

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

Neue Experimente klären die Rolle von SIRT1 bei der Huntington Krankheit - oder?



Arbeit mehrerer Labore regt an, Aktivieren eines Proteins namens SIRT1 könnte der HK helfen, Bild dennoch verwirrend

Von Dr Jeff Carroll am 24. Januar 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 12. Januar 2012

Biologen sind sehr aufgeregt über ein Protein namens SIRT1 - es zu aktivieren, scheint das Leben zu verlängern. Könnte die Aktivierung dieses bemerkenswerten Proteins der Huntington Krankheit entgegen wirken? Neue Experimente an Mäusen deuten an, dass SIRT1-Aktivierung ein gutes Ziel für Huntington Medikamente sein könnte - aber andere Forscher denken das Gegenteil.

SIRT1, Lebensdauer und Meinungsverschiedenheit

Einer der populärsten Bereiche der Biologie der letzten Zeit ist die Wissenschaft der 'Lebensdauererlängerung'. Es ist eine merkwürdige Geschichte und eine, die die Tatsache hervorhebt, dass Wissenschaftler, die vollständig objektiv sein sollten, genauso empfänglich sind wie jedermann, um von der Aufregung mitgerissen zu werden.

Jahrzehntlang haben Wissenschaftler gewusst, dass das Verringern der Kalorienmenge, die ein Tier isst, dessen Lebensdauer verlängert - manchmal drastisch. In den 1990er Jahren identifizierten Wissenschaftler etliche Gene, die diesem Lebensverlängerungseffekt zugrunde liegen.

Eines dieser sogenannten 'Langlebigkeitsgene' ist bekannt als **SIRT1**. Zusätzliche Kopien von SIRT1 zu haben verlängert die Lebensdauer von Hefe und Würmern erheblich. Noch aufregenderer, David Sinclair vom Massachusetts Institute of Technology entdeckte Moleküle, die SIRT1 aktivieren, einschließlich einem namens Resveratrol. Resveratrol ist weithin bekannt als Stoff im Rotwein, der SIRT1 aktiviert und möglicherweise die Lebensdauer verlängernd.



Für eine Weile dachten einige Forscher, SIRT1 könnte ein Brunnen der Ewigen Jugend sein...wir wissen jetzt, dass die Dinge nicht so geradlinig sind.

Nach all dieser anfänglichen Aufregung wurde die SIRT1-Geschichte komplizierter. Andere Wissenschaftler haben berichtet, dass zusätzliche Kopien von SIRT1 **nicht** die Lebensdauer verlängerten, wie zuvor gezeigt. Die Arzneimittelfirma GlaxoSmithKline zahlte 720 Millionen US-

Dollar für eine Firma, um Medikamente zu entwickeln, die SIRT1 aktivieren. Aber nach dem Erwerb, begannen Daten veröffentlicht zu werden, die die Nützlichkeit der Medikamente in Frage stellten.

Die möglichen Effekte von SIRT1 auf die menschliche Gesundheit und Lebensdauer sind extrem aufregend, aber die Meinungsverschiedenheiten in dem Bereich halten zur Vorsicht an.

SIRT1 und die Huntington Krankheit

In Anbetracht dessen, dass die SIRT1-Aktivierung darauf hindeutet, dem Alterungsprozess entgegen zu wirken und auf die mit dem Alter in Verbindung stehender Krankheiten wie Diabetes und Herzkrankheit einwirkt, fragten sich Wissenschaftler, ob es auch auf die Huntington Krankheit einen positiven Effekt haben könnte.

In frühen Experimenten gaben Wissenschaftler den Würmern und Fliegen, die das mutierte Huntingtin Gen trugen, zusätzliche Kopien von SIRT1. Wie Menschen mit der Huntington Krankheit verlieren diese Tiere Gehirnzellen wegen dieser Genänderung.

Die Ergebnisse waren widersprüchlich - mehr SIRT1 schützte Gehirnzellen in den Würmern, aber es wurde kein Mehrwert gesehen bei den Fliegen, die auf eine ähnliche Weise behandelt wurden.

Während Würmer und Fliegen dafür genutzt werden, einige Aspekte des Zellverlustes in der Huntington Krankheit zu modellieren, sind sie dennoch sehr verschieden zu Menschen. Wissenschaftler bauen auf Säugetiere wie Mäuse und Ratten auf, um genauere Modelle der Huntington Krankheit anzufertigen.

