübel sie schauen mussten um ihre Leckerei zu erhalten.

Schafe können also lernen, wie lässt sich das jetzt aber auf Huntington übertragen. Es gibt bestimmte kognitive Aufgaben die für Menschen mit Huntington sehr schwierig sind. Angehörigen ist die Schwierigkeit des Erkrankten mit einer Veränderung umzugehen sicherlich bekannt. Psychiater bezeichnen die Unfähigkeit Gedanken oder Handlungen zu ändern als 'Perseveration'und das ist ein wirkliches Problem bei der Huntington Krankheit.

Morton fand heraus, dass das normale Schaf intelligent genug ist um an ihm einige dieser Verhaltensweisen zu testen. Wurde das Futter in einen andersfarbigen Kübel geschüttet und die Schafe in den zuvor 'falschen' Kübel schauen mussten, fiel es ihnen anfangs schwer die Regel zu verstehen. Auch komplexere Änderungen waren möglich, wie beispielsweise, dass man die Schafe darauf trainierte die Farbe zu ignorieren und stattdessen nach der Form zu schauen. Kurz gesagt konnten die Schafe diese Aufgaben viel besser durchführen als gedacht.

Und jetzt?

Dadurch dass Morton feststellen konnte dass diese komplexen kognitiven Tests mit Schafen durchgeführt werden können, hat sie eine Tür geöffnet die Tiere auch für Studien bei Huntington einzusetzen. Da sie weiß, wie sich normale Schafe bei diesen Experimenten verhalten, kann sie jetzt auch Schafe mit einem mutierten Gen testen und den Vergleich ziehen. Damit kann man Schafe in Studien einsetzen um Medikamente zur Heilung von Huntington zu finden.

Wie alle von Huntington betroffenen Familien wissen gibt es abgesehen von der mentalen Fähigkeit noch andere Probleme die mit der Krankheit einhergehen. Emotionale Probleme, unter denen die ganze Familie leidet, sind bei der Krankheit verbreitet. Auch hier können wir möglicherweise von Schafen lernen. Morton: “Schafe können können kognitive Aufgaben ausführen, die nützlich sind, um Auffälligkeiten bei Huntingtonpatienten zu erkennen. Sie habe auch ein komplexes soziales Leben und zeigen Emotion. Ich versuche Experimente zu entwickeln um die sozialen Interaktionen bei Schafen messen zu können.”

Die erstaunlicherweise komplexen Verhaltensmuster könnten uns dabei helfen die Huntington Krankheit besser zu verstehen und herauszufinden ob ein Medikament mit einem Huntington-Schafsmodell behandelt wird, wirklich hilft.

Es mag erstaunlich klingen aber es ist ein grosser Fortschritt dass wir bestimmte Medikamente zur Behandlung von Huntington an Schafen testen können. Die Messlatte für den Erfolg ist jetzt höher und es wird auch schwieriger groWas ist ein Tiermodell?

Menschen mit Interesse an der Huntington Forschung haben sicherlich schon von Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Versuchen gehört, bei denen Ratten, Mäusen oder sogar Hefe eingesetzt wurde um den Wissenschaftlern verständlich zu machen, was bei der Huntington Krankheit vor sich geht. Mithilfe der Gentechnik können die Wissenschaftlerdie DNA dieser Organismen verändern und ein mutiertes Huntingtin Protein einschleusen - ähnlich dem das die HK beim Menschen verursacht. Nach einem solchen Eingriff zeigen

Tiere ähnliche Symptome wie ein Huntingtonpatient. Wissenschaftler bezeichnen diese genetisch veränderten Organismen als Huntington ‘Modelle’.

> **„Medikamente die bei Schafen erfolgreich sind, sind wahrscheinlich auch beim Menschen wirksam “**

Die Symptome der HK lassen sich in einem Tiermodell allerdings nie genau reproduzieren, Die motorischen Probleme, die ein Huntingtonpatient hat, insbesondere die tanzähnlichen, unwillkürlichen Bewegungen, ‘Chorea’genannt, sind ein gutes Beispiel dafür. Die sieht man bei den Tier Modellen nicht. Testen die Wissenschaftler allerdings die motorische Koordinationsfähigkeit bei Huntington Maus oder Rattenmodellen indem sie sie dazu animieren auf einem Laufrad zu laufen, fallen sie schneller herunter als die normalen Mäuse. Diese Versuche nutzen Wissenschaftler als Maßstab für die motorischen Probleme einer Maus. Es ist nicht das gleiche wie beim menschlichen Erkrankten aber es werden ähnliche Teile des Gehrins beansprucht.

