

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

Von Mäusen und Menschen: Verwendung von Tiermodellen, um die Huntington Krankheit zu studieren



Tiermodelle der HK: Was sagen sie uns über die Krankheit und wie können sie dabei helfen, neue Therapien zu entwickel

Von Joseph Ochaba am 2. Januar 2013

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 29. November 2012

Sie sind einer Maus ähnlicher als Sie vielleicht denken! Heutzutage können Wissenschaftler die Huntington Krankheit mit "Modell"-Mäusen, -Fliegen, -Schafen und anderen Tieren studieren. Aber wie helfen uns diese Modelle dabei, die Huntington Krankheit zu verstehen und sie zu behandeln - und was sind die Fallstricke daran, sich auf Tiermodelle zu stützen?

Was können uns Schnurrhaare und Schwänze über die Huntington Krankheit sagen?

Viel von dem, was über die Huntington Krankheit bekannt ist, kann auf wissenschaftliche Erkenntnisse aus Tierversuchen zurückverfolgt werden. Allerdings ist die Erstellung von Modellen für menschliche Krankheiten eine schwierige Aufgabe für die Wissenschaftler. Als "Tiermodelle" bezeichnet man Tiere, die genetisch verändert werden, um ein mutiertes Gen zu erhalten, dass eine Krankheit mit Symptomen wie beim Menschen hervorbringt. Diese Modelle haben zu wichtigen Entdeckungen in der Wissenschaft geführt und waren äußerst nützlich bei der Betrachtung menschlicher Krankheiten in einem kleineren Maßstab.

Es gibt viele Dinge, die uns Tiermodelle sagen können, die unmöglich sind oder viel zu lange dauern würden, wenn wir uns darauf beschränkten, Menschen zu studieren. Alle medizinische Forschung an Tieren wird durch sehr strenge Regeln für gute Tierschutzstandards und zur Minimierung des Leidens bestimmt.

Wie viele verschiedene Tierarten uns allerdings dabei helfen, die Huntington Krankheit zu studieren, könnte Sie vielleicht überraschen. Viele Tiere sind dem Menschen überraschend ähnlich, darin dass sie die gleichen Organe haben, die die gleichen Funktionen in der gleichen Weise ausführen. Interessanterweise sind fast 90 % der Medikamente, die zur Behandlung von Tieren genutzt werden, entweder gleich oder sehr ähnlich zu denen, die



Mehrere verschiedene Tierarten einschließlich Mäusen, Schafen, Schweinen und Affen wurden gentechnisch verändert, um Huntington Patienten zu ähneln. Größere Gehirne geben genauere Modelle, gehen aber einher mit ihren eigenen praktischen, finanziellen und

entwickelt wurden, um Menschen zu behandeln. Ein weiterer Vorteil von Tiermodellen ist, dass eine große Anzahl gleichzeitig untersucht werden kann. Wissenschaftler können Experimente nicht an einem einzigen Tier oder Mensch durchführen, und es ist sicherer, Therapeutika an einer großen Anzahl von Tieren als am Menschen zu testen.

Wie bekommen Tiere die Huntington Krankheit?

Trotz ihrer Ähnlichkeiten zum Menschen entwickeln Tiere die Huntington Krankheit auf natürliche Weise nicht. Fortschritte in der Gentechnik haben die Entwicklung der "transgenen" Tiermodelle erlaubt, die ein mutiertes Gen in ihre DNA eingesetzt haben, das verursacht, dass sie eine Krankheit mit einigen Eigenschaften der menschlichen Huntington Krankheit entwickeln.

Mutierte Gene werden eingesetzt mittels **rekombinanter DNA-Technologie** - eine Technik eher wie die Zusammenstellung eines Puzzles, bei der die verschiedenen Teile eigentlich DNA sind. Diese Tiere werden mit dem kompletten Puzzle injiziert, das dann in biologischen Zellen enthalten ist, um diese in "Fabriken" für die Herstellung des ungewöhnlichen Proteins zu wandeln. Im Falle der Huntington Krankheit bekommen die Tiere Kraftpakete zur Herstellung von mutiertem Huntingtin, dem Markenzeichen Protein für diese Krankheit. Dies ermöglicht es den Wissenschaftlern, die Huntington Krankheit in einer Weise zu modellieren, dass man sie studieren kann.

Neben der Erzeugung genetisch veränderter Tiere können die Wissenschaftler einige Merkmale der Huntington Krankheit bei Tieren untersuchen durch die Verwendung künstlicher Verletzungen durch injizierte Gifte oder Operationen, die eine bestimmte Region des Gehirns beschädigen, die in der Huntington Krankheit betroffen ist wie das Striatum, um die Bewegungsbeeinträchtigungen zu verursachen, die beim Patienten beobachtet werden. Dies hilft den Forschern zu verstehen, was im Frühstadium der Krankheit passiert, wenn bestimmte Bereiche des Gehirns beginnen sich abzubauen, aber es ist eine viel ungenauere Methode zur Modellierung der Krankheit als durch die genetische Manipulation.

