

KMO Hemmstoffe verlängern die Lebensdauer von Huntington Mäusen

Positive Ergebnisse nach Tests von neuen "KMO hemmenden" Medikamenten in Mausmodellen der Huntington Krankheit



Von Dr Ed Wild

10. August 2011

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

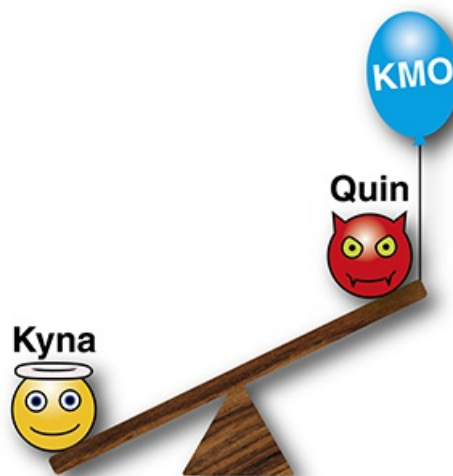
Übersetzt von Ulrike Traeger

Ursprünglich veröffentlicht am 2. Juni 2011

Ein Enzym namens KMO, das das Gleichgewicht zwischen schädlichen und schützende Chemikalien im Gehirn beeinflusst, ist seit mehreren Jahren ein Schwerpunkt bei der Suche nach möglichen Chorea Huntington Behandlungen. Nun wurden die ersten positiven Ergebnisse eines KMO hemmenden Medikaments in der Fachzeitschrift Cell veröffentlicht. HDBuzz ermittelt...

Quin und Kyna - eine klassische Geschichte von Gut gegen Böse

Die Geschichte von KMO begann 1983, ein Jahrzehnt vor der Entdeckung des Gens, das die Huntington Krankheit (HK) verursacht. Dr. Robbie Schwarcz bemerkte, dass das injizieren eines Toxins genannt Chinolinsäure oder **Quin**, in die Gehirne von Mäusen, Schäden ähnlich zu denen in Gehirnen von HK Patienten hervorruft. Quin verursacht Schäden indem es Neuronen übermässig stimuliert bis diese sterben - dieser Vorgang wird **excitotoxischer Tod** genannt.



*Das Enzym KMO bestimmt das Gleichgewicht zwischen schädlichen Quin und schützende Kyna.
Kann die Blockade von KMO helfen, ein gesünderes Gleichgewicht wiederherzustellen?*

Quin ist aber nicht nur ein Gift aus dem Reagenzglas - es wird ganz natürlich im Gehirn, als

Nebenprodukt beim Abbau von Proteinen produziert. Mehrere verschiedene chemische Maschinen, genannt Enzyme, brechen Proteine in einer Reihe von aufeinander folgenden Schritten, ähnlich einer Demontage Linie, auseinander. Ein paar Schritte vor der Herstellung von Quin sitzt das Enzym im Mittelpunkt dieser Geschichte: Kynurenine Mono-Oxygenase - für Freunde kurz **KMO**.

Die Aktivität von KMO bestimmt in welche Richtung die Proteinabbau Pipeline fließt. Ist KMO vermehrt aktiv, wird die giftige Chemikalie Quin produziert. Wenn KMO hingegen weniger aktiv ist wird Kynurensäure, kurz **Kyna** produziert.

Kyna's Funktion ist das genaue Gegenteil zu Quin - Kyna schützt das Gehirn vor Schäden durch Chemikalien wie Quin.

Zusammenfassend - Kyna ist der "gute Spieler" und Quin ist schädlich. KMO reguliert das Gleichgewicht in Richtung mehr Quin und weniger Kyna. Die KMO Aktivität zu senken könnte daher ein Weg sein Nervenzellen vor excitotoxischen Schäden zu schützen.

Spielt KMO eine Rolle in der Huntington Krankheit?