Die Symptome bei Huntington, die am meisten Schaden anrichten sind die kognitiven oder mentalen Symptome. Die mentalen Fähigkeiten eines Nagetieres zu testen, sei es auch noch so intelligent, ist eine kniffelige Angelegenheit. Die Wissenschaftler können eine Reihe von 'Puzzle" nutzen um die kognitive Fähigkeit von Mäusen und Ratten zu testen, aber wie gut sie auf die Symptome die bei den Menschen zu beobachten sind passen ist fragwürdig.

Außerdem sind menschliche Gehirne sehr groß - ungefähr 1500 Gramm - während die Mausgehirne winzig sind - nur ungefähr ein halbes Gramm. Da die Mausgehirne so winzig sind, ist es relativ einfach ihnen die Medikamente direkt zu injizieren.Diese Form der Behandlung mag bei der Labormaus funktionieren, ist aber beim Menschen nicht möglich. Die Frage, wie die Medikamente in große menschliche Gehirne bringen kann ist ein besonders großes Problem bei Behandlungsmethoden wie zum Beispiel das Gen silencing die es erfordern, dass die Medikamente direkt zu den betroffenen Teilen des Gehirns gebracht werden.

Die Tatsache, dass es relativ einfach ist in die Gehirne von Mäusen Medikamente zu injizieren ist eine der Gründe warum Huntington Familien von so vielen spannenden Laborergebnissen hören die beim Menschen scheinbar nicht funktionieren.

Ein besseres Modell bauen

Was können Wissenschaftler angesichts eines solchen Problems tun? Einige versuchen größere und bessere Modelle zu bauen.

Anthony Chan, von the Emory University in Atlanta, hat ein Affenmodell entwickelt - tatsächlich ist es das erste Affenmodell das man jemals von einer genetischen Krankheit entwickelt hat. Affen sind sehr intelligent, sie haben Gehirne sie dem des Menschen sehr ähnlich sind und das macht sie für die Forschung sehr interessant. Aber sie sind sehr aufwendig und teuer bei der Haltung und dem Einsatz in der Forschung und es gibt

ethische Einwände die man auch in Betracht ziehen muss. Für Studie an Mäusen, in der untersucht werden soll, ob ein Medikament bei Huntingon Wirkung zeigt, braucht man bis zu 100 Mäusen. Würde man Versuche an so vielen Affen durchführen um ähnliche Resulat zu erhalten wäre das nicht möglich, aus ethischen und finaziellen Gründen.

Welche anderen Optionen gibt es Modelle für Huntington unter größeren Organismen zu finden? Jesse Jacobson, der im Labor von Prof Russell Snell an der University of Auckland in New Zealand arbeitet, hat ein Schafsmodell von Huntington entwickelt. Warum ein Schafsmodell? Schafe haben mehrere wenn es darum geht unter großen Tieren ein Modell für Huntingon zu finden. Sie haben große Gehirne die eine ähnliche Gestalt haben wie das menschliche Gehirn. Sie sind außerdem unglaublich günstig in der Haltung Isogar noch günstiger als Mäuse, wenn man Land für sie hat)

Schafe?

Aber sind Schafe nicht dumm? Man weiß bisher nur, dass Schafe sich ausgezeichnet an Gesichter erinnern können, hat aber nie Testungen darüber durchgeführt, wie intelligent sie sind. Bis zur Entwicklung des Schafsmodells bei Huntington hat auch niemand daran gedacht, sich diese Frage zu stellen.

Hier kommt Prof Jenny Morton ins Spiel. Sie ist eine Wisenschaftlerin, die sich schon lange an der Huntington Krankheit forscht und die seit den 90er Jahren an der Cambridge Universität mit Huntington Mausmodellen arbeitet. Als sie vom Schafsmodell hörte dachte sie, “es ist eine ausgezeichnete Idee ein Großtiermodell zu haben.” Aufgrund ihrer Erfahrung mit Experimenten an Mäusen die das Verhalten testen dachte sie allerdings auch “es wäre geradezu eine Verschwendung, wenn wir nicht auch die Verhaltensanalysen durchführen würden”. Also wurde sie Teil des Projektes, hatte aber schon bald Bedenken. “Zunächst dachte ich, dass es nicht möglich ist. Die Literatur zu den kognitiven Fähigkeiten von Schafen gab nur wenig her.” Außedem war es problematisch Schafe für die Tests zu finden. Die Finanzierung war noch nicht genehmigt und es war nicht klar woher sie die Schafe für die Experimente bekommen konnten. Ganz in ihrer Nähe gab es ein “paar alte Lämmer, die man nicht mehr brauchte und bald geschlachtet werden sollten.” Da die Forschungsfinanzierung noch nicht genehmigt war kaufte sie einige der Länger auf eigene Kosten. Ihre Begründung: “ Wir konnten nur etwas über die Schafe lernen, wenn wir eigene hätten. Ich gwöhnet sie an mich, indem ich mit der Sonntagszeitung zu irhem Stall ging und sie dort las.”