Vergessen Sie die kleinen Kerle nicht

Nicht alle Modelle, die Wissenschaftler verwenden, sind Pelztiere. Bei der Untersuchung der Huntington Krankheit kann man bei der kleinsten Ebene beginnen - man denke mikroskopisch! Zell-Modelle wie Hefezellen und weniger komplexe Tiere wie Fruchtfliegen stellen eine schnelle und leistungsfähige Informationsquelle für Wissenschaftler zur Verfügung, um zu verstehen, welche Ursachen die Huntington Krankheit hat. Fliegen zum Beispiel teilen mindestens 50 % der DNA mit den Menschen und haben ein voll funktionsfähiges Gehirn zum Sehen, Riechen, Lernen und Gedächtnis.

Diese einfacheren Modelle ermöglichen Theorien und dass Medikamente zu einem frühen Zeitpunkt der Forschung erprobt werden. Allerdings erzählen sie nicht die ganze Geschichte. Dafür muss man die Leiter in unserem Tierreich weiter empor klettern.

Die Mehrheit der Krankheitsforschung hat aus vielen Gründen Mäuse verwendet, einschließlich ihrer Verfügbarkeit, der geringen Kosten der Nutzung, und weil sie relativ leicht genetisch zu verändern sind. Wir teilen viele Gene mit unseren kleinen pelzigen Freunden - etwa 99 % der menschlichen Gene entsprechen denen einer Maus.

” Es gibt nicht wirklich so etwas wie eine “Huntington Maus“- aber Sie könnten manchmal davon hören, dass diese Tiere beschrieben werden

“

Eines der ersten Mausmodelle, das für die Huntington Krankheit entwickelt wurde, wurde **R6/2-Modell** genannt. Dieses Modell äußert sich durch ein kleines Teil des Huntington Gens und entwickelt Huntington Symptome innerhalb einer Woche nach der Geburt und erliegt der Krankheit nach 4 - 5 Monaten. Vergleichen Sie dies mit der normalen Lebensdauer einer Maus von 2 Jahren! Während dies die Forschung zwar schneller macht, macht es die Mäuse sehr unterschiedlich zu den meisten Huntington Patienten, bei denen Krankheit typischerweise spät im Leben beginnt.

Eine weitere Art eines Mausmodells wurde entwickelt mit dem Ziel ein bisschen näher an der menschlichen Krankheit zu sein. Diese werden **Knock-in-Mäuse** genannt. Hier können Wissenschaftler bestimmte Regionen des Huntington Gens mit menschlichen Kopien ersetzen (oder "erschlagen"). Im Fall der Huntington Krankheit ist das, was eingeführt wird, die ungewöhnlich lange "CAG" Wiederholung, die die Ursache für die Huntington Krankheit beim Menschen ist.

Diese Knock-In Mäuse entwickeln mildere Symptome, die recht langsam fortschreiten, aber ihre engere genetische Ähnlichkeit zum menschlichen Huntington Patienten macht sie zu einem wertvollen Werkzeug, um die frühen Ereignisse, die durch die Mutation ausgelöst werden, zu verstehen.

Andere Nagetiermodelle sind die **YAC-** und **BAC-Mäuse**, die zusätzliche DNA Klumpen haben, die den Zellen sagen, das ganze menschliche Huntingtin Protein herzustellen. Und jetzt haben wir auch Ratten-Modelle der Huntington Krankheit, wie gut. Jedes Modell kann uns zusätzliche Informationen liefern, solange die Eigenheiten der Spezies und die besondere genetische Manipulation im Auge gehalten werden.

Die Grenzen kennen

Trotz ihrer Nützlichkeit für die Prüfung der Wirksamkeit des Medikamentes, gibt es viele Unterschiede zwischen Tieren und Menschen, die die Dinge für Wissenschaftler erschweren können. Obwohl zum Beispiel eine signifikante Schrumpfung des Gehirns in den Huntington Mäusen beobachtet wird, sind ihre Gehirne deutlich unterschiedlich zu denen des menschlichen Patienten. Mausgehirne zeigen kaum Anzeichen für das Absterben von Neuronen und erst später in der Krankheit. Dies steht im Gegensatz zur menschlichen Huntington Krankheit, wo viele Neuronen in wichtigen Hirnregionen zu der Zeit sterben, wenn die Symptome beginnen.

Ein weiteres Problem ist, dass diese kleineren Modelle die Huntington Symptome nicht vollständig imitieren, die beim Menschen beobachtet werden. Zum Beispiel zeigen menschliche Huntington Patienten typischerweise "Chorea" oder unfreiwillige tänzerische Bewegungen, während Tiermodelle dies nicht tun. Wissenschaftler müssen sich clevere Möglichkeiten überlegen, um die Bewegung bei Tieren zu messen, wie zu testen, wie gut die Tiere auf einer rotierenden Stange rennen - wie ein Holzfäller, der versucht auf einem sich drehenden Balken zu bleiben. Die Mäuse mit der Huntington Mutation fallen schneller, was darauf hinweist, dass sie Bewegungsprobleme haben, auch wenn sie nicht die Chorea bekommen. Wissenschaftler können diese Arten von Tests und "Rätsel" nutzen, um das Verhalten und die Denkfähigkeiten der Tiere zu untersuchen.