KMO klingt wichtig, aber gibt es Beweise, dass KMO an der Huntington Krankheit beteiligt ist? Ja, die gibt es. In 2005, studierte eine Gruppe von Forschern unter der Leitung von **Dr. Paul Muchowski** Hefezellen mit der genetische HK Mutation, und stellten fest, dass ausschalten des KMO-Gen die Zellen vor den schädlichen Auswirkungen der Mutation schützt.

Die Rolle von KMO in der Huntington Krankheit wurde vor Kurzem noch verstärkt, da **Dr. Flavio Giorgini's** Team von der Universität Leicester zeigte, dass KMO ähnliche Effekte in Fruchtfliegen mit Chorea Huntington hat.

Mittlerweile haben Messungen gezeigt, dass der Quin Gehalt in den Gehirnen von HK Patienten ungewöhnlich hoch ist, während der Kyna Gehalt niedrig ist - eine Situation, die excitotoxische Schäden verursachen kann, es sei denn, das Gleichgewicht kann wiederhergestellt werden.

Das Medikament

Die Arbeitsgruppe von Dr Muchowski an der Universität von Kalifornien, San Francisco, hat es sich zum Ziel gesetzt ein Medikament zu entwickeln welches KMO blockiert oder 'hemmt', in der Hoffnung so Neuronen zu schützen. Die Ergebnisse der fünfjährigen Bemühungen von Dr Muchowski wurden gerade in der Fachzeitschrift Cell veröffentlicht.

Ein KMO hemmendes Medikament war bereits verfügbar - es heißt Ro 61-8048, aber wir werden es kurz **Ro-61** nennen. Dr Muchowski wusste, dass Ro-61 zu schnell im Körper abgebaut wird, weshalb er sich auf machte Ro-61 in ein neues Molekül umzuwandeln, welches länger haltbar ist. Er nannte das neue Medikament **JM6**, und hoffte, es würde im Körper allmählich in den aktiven KMO-Inhibitor, Ro-61, umgewandelt werden.

Die Studie

Muchowski's Team beschloss JM6 in einem genetische Mausmodell von der Huntington Krankheit zu testen, den so genannte **R6/2 Mäusen**. Diese Mäuse entwickeln Symptome sehr schnell, nach nur einem Monat, und sterben in der Regel nach 3-4 Monaten.

Wenn den Mäusen JM6 mit ihrer Nahrung gegeben wurde, erhöhte sich ihre Lebensdauer erheblich. Die Hälfte der unbehandelten Mäuse starb innerhalb von 13 Wochen, während es zwei Wochen länger gedauerte bis die Hälfte der JM6-behandelten Tieren starb - dies entspricht einer Verbesserung von 15%.

„JM6 scheint die Gehirne von Huntington Mäusen zu schützen - durch ein ungewöhnliche Kreisel-Route “

Daraufhin untersuchte Muchowski's Team die Gehirne der JM6-behandelten Mäusen unter dem Mikroskop. Überraschenderweise fanden sie keine Veränderungen in der Anhäufung des mutierten Huntingtin Proteins. Zwei wichtige Unterschiede waren allerdings zu sehen: Erstens, die Verbindungen zwischen den Neuronen - sogenannte Synapsen - erschien gesünder; und zweitens gab es weniger Hinweise für die Aktivierung der Immunzellen im Gehirnes, der sogenannten Mikroglia.

Hinter den Kulissen: wie und warum?

Es ist immer wichtig, hinter die Kulissen eines positiven Ergebnis wie diesem zu sehen, um herauszufinden **wie** das Medikament funktioniert und **warum** es die Wirkungen hat die es zeigt. Muchowski's Team hat genau dies getan und die Ergebnisse waren durchaus überraschend.

Wenn Mäusen eine einzelne Dosis JM6 gegeben wurde, stieg das Level des Medikaments im Blut wie erwartet an. Der Ro-61 Gehalt im Blut stieg in Folge des vom Körper umgewandelten JM6 zu Ro-61 ebenfalls an. Überraschend war, dass keine der Chemikalien das Gehirn erreichte - beiden Stoffe wurden von der **Blut-Hirn-Schranke**, einem Schutzschild, dass viele Moleküle daran hindert vom Blut ins Gehirn zu wandern, aufgehalten.