Angesichts der ganzen Aufregung um SIRT1, arbeiteten etliche Gruppen zusammen, um das Level von SIRT1 in 3 verschiedenen Mausmodellen der Huntington Krankheit zu verändern. Die Ergebnisse all dieser Arbeit wurden gerade in zwei Abhandlungen in dem Journal Nature Medicine veröffentlicht.

SIRT1 in Mausmodellen der HK

Die Gruppen, die von Wenzhen Duan an der Universität John Hopkins in Baltimore geführt wurden, gaben den Huntington Mäusen zusätzliche SIRT1 Gene. Sie benutzten zwei unterschiedliche Mausmodelle, um extra vorsichtig zu sein - auf mehrere Arten zu schauen, sollte die Gewissheit bieten, dass die beobachteten Effekte real sind.

Sie entdeckten, dass zusätzliches SIRT1 teilweise Gehirnzellenverlust und Ungeschicklichkeit der Mäuse verhinderte. Die Effekte waren nicht vollständig - die Mäuse waren nicht 'geheilt' von der Huntington Krankheit, aber sie zeigten definitiv Verbesserungen. Überraschend war jedoch, dass zusätzliches SIRT1 die Mäuse nicht langlebiger machte - die Mäuse starben dennoch früh aufgrund der Huntington Krankheit, selbst wenn sie mehr SIRT1 hatten.

” Die möglichen Effekte von SIRT1 sind extrem aufregend, aber die Meinungsverschiedenheiten in dem Bereich raten zur Vorsicht

“

Eine andere Gruppe von Wissenschaftlern unter der Führung von Dimitri Krainc am Massachusetts General Hospital in Boston überprüfte ebenfalls den Effekt von zusätzlichem SIRT1 in einem anderen Mausmodell. Sie führten ähnliche Experimente wie die Duan-Gruppe durch und gaben Mäusen zusätzliches SIRT1. Sie gingen dann einen Schritt weiter und überprüften was mit Huntington Mäusen geschieht, wenn Sie ihnen etwas SIRT1 wegnehmen.

Kraincs Ergebnisse mit zusätzlichem SIRT1 sind geringfügig anders zu denen der Duan-Gruppe und arbeiten in verschiedenen Mausmodellen. Kraincs Team stellte fest, dass zusätzliches SIRT1 **nicht** der Ungeschicklichkeit half, die an den Mäusen beobachtet wurde, aber es **hat** sie länger leben lassen. Dies ist das Gegenteil der Duan-Entdeckungen, die feststellten, dass die Mäuse verbesserte Symptome hatten, aber keine verbesserte Lebensdauer. Aber in beiden Fällen schützte zusätzliches SIRT1 Gehirnzellen vor dem Absterben in den Huntington Mäusen.

In den Gehirnen der Huntington Patienten und Mäuse werden Klumpen des Huntingtin Proteins, sogenannte 'Aggregate' beobachtet. Die Duan-Gruppe hat keinen Effekt von zusätzlichem SIRT1 auf die Zahl dieser Aggregate beobachtet, während die Krainc Gruppe verringerte Zahlen in ihren Experimenten gesehen **hat**.

Die Krainc Gruppe versuchte dann, etwas SIRT1 von ihren Mäusen wegzunehmen. Diese Mäuse sahen ein wenig schlechter aus als normale Huntington Mäuse. Das ist zu erwarten, falls SIRT1 hilft, Gehirnzellen in der Huntington Krankheit zu retten. Aber diese Ergebnisse sind noch ein wenig verwirrend, weil SIRT1 wegzunehmen auch schlecht für gesunde Mäuse war.

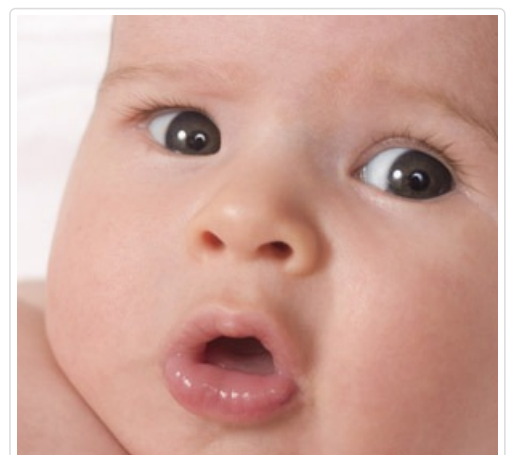
Zusammenfassend - beide Gruppen beobachteten einen Mehrwert von SIRT1 in den Huntington Mäusen, aber die Arten dieses Nutzens waren nicht identisch von Modell zu Modell.