Diese Unterschiede zeigen etwas sehr Wichtiges, das oft übersehen wird: Es gibt nicht wirklich so etwas wie eine "Huntington Maus", aber Sie könnten manchmal hören, dass diese Tiere beschrieben werden. Einige Modelle sind genauer als andere, aber keines ist perfekt. In der Tat das einzige "perfekte" Modell ist ein echter Mensch mit der Huntington Mutation.

Aufgrund dieser Mängel von Tiermodellen ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Medikamente, die bei Mäusen funktionieren **nicht** funktionieren, wenn sie am Menschen getestet werden. Es ist relativ leicht, verschiedene Medikamente in die Gehirne von kleineren Tiermodellen wie Mäuse zu injizieren. Dies ist oft ein Grund dafür, dass Huntington Familien von vielen vielversprechenden Therapeutika hören, die scheinbar nie bei den Menschen funktionieren. Während Behandlungen in Labormäusen gut funktionieren könnten, ist es ein besonderes Problem für die Huntington Behandlungen, Medikamente in größere menschliche Gehirne zu bekommen.

Angesichts dieser Probleme mit den Mausmodellen, was können Wissenschaftler tun? Ein möglicher Weg, um besser vorherzusagen, was bei den Menschen funktioniert, ist es, sich größeren Modellen wie Schafen, Schweinen und Affen zuzuwenden, die die menschliche Huntington Krankheit genauer nachahmen können.

Warum Schafe?

Schafe haben große Köpfe und sind überraschend clever!

Wissenschaftler in Australien, Neuseeland und Großbritannien haben ein genetisch verändertes Schafmodell entwickelt, in der Hoffnung, zu untersuchen, wie die Huntington Krankheit beim Menschen wirkt, und wie wir vielleicht in der Lage sein könnten, ein großes Gehirn zu behandeln. Die Gehirnstruktur und das Verhalten der Schafe sind bemerkenswert ähnlich wie



Die meisten Huntington Tiermodelle entwickeln die unwillkürlichen Bewegungen nicht, die bei menschlichen Patienten gesehen werden. Tests wie dieses Spinnrad, das so genannte "Rotarod", sind eine der Möglichkeiten zur Messung der Bewegungsprobleme bei Nagetieren.

beim Menschen. Zum Beispiel sind sie ausdrucksstark, erkennen Gesichter und haben ein langes Gedächtnis. Dies hat es den Forschern erlaubt, kognitive Tests ähnlich denen zu entwickeln, die beim Menschen verwendet werden, um den ganzen Verlauf der Huntington Krankheit zu studieren. Der Nachteil ist, dass die Schafforschung viel langsamer ist als die Mausforschung: die ersten Huntington Modellschafe wurden im Jahr 2007 geboren und im Jahr 2012 haben die Schafe noch keine offensichtlichen Anzeichen der Huntington Krankheit!

Wer hat den Zoo?

Die Verwendung von Primaten wie dem Huntington Rhesusaffen-Modell wird einige dieser Fragen adressieren, zum Teil weil sie genetisch und physisch sehr nah am Menschen sind. Affen haben Gehirne, die sehr ähnlich wie beim Menschen sind, was sie zu einem sehr nützlichen Modell macht, aber sie gehen einher mit hohen Kosten und eigenen ethischen Fragen. Sie scheinen einige der charakteristischen Merkmale der Huntington Krankheit zu imitieren, die beim Menschen auftreten, wie die Schrumpfung des Gehirns und motorischen Beeinträchtigungen ähnlich zu denen, die an menschlichen Patienten beobachtet werden.

Vom Käfig zum Krankenbett

Wir hoffen, dass diese Übersicht dabei hilft, zu erklären, wie und warum Tiermodelle uns helfen können, die Huntington Krankheit zu verstehen und Behandlungen zu entwickeln. Forscher glauben, dass diese Modelle ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur Schaffung wirksamer Behandlungsmethoden für den Menschen sind. Keiner ist perfekt, aber durch den Aufbau eines Bildes mit Informationen, die aus den Huntington Modellen gesammelt werden, können wir herausfinden, welche Entdeckungen und Medikamente am besten sein könnten, zum Test am wichtigsten "Tiermodell" von allen: dem Menschen.

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

Glossar

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

Knock-in Ein Organismus bei dem eines seiner Gene verändert wurde, zum Beispiel indem eine lange CAG-Wiederholung ins Huntingtin Gen hinzugefügt wurde

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

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

BAC Abkürzung für "bacterial artificial chromosome" - bakterielles, künstliches Chromosom

© 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 21. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/106>