Aber wenn das Medikament nicht das Gehirn erreichen, wie konnte es dazu führen das Verbesserungen in den Gehirnen von JM6-behandelten Mäusen unter dem Mikroskop gesehen wurden?

Bedenkt man, dass viele chemischen Wege innerhalb und außerhalb des Gehirns gleich sind, fragte Muchowski ob das Medikament vielleicht KMO in den weißen Blutzellen hemmt, wodurch die Produktion einer Chemikalie namens **kynurenine** ausgelöst wird. Kynurenine ist ähnlich zu Kyna - dem 'gute Spieler', der das Gehirn schützt.

Wir wissen, dass Kynurenin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, und einmal im Gehirn wird es in Kyna umgewandelt. Könnte das Medikament also auf diese Weise das Gehirn schützt?

Um diese Idee zu testen, führte das Team eine zusätzliche Studie mit einer Technik namens

Mikrodialyse durch. Mikrodialyse ermöglicht es Forschern, die Menge an Chemikalien im lebende Gehirn zu messen.

Mit Mikrodialyse bestätigte Muchowski, dass Kyna Mengen im Gehirn rasch anstiegen nachdem JM6 in die Blutbahn injiziert wurde und dass Kyna durch die Umwandlung von Kynurenin innerhalb des Gehirns entstand.

Zeit für eine weitere Zusammenfassung

Es scheint, dass JM6 die Gehirne von HK Mäusen schützen kann, aber nur auf recht komplizierte Art und Weise. Zuerst wird JM6 im Blut in Ro-16 umgewandelt, dann hemmt Ro-16 KMO in Blutzellen, wodurch Kynurenin produziert wird. Kynurenin passiert daraufhin die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn, wo es schließlich in Kyna umgewandelt wird.

Um Dinge weiter zu verkomplizieren, weist Dr Muchowski in seinem Artikel darauf hin, dass Kyna das Gehirn auf verschiedene Arten schützen kann - durch Veränderung der elektrischen und chemischen Signale, der Unterdrückung des Immunsystems im Gehirn oder der Verbesserung der Energieproduktion in den Zellen.

JM6 auch für die Alzheimer Krankheit?

Da Änderungen im Gleichgewicht zwischen Kyna und Quin auch in der Alzheimer-Krankheit gefunden wurden, entschied Dr Muchowski JM6 auch in einem genetischen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit zu testen - mit positiven Ergebnissen.



Es wird gehofft dass KMO-Hemmer in der Lage sind, Zellen vor Schäden durch zu viel elektrische oder chemische Stimulation schützen - bekannt als excitotoxischer Tod

Wie in den HK-Mäuse hatte JM6 keinen Einfluss auf den Aufbau von schädlichen Proteine, aber verhinderte krankhafte Schäden an Synapsen. Zusätzlich erzielten Alzheimer-Mäuse, die mit JM6 behandelt wurden bessere Resultate in einem Labyrinth, dass Gedächtniss-funktion und Angst

testet, verglichen zu unbehandelte Alzheimer-Mäuse. Diese Verbesserungen treten auch in diesem Modell zusammen mit einem Anstieg von Kyna im Gehirn auf.

Definitiv eine gute Nachricht

Von welcher Seite man es auch betrachtet, dies ist spannende Forschung, welche bestätigt, dass KMO hemmende Medikamente - eine völlig neue Klasse von HK Behandlungen - gegen einige Schäden, die in der Huntington Krankheit auftreten, schützen. Die Verbesserung der Überlebensrate in der R6/2 Huntington-Mäusen ist definitiv eine gute Nachricht.

Dr Muchowski ist optimistisch, dass JM6 schon in naher Zukunft für Studien am Menschen geeignet sein wird. Auch werden die positiven Ergebnisse aus der Alzheimer-Maus-Studie voraussichtlich die Chancen erhöhen, dass das Medikament rasch weiter getestet wird, was den potenziellen Nutzen für HD-Patienten erhöht.

