

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

Die Behandlung mit Dantrolen hilft HK Mäusen



Dantrolen, ein Muskel entspannendes Medikament, hilft HK Mäusen, in dem es den zellulären Kalziumgehalt reduziert

Von Dr Jeff Carroll am 1. Februar 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Martin Oehmen

Ursprünglich veröffentlicht am 8. Dezember 2011

Bei Kalzium mag man zuerst an Knochen und Zähne denken, aber winzige Mengen an Kalzium werden von Zellen zur Kommunikation genutzt. Werden diese Botschaften unkenntlich, kommt es zu Fehlfunktionen bis hin zum Zelltod. Zu viel Kalzium in Zellen trägt vielleicht zur Huntingtonkrankheit bei. Eine Gruppe von Wissenschaftlern aus Texas konnte nachweisen, dass ein anti-Kalzium Medikament, ein Muskel entspannendes Mittel namens Dantrolen, HK Mäuse vor Symptomen schützt.

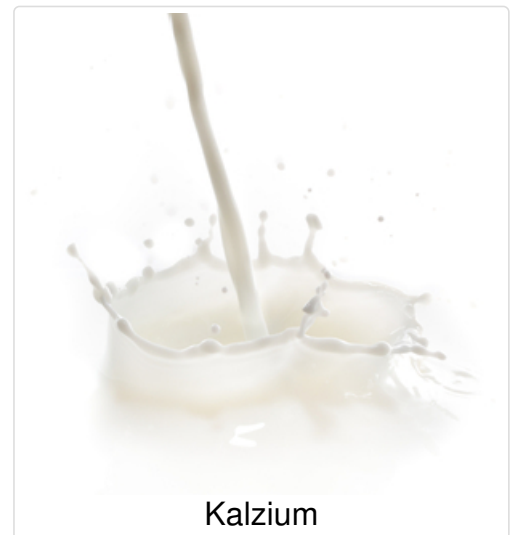
Kalzium und Neurone

Die Aufgabe der spezialisierten Gehirnzellen, die Neurone genannt werden, ist es, durch chemische Pulse zu kommunizieren. Wenn man davon spricht, dass ein Neuron "feuert", ist damit gemeint, dass es einen Schwall von Chemikalien ausschüttet, der als Signal für andere Neurone dient. Dieses Feuern ist die Grundlage für alles, was unser Gehirn leistet.

Chemikalien, welche durch ein feuerndes Neuron ausgeschüttet werden, verursachen schnelle Veränderungen in den empfangenden Neuronen. Einer der wichtigsten Veränderungen ist ein kurzer Anstieg der Menge an **Kalzium**.

Damit die Signalübertragung zwischen den Neuronen akkurat abläuft, muss der Kalziumanstieg groß genug sein, um auch verlässlich erfasst zu werden, aber auch klein genug, dass er schnell rückgängig gemacht werden kann, um den Weg für das nächste Signal zu bereiten. Letzt endlich muss die "Lautstärke" des Signals stimmen. Zu leise, und das Signal könnte verloren gehen. Zu laut, und das Signal kann die Zelle beschädigen.

Eine Gruppe von Wissenschaftlern, angeführt von Illya Bezprozvanny, von der Universität Texas, hat ein lang zurück reichendes Interesse an diesen Kalziumsignalen. Seine Gruppe hat nachgewiesen, dass Neurone von HK Mäusen größere Kalziumsignale als gewöhnlich zeigen - die "Lautstärke" ist zu hoch. Ihre vorangegangenen Untersuchungen führten sie zu dem Schluss, dass dieser Mechanismus zur Entwicklung der HK Symptome beitragen könnte.



Der Ryanodin-Rezeptor

Zellen haben verschiedene Möglichkeiten das Kalzium wieder los zu werden, nachdem ein Signal eingegangen ist. Sie können das Kalzium aktiv aus dem Zellinneren nach außen Pumpen. Sie lagern Kalzium außerdem in bestimmten Kompartimenten innerhalb der Zelle (sog. endoplasmatische Retikulum).

Die Oberfläche dieser Kalziumlager ist mit kleinen Löchern gespickt, die Poren genannt werden, und mit winzigen molekularen Pumpen. Beide können geöffnet und geschlossen werden, um den korrekten Kalziumgehalt in der Zelle aufrecht zu erhalten. Eine dieser Poren wird **Ryanodin-Rezeptor** genannt und lässt Kalzium aus dem Speicher in die Zelle strömen.

Bezprozvannys Gruppe hatte die Idee, dass die Blockade des Ryanodin-Rezeptors dem Verlauf der HK entgegenwirken könnte, da dieser Kalzium in die Zelle fließen lässt.

Experimente an Zellen

Sie begannen, in dem sie die Kalziumkonzentration in Neuronen von gesunden und HK Mäusen gemessen haben, und wie sich diese Werte verändern, wenn die Neurone miteinander kommunizieren. Diese Messungen wurden mittels Chemikalien durchgeführt, die in der Anwesenheit von Kalzium leuchten.

Um den Ryanodin-Rezeptor zu untersuchen, verwendete Bezprozvannys Gruppe einen gut bekannten Wirkstoff - Caffein. Caffein hat eine Reihe von Auswirkungen auf den Körper, und eine von diesen ist, die Ryanodin-Rezeptoren zu öffnen. Eine Stimulation durch Caffein lässt mehr Kalzium in die Zellen strömen.

