

## Oxidativer Stress bei der Huntington'schen Krankheit im Visier

Zellschäden durch oxidativen Stress sind Teil der HK - könnte ein neues Medikament dieses Problem verringern?



Von Dr Jeff Carroll

24. September 2013

Bearbeitet von Professor Ed Wild

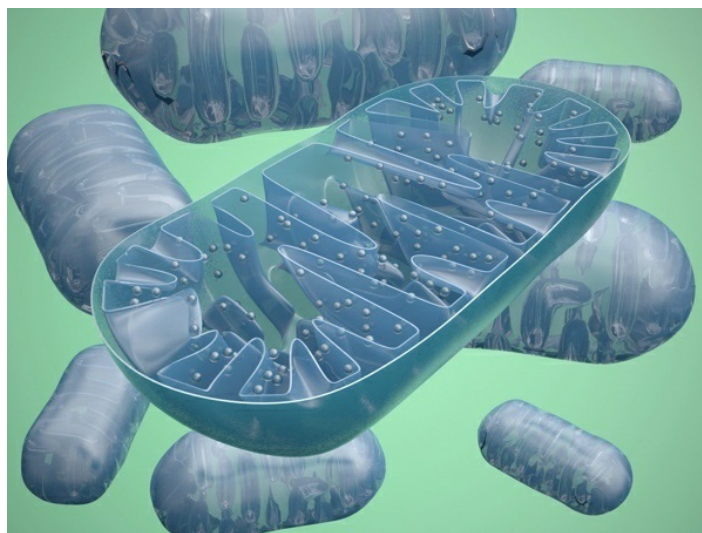
Übersetzt von Nathalia Weber

Ursprünglich veröffentlicht am 3. Dezember 2012

**E**inige Forscher glauben, dass Huntington-Patienten von Medikamenten gegen 'oxidativen Stress' profitieren könnten. Bei aktuell bereits erhältlichen Medikamenten gibt es noch einige Schwierigkeiten. Daher hat ein Team von Wissenschaftlern nun ein neues Medikament an einem Maus-Modell der HK getestet - mit vielversprechenden Ergebnissen.

### Mitochondrien und oxidativer Stress

Alle Zellen im Körper benötigen Energie für ihre Arbeit. Wir nehmen energiereiche Nahrung zu uns, und unser Körper muss diese dann in verwertbare Energie umwandeln. Diesen Prozess der Nahrungsaufnahme und der Umwandlung in Energie nennt man 'Stoffwechsel', oder auch Metabolismus.



*Die 'Mitochondrien' dienen als Kraftwerke der Zellen, produzieren dabei jedoch zahlreiche Stress verursachende Moleküle.*

Tierische Zellen nutzen einen interessanten Mechanismus, um einen Großteil der Energie, die sie benötigen, herzustellen. Winzige Strukturen, die fast wie eigenständige Mini-Zellen

innerhalb unserer Zellen arbeiten, die **Mitochondrien**, produzieren den größten Teil der Energie, die die Zelle braucht - indem sie Fett und Zucker aufspalten und daraus verwertbare Energie herstellen.

Doch jedes Essen hat auch seinen Preis. Ein Nebenprodukt, das bei der Energieumwandlung durch die Mitochondrien entsteht, sind hochreaktive, schädliche Moleküle. Diese Moleküle nennt man **reaktive Sauerstoffspezies**, kurz **ROS** (vom englischen 'reactive oxygen species'), da sie aus verschiedenen Sauerstoffarten zusammengesetzt und hoch reaktiv sind.

Wir alle kennen die zerstörerische Wirkung von Sauerstoffmolekülen bei der Entstehung von Rost. Rost ist ein Produkt aus reaktivem Sauerstoff und Eisen - und es kann sogar die stärksten Maschinen zerstören.

Ergebnisse langjähriger Untersuchungen lassen vermuten, dass in Zellen und im Gewebe von Huntington-Patienten besonders viel Schaden durch reaktiven Sauerstoff angerichtet wird. Dies wiederum hat einige Wissenschaftler auf die Idee gebracht, dass Chemikalien namens **Antioxidantien** helfen könnten, sauerstoffbedingte Schäden bei der HK zu reduzieren.

## **Probleme mit bekannten Antioxidantien**

Tatsächlich nehmen bereits zahlreiche Huntington-Patienten an Versuchen teil, in denen Moleküle, die gegen oxidativen Stress schützen sollen, getestet werden. Beispielsweise nimmt man an, dass ein Nahrungsergänzungsmittel namens 'Coenzym-Q10' zumindest teilweise als Antioxidans im Körper wirkt.

Viele Huntington-Patienten haben Coenzym-Q10 als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen, sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch außerhalb von Studien. Die von 1997 bis 2000 durchgeführte CARE-HD Studie untersuchte die Effekte von Coenzym-Q10, konnte jedoch keine Wirkung nachweisen. Die aktuell laufende 2CARE Studie untersucht Coenzym-Q10 im Rahmen der größten klinischen Huntington-Studie aller Zeiten - mit über 600 untersuchten Patienten in 5 Jahren.

Es gibt jedoch unterschiedliche Meinungen unter Wissenschaftlern, wenn es darum geht, wie viel Coenzym-Q10 in das Gehirn gelangt, wenn es in Pillenform eingenommen wird. Das Gehirn wird von einer wasserdichten Schutzschicht, der 'Blut-Hirn-Schranke', geschützt, die viele Medikamente - und möglicherweise auch Coenzym-Q10 - daran hindert, ins Gehirn zu gelangen. Eine Möglichkeit wäre, höhere Dosen einzunehmen, dies kann jedoch das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen erhöhen.