Ob JM6 sich in eine erfolgreiche Behandlung für Patienten verwandelt oder nicht, die Idee, dass die Krankheit innerhalb des Gehirns verändert werden kann, indem man auf Zellen außerhalb des Gehirns einwirkt, stellt einen ziemlich großen Wandel in unserem Denken darüber, was Medikamente für HK sein könnte, dar. In der Lage zu sein die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden ist daher vielleicht nicht eine notwendige Eigenschaft von möglichen HK Medikamenten.

Aber was ist der Haken?

Gute Nachrichten wie diese sollte gefeiert werden. Zur gleichen Zeit, glaubt HDBuzz aber auch, dass es ist gesund ist ein wenig skeptisch zu sein. HK-Patienten und Familien sind nur allzu vertraut damit von spannende Entdeckungen zu hören, die dann nicht in Behandlung umgesetzt werden können. KMO-Hemmer sind noch sehr neu - was sind die möglichen Stolperfallen?

Eine Warnung sei, dass die mit JM6 behandelten HK Mäuse länger leben, aber keinerlei Besserung der Symptome zeigen. Sei es, weil R6/2 Mäuse eine sehr schnell fortschreitende Erkrankung haben. Es ist allerdings schwierig, mit Sicherheit vorherzusagen was in menschlichen HK-Patienten zu sehen sein wird - würden sie auch länger leben, wenn man ihnen JM6 gibt? Würden sie sich besser fühlen und weniger Symptome im Verlauf der Behandlung entwickeln? Im Moment wissen wir es einfach nicht.

Eine andere Sache über die es sich lohnt nachzudenken, ist die sehr indirekte Weise auf die JM6 wirkt. Es sind eine Menge Schritte zwischen dem Schlucken des Medikaments und der schützende Wirkung von Kyna. Das mag seine Vorteile haben - wie Dr. Muchowski bemerkt könnte dies das Medikament sicherer zu machen, indem es Nebenwirkungen des Medikaments ausbalanciert. Auf der anderen Seite, könnte jeder zusätzliche Schritt etwas sein das nicht in menschlichen Patienten funktioniert.

Der einzige Weg diese Fragen zu beantworten ist JM6 im Menschen zu testen. Klinischen Studien zu organisieren, Patienten zu rekrutieren und die Studien durchzuführen wird mehrere Jahre dauern. In der Zwischenzeit sollten wir in der Lage sein, mehr Informationen über JM6 zu sammeln

indem wir seine Rolle in anderen HK Tiermodellen studieren.

*Ein paar letzte Worte

Wir haben, seit einer ganzen Weile, gespannt auf die Ergebnisse dieser KMO-Hemmstoff Forschung gewartet und dieser positive Bericht, in einem angesehenen Magazin, wird einen starken Schub für die Arbeit von Dr Muchowski und andere Forschern, die an der KMO Geschichte arbeiten, geben. Sie können darauf wetten, dass es schon bald mehr Neuigkeiten über KMO geben wird, und HDBuzz wird da sein, um Ihnen die Fakten zu bringen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

Chinolinsäure eine Chemikale, die auf natürliche Weise im Gehirn hergestellt wird, die den Nervenzellen durch Überstimulation schaden kann

Kynurensäure Kynurensäure, eine Chemikale, die auf natürliche Weise im Gehirn hergestellt wird, die Nervenzellen vor schädlicher Überstimulation schützen kann

Kynurenin eine Chemikale ähnlich wie kynurenische Säure (Kyna)

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

R6/2 Ein Mausmodell der Huntingotn-Krankheit R6/2-Mäuse wurden genetisch verändert mit einem abnormalen Gen, das sie das schädliche Fragment des mutierten Huntingtin-Proteins herstellen lässt

KMO Kynurenin-Monooxygenase, ein Enzym dass das Gleichgewicht der schädlichen und schützenden Chemikalien steuert, die aus dem Abbau der Proteine resultieren

JM6 ein experimentelles Medikament, das durch den Körper in Ro-61 umgewandelt wird, dass das Enzym KMO hemmt

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2019. 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 27. Januar 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/032>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.