Nachdem die Neurone gesunder und von HK Mäusen mit gleichen Mengen an Caffein behandelt wurden, war das Kalziumsignal in Neuronen aus HK Mäusen sehr viel heller. Das unterstützt die Idee, dass zu viel Kalzium in die Zellen strömt, nachdem sie ein Signal hierzu erhalten haben. Der Ryanodin-Rezeptor könnte die Ursache dieses zusätzlichen Kalziums sein.

” Eine Idee zu haben ist hilfreich. Aber bereits ein Ziel zu besitzen, wie den Ryanodin-Rezeptor, ist sehr viel besser.

“

Ideen und Ziele

Eine Idee zu haben, wie zum Beispiel, dass zu viel Kalzium in Zellen zur HK beiträgt, ist hilfreich für Wissenschaftler bei der Entwicklung von neuen Experimenten. Aber schon ein **Ziel** zu haben, wie den Ryanodin-Rezeptor, ist sehr viel besser. In der Sprache von Wirkstoff-Jägern ist ein Ziel die Stelle, an der ein Wirkstoff angreift. Die Bindung zwischen Ziel und Wirkstoff verursacht einen Effekt, den die Wissenschaftler gerne erreichen wollen.

In unserem Fall ist der Ryanodin-Rezeptor das Ziel. Glücklicherweise gibt es schon eine Reihe von Arzneien, die den Kalziumstrom durch die Ryanodin-Rezeptoren vermindern. Eine wird **Dantrolen** genannt - ein zugelassenes Medikament, das Ryanodin-Rezeptoren blockiert und zur Muskelentspannung verwendet wird.

Als Bezprozvannys Gruppe Neurone von HK Mäusen mit Dantrolen behandelten, starben wesentlich weniger Zellen durch exzessive Signale. Die Idee der Gruppe schien richtig gewesen zu sein.

Experimente an Mäusen

Basierend auf dem Erfolg der Experimente in Zellen, wurden HK Mäuse über Monate hinweg mit Dantrolen behandelt. HK Mäuse entwickeln für gewöhnlich Probleme bei der Bewegung und einen Verlust an Gehirngewebe. Wenn ein zu hohes Ausströmen von Kalzium durch die Ryanodin-Rezeptoren wirklich zur HK beiträgt, sollte die Behandlung mit Dantrolen Einfluss auf diese Faktoren haben.

Die Behandlung der HK Mäuse mit Dantrolen hatte in der Tat einen positiven Effekt. Die Mäuse hatten eine bessere Balance und ihre Bewegungen waren koordinierter. Die Langzeitbehandlung mit Dantrolen verringerte den Verlust an Gehirngewebe um die Hälfte, im Vergleich zu den unbehandelten HK Mäusen.

Vorbehalte und Schlussfolgerungen

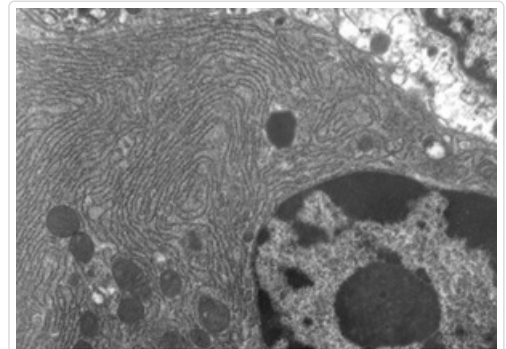
Man muss bei dieser Art von Ergebnissen auf jeden Fall berücksichtigen, wie gut sie sich auf menschliche HK Patienten übertragen lassen oder nicht. Hätten wir eine Tablette, die Menschen in Mäuse verwandelt, wäre alles bereits in trockenen Tüchern.

Bezprozvannys Gruppe hat kürzlich gezeigt, dass eine große Anzahl an Stoffen Neurone vor genau dieser Art von Schaden schützen können, wie es auch Dantrolen getan hat.

Einige dieser Substanzen - wie Riluzol und Dimebon - sind in klinischen Studien am Menschen gescheitert. Bisher konnten keine positiven Ergebnisse in Mäusen auf den Menschen übertragen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass Medikamente Nebenwirkungen haben. Dantrolen hat ernsthafte Nebenwirkungen in Menschen, und sie werden um so gefährlicher je länger die Behandlung dauert. Da Behandlungen für die HK sehr wahrscheinlich über einen langen Zeitraum hinweg laufen, ist es sehr wichtig, Nebenwirkungen sehr stark zu berücksichtigen.

Zudem muss beachtet werden, dass diese Arbeit nicht bedeutet, dass andere Muskel entspannende Arzneien ebenfalls einen positiven Effekt zeigen müssen, da verschiedene Stoffe, die das gleiche bewirken, dies über verschiedene Mechanismen tun.



Die wellenförmigen Linien in diesem Bild sind das "endoplasmatische Retikulum" einer Zelle - ein Vorratsdepot für Kalzium. Ryanodin-Rezeptoren befinden sich auf diesen Strukturen.

Trotz all dieser Bedenken ist ein nützlicher Effekt in HK Mäusen definitiv eine gute Nachricht. Und wenn der fragliche Wirkstoff bereits zur Behandlung von Menschen freigegeben ist, macht dies zukünftige Untersuchungen leichter.

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

Glossar

Rezeptor Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

© HDBuzz 2011-2018. 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 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/062>