Welche Testungen wurden durchgeführt

Nachdem sich Morton davon überzeugt hatte, dass Schafe wahrscheinlich intelligenter waren als angenommen plante sie ein größeres Experiment, das in Australien durchgeführt wurde. Bei diesem Experiment wurde am Ende von Wegen in einem Labyrinth Futter als Belohnung für die Test Schafe in Kübeln versteckt. Weil sie sich auf die Futter Belohnung freuen war es einfach die Schafe darauf zu trainieren nach einem Kübel mit einer

bestimmten Form oder Farbe zu suchen. Alle Schafe lernten sehr schnell welcher Kübel ihr Futter enthielt. Erstaunlicherweise erinnerten sich die Schafe auch noch nach 6 Wochen daran in welchen Kübel sie schauen mussten um ihre Leckerei zu erhalten.

Schafe können also lernen, wie lässt sich das jetzt aber auf Huntington übertragen. Es gibt bestimmte kognitive Aufgaben die fuur Menschen, die an Huntington erkrankt sind sehr schwierig sind. Angehörigen ist die Schwierigkeit des Erkrankten mit einer Veränderung umzugehen sicherlich bekannt. Psychiater bezeichnen die Unfähigkeit Gedanken oder Handlungen zu ändern als'Perseveration und das ist ein wirkliches Problem bei der Huntington Krankheit.

Morton fand heraus, dass das normale Schaf intelligent genug ist um an ihm einige dieser Verhaltensweisen zu testen. Wurde das Futter in einen andersfarbigen Kübel geschüttet und die Schafe in den zuvor 'falschen' Kübel schauen mussten, fiel es ihnen anfangs schwer die Regel zu verstehen. Auch komplexere Änderungen waren möglich, wie beispielsweise, dass man die Schafe darauf trainierte die Farbe zu ignorieren und stattdessen nach der Form zu schauen. Kurz gesagt konnten die Schafe diese Aufgaben viel besser durchführen als gedacht.

Und jetzt?

Dadurch dass Morton feststellen konnte dass diese komplexen kognitiven Tests mit Schafen durchgeführt werden können hat Morton eine Tür geöffnet sie auch für Studien bei Huntington einzusetzen. Da sie weiß wie sich normale Schafe bei diesen Experimenten verhalten, kann sie jetzt auch Schafe mit einem mutierten Gen testen und den Vergleich ziehen. Damit kann man Schafe in Studien einsetzen um Medikamente zur Heilung von Huntington zu finden.

Wie alle von Huntington betroffenen Familien wissen gibt es abgesehen von der mentalen Fähigkeit noch andere Probleme die mit der Krankheit einhergehen. Emotionale Probleme, unter denen die ganze Familie leidet, sind bei der Krankheit verbreitet. Auch hier ˚uonnen wir möglicherweise von Schafen lernen. Morton: " Schafe können Aufgaben ausführen anhand welchen wir Auffälligkeiten bei Huntingtonpatienten erkennen können. Sie habe auch ein komplexes soziales Leben und zeigen Emotion. Ich versuche Experimente zu entwickeln um die sozialen Interaktionen bei Schafen messen zu können."

Die erstaunlich komplexen Verhaltensmuster könnten uns dabei helfen die Huntington Krankheit besser zu verstehen und herauszufinden ob ein Medikament, das bei einem Schafsmodell hilft wirklich hilft.

Es mag erstaunlich klingen aber es ist ein großer Fortschritt dass wir bestimmte Huntington Medikamente an Schafen testen können. Die Messlatte für den Erfolg ist jetzt höher und es wird auch schwieriger große Gehirne von Schafen zu behandeln als die winzigen Gehirne von Nagetieren. Das bedeutet aber auch, dass Medikamente die bei Schafen erfolgreich sind wahrscheinlich auch bei den Studien am Menschen Wirkung zeigen.

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

GLOSSAR

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig ausladende Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. 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 9. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/021