Sollten wir SIRT1 wirklich hemmen??

Angesichts dieser Tatsachen macht es den Anschein, dass das Aktivieren von SIRT1 ein hilfreicher Ansatz zur Behandlung der Huntington Krankheit sein könnte. Aber bevor Sie anfangen, Rotwein in großen Mengen zu trinken, könnten Sie die Bemühungen von Siena Biotech in Betracht ziehen.

Siena ist eine Biotechnologiefirma in Italien mit einem Interesse an der Entwicklung von Medikamenten für die Huntington Krankheit. Eine laufende europäische Studie namens PADDINGTON, prüft derzeit ein Medikament, das entworfen wurde, um den Effekt von SIRT1 zu **reduzieren** statt ihn zu erhöhen.

Begründet auf ihren eigenen Experimenten, einschließlich der Arbeit an den Huntington Mäusen, glauben die Wissenschaftler bei Siena, dass die Verringerung der SIRT1 Aktivität den Zellen helfen könnte, dem mutierten Huntingtin Protein entgegen zu wirken, dass die Huntington Krankheit verursacht. Die Duan-Gruppe deutet in ihrer SIRT1 Maus



Verwirrt? Na schön – aber in Ordnung bringen widersprüchlicher Ergebnisse wie

Studie an, dass dies nicht geschieht - Mäusen mehr SIRT1 zu geben führt nicht zu einem niedrigeren Grad an mutiertem Huntingtin.

dieser mit durchdachter Diskussion und sorgfältig entworfenen Experimenten, ist ein wichtiger Weg, auf dem sich die Wissenschaft vorwärts bewegt.

Es ist schwerlich einzusehen, wie Siena Biotech und die Duan-Gruppe beide Recht darüber behalten können, auf welche Weise gehemmtes SIRT1 den Grad von mutiertem Huntingtin beeinflusst. Es hat den Anschein, dass das Niveau entweder sinkt, wie Siena andeutet, oder nicht, wie die Duan-Gruppe andeutet. Eine mögliche Erklärung für den Konflikt ist, dass anders als das Hinzufügen oder das Wegnehmen der Kopien der Gene, ein Medikament, das auf ein bestimmtes Ziel gerichtet ist, häufig auch einige andere trifft, oder ein Medikament kann einige Formen eines Proteins hemmen andere aber nicht.

Zusammenfassungen

Falls dies alles etwas verwirrend klingt - so ist es auch. Leute, die mit Mausmodellen arbeiten, wissen, dass Ergebnisse manchmal verwirren, weil wir nicht einwandfrei verstehen, wie das Gehirn arbeitet. Falls wir dies täten, würden wir nicht so viele unheilbare Gehirnkrankheiten haben.

Aber die Forschung an SIRT1 und der Huntington Krankheit steht noch an ihrem Anfang und in der topaktuellen Wissenschaft ist es durchaus üblich, scheinbar kontroverse Entdeckungen zu sehen, die von unterschiedlichen Gruppen veröffentlicht werden. Ergebnisse veröffentlichen, vergleichen, versuchen herauszufinden, warum sich die Ergebnisse unterscheiden, dann weitere Experimente durchführen, ist ein wichtiger Weg, auf dem die Wissenschaft diese Geheimnisse aufdeckt.

Alles in allem müssen die Effekte der SIRT1-Aktivierung, die von diesen Gruppen beschrieben wurden, weiter studiert werden. Die vorläufigen Ergebnisse der europäischen Studie werden interessanten Lesestoff bieten.

Falls Medikamente entwickelt werden können, die SIRT1 aktivieren, müssen diese Medikamente in den Huntington Tieren geprüft werden, um zu sehen, ob der Nutzen anhält. Nur dann sollte man menschliche Studien in Betracht ziehen, um diese aufregende aber umstrittene Idee zu prüfen.

Dr. Wild, der diesen Artikel herausgab, arbeitet am UCL, das einer der Standorte ist, die die PADDINGTON Studie machen. Dr. Wild hat keine direkte Mitwirkung in der Studie. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Aggregate Klumpen von Proteinen, die sich innerhalb von Zellen bei der Huntington-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen bilden

© 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 20. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/068>