## **'Designer'-Antioxidantien**

Da es für Coenzym-Q10 und andere Wirkstoffe schwierig ist, dorthin zu gelangen, wo sie gebraucht werden, haben Wissenschaftler an neuen und verbesserten Varianten dieser Wirkstoffe gearbeitet. Im Jahr 2005 hat die Gruppe um Valerian Kagan an der Universität Pittsburgh, USA, neue und verbesserte antioxidative Moleküle beschrieben. Das Besondere an diesen Medikamenten ist, dass sie eine Chemikalie enthalten, die den Zellen sagt: "Bring mich zu den Mitochondrien!".

Wenn diese Medikamente in die Zellen gelangen, werden sie dank dieser Eigenschaft direkt zu den Mitochondrien transportiert. Dies ist von Vorteil, da Mitochondrien den größten Anteil der reaktiven Sauerstoffspezies in einer Zelle produzieren. Es ist im Grunde so, als würde man eine Feuerwache direkt neben einer Feuerwerk-Fabrik bauen!

## XJB-5-131 bei Mäusen



*Rostige Maschinen arbeiten nicht so, wie sie sollen - in Zellen verursacht oxidativer Stress ein ganz ähnliches Problem.*

Die Forschungsgruppe um Cynthia McMurray am Lawrence Berkeley National Laboratory in den USA beschloß eines dieser neuen Antioxidantien - das **XJB-5-131** - an einem Maus-Modell der Huntington'schen Krankheit zu testen. Sie vermuteten, dass das Medikament den Zellen helfen könnte, mit den für die HK typischen oxidativen Schäden umzugehen.

Nachdem das Medikament zunächst in einzelnen Gehirnzellen getestet wurde, wurde das XJB-5-131 schließlich Mäusen injiziert. Dies geschah dreimal wöchentlich über den Zeitraum eines Jahres, um zu beobachten, wie sich das Medikament auf die Symptome auswirken würde, die sich auch bei Menschen mit der HK finden.

Wie menschliche HK-Patienten, verloren auch die Mäuse in dieser Studie an Gewicht und hatten Schwierigkeiten mit ihrer Koordination. Beide Symptome verbesserten sich durch die Injektion von XJB-5-131 gravierend. Bei HK-Mäusen wie auch bei menschlichen HK-Patienten sammeln sich, teilweise aufgrund des oxidativen Stresses, mehr und mehr Schäden an der DNA an. Die Gabe von XJB-5-131 führte bei den Mäusen zu einer Verringerung dieser Schäden.

Aufgrund dieser Ergebnisse testeten die Forscher nun die unmittelbaren Effekte von XJB-

5-131 auf Mitochondrien, die sie zuvor aus den Gehirnen der Mäuse isoliert hatten. Sie fanden eine Reihe günstiger Effekte, die XJB-5-131 auf die kleinen Kraftwerke hatte und schlossen daraus, dass darin die Ursache für die symptomlindernde Wirkung bei den HK-Mäusen gelegen haben sollte.

## Zukünftige Ansätze und Probleme

Diese positiven Resultate in Mäusen geben einen ersten Hinweis darauf, dass es sich lohnen könnte, XJB-5-131 auch an HK-Patienten zu testen. Doch wie meist gibt es auch hier noch einige Probleme, die es zunächst zu verstehen und zu überwinden gilt.

Zum einen wurde die Substanz in diesem Versuch direkt injiziert und nicht über das Futter oder das Trinkwasser verabreicht. Angenommen, das Medikament müsste über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, so wären regelmäßige Injektionen wenig praktikabel. Könnte das Medikament auch über eine Tablette in den Blutkreislauf gelangen?

Dann ist es bei Antioxidantien, wie bereits erwähnt, noch unklar, wie viel davon tatsächlich die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und in das Gehirn gelangt. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, der zunächst noch bei Mäusen untersucht werden muss, bevor dieses oder ähnliche Medikamente an Menschen genutzt werden können.

Zuguterletzt sind Wissenschaftler immer dazu angehalten, ihre eigenen Ergebnisse kritisch zu hinterfragen. Es ist einfach, anzunehmen, dass oxidativer Stress schlecht ist und dass Antioxidantien im Umkehrschluss gut sind. Doch wir haben wichtige Dinge über oxidativen Stress dazugelernt, unter anderem auch, dass er manchmal durchaus vorteilhaft sein kann.

So haben Wissenschaftler kürzlich herausgefunden, dass oxidativer Stress in Muskelzellen dabei helfen kann, dass ein Training auch bleibende Effekte nach sich zieht. In freiwilligen Versuchspersonen zeigte sich sogar, dass durch die Gabe antioxidativer Vitamine vorteilhafte Trainingseffekte im Muskelgewebe blockiert wurden! Wie immer überrascht und die Biologie in ihrer Komplexität.

Während diese Studie also die vorteilhafte Wirkung von XJB-5-131 bei HK-Mäusen auf bestechende Weise demonstriert, darf man nicht vergessen, dass Mäuse keine Patienten sind und dass noch viel Arbeit zu tun ist, bis man sicher weiß, wie dieses Medikament gewirkt hat und ob es dies auch beim Menschen tun wird.

---

*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.

**Mitochondrien** Winzige Maschinen in unseren Zellen, die Nährstoffe in Energie

umwandeln und so die Arbeit der Zellen ermöglichen

**Coenzym-Q10** Ein Nahrungsergänzungsmittel, das antioxidative Eigenschaften besitzt

**Antioxidans** eine Chemikalie, die schädliche Chemikalien „aufwischen“ kann, die produziert werden, wenn Zellen Energie aus der Nahrung freisetzen

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 7. November 2020 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/107>

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.