

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

Färben statt sterben? Methylenblau hilft HD-Mäusen



Aus dem Blauen heraus - Methylenblau bekämpft HD, indem es das Verklumpen von Proteinen verhindert

Von Dr Tamara Maiuri am 12. Januar 2013

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Laura Emily Clemens

Ursprünglich veröffentlicht am 8. Januar 2013

Eines der prominentesten Merkmale der HD ist die Bildung von Proteinklumpen in den Nervenzellen der Patienten. Es ist nicht geklärt, ob diese Ansammlungen für die Krankheit verantwortlich sind, aber die Behandlung mit einem blauen Farbstoff, der die Klumpen auflöst, konnte die Krankheitssymptome von HD-Mäusen verzögern. Was lernen wir als nächstes über das Medikament, das Urin und Augen der Patienten blau färbt?

Alter Bekannter mit neuer Wirkung

“Methylenblau” ist ein Farbstoff mit vielerlei Anwendungsmöglichkeiten. In der Medizin wird er seit über 100 Jahren zur Behandlung unterschiedlichster Krankheitsbilder von der Malaria bis hin zur Harnwegsinfektion eingesetzt.

Ein Grund, warum Methylenblau für so viele Dinge eingesetzt werden kann, ist vermutlich seine vielseitige biologische Wirkung. Methylenblau kann als Antioxidans Zellen vor oxidativen Schäden bewahren und es gibt Hinweise darauf, dass es den Abbau von alten Proteinen unterstützt, die nicht länger in der Zelle gebraucht werden. Es kann außerdem verhindern, dass Proteine miteinander verklumpen.

Nach neuesten Forschungserkenntnissen aus Zellen, Fruchtfliegen und Mäusen könnte Methylenblau auch gegen die Schäden bei HD helfen. Die Studie deutet darauf hin, dass für diesen positiven Effekt die Fähigkeit, das Verklumpen der Proteine zu unterdrücken eine wichtige Rolle spielt.

A Eine klumpige Angelegenheit

Um das Problem mit den verklumpenden Proteinen verstehen zu können, müssen wir noch einmal zurück zu den Grundlagen gehen.



Aggregate sind verworrene Klumpen aus vielen verschiedenen Proteinen. Sie entstehen innerhalb der Gehirnzellen von HD-Patienten. Es ist unklar, ob sie Schaden anrichten, die Zellen schützen oder ob beides zum Teil zutrifft.

Wo kommen Proteine (Eiweiße) her? Aus einem schönen, saftigen Steak natürlich, stimmt's? Das ist zwar richtig, dass wir Protein aus unserer Nahrung aufnehmen, aber unser Körper spaltet dieses in viele kleine Einheiten auf, aus denen dann wiederum genau die Art von Protein aufgebaut werden muss, die unser Körper gerade braucht.

Die Anleitung dazu, wie die kleinen Einheiten wieder zusammengefügt werden müssen, um alle wichtigen Proteine für unsere Zellen zu erhalten, entnehmen wir unseren Genen. Gene, die aus DNA bestehen, kann man sich als eine Art Sammlung von Rezepten oder Bauanleitungen vorstellen.

Das Gen, das die HD verursacht, enthält die Bauanleitung für das sogenannte Huntingtin-Protein. Patienten, die eine verlängerte oder mutierte Form des Gens besitzen, bauen ein verlängertes oder mutiertes Huntingtin-Protein auf.

Wir wissen noch nicht genau, wie das verlängerte Huntingtin-Protein in der Zelle Schaden anrichtet, aber man weiß, dass es die Eigenschaft besitzt, mit anderen Proteinen zu verkleben und dadurch Klumpen von Protein in den Gehirnzellen der Patienten zu bilden. Wissenschaftler nennen diese Klumpen "Aggregate", weil das cooler klingt.

Aggregate verschiedener anderer Proteine werden auch in Patienten mit Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson gefunden. Wenn also mutiertes Huntingtin-Protein Aggregate bildet und Aggregate typisch für neurodegenerative Erkrankungen sind, dann müssen diese Aggregate für die Krankheit verantwortlich sein, oder?

Naja, wenn jemand sagen würde, dass Feuerwehrautos immer in der Nähe von Bränden gesichtet werden, könnte man auch leichtfertig annehmen, dass Feuerwehrautos die Brände verursachen. Die Wahrheit ist, dass die Forscher immer noch nicht sicher wissen, ob Aggregate für den ganzen Mist verantwortlich sind oder ob sie einfach als Folge der sterbenden Gehirnzellen entstehen.

Um das Ganze noch komplizierter zu machen, gibt es auch noch verschiedene Arten von Aggregaten. Manche lassen sich einfach wieder auflösen während andere ganz schwer löslich sind. Es häufen sich nun die Hinweise, dass es gerade die unverklebten Huntingtin-Proteine und die kleinen, leicht löslichen Aggregate sind, die den Schaden anrichten. Man nennt diese Art von Aggregaten der Einfachheit halber die "löslichen" Aggregate, während die schwer löslichen, die ich bereits erwähnt habe als "unlösliche" Aggregate bezeichnet werden.

Und hier kommt Methylenblau ins Spiel - ein blauer Farbstoff, der die Bildung beider Aggregatformen verhindern kann.

Ist Huntingtin nur in der Gruppe stark?

Forscher in Kalifornien unter der Leitung von Professor Leslie Thompson haben sich zunächst das mutierte Huntingtin-Protein im Reagenzglas angeschaut und festgestellt, dass es dazu neigt, lösliche und unlösliche Aggregate zu bilden. Sie fanden heraus, dass Methylenblau nicht

nur die Bildung von Aggregaten verhindert, sondern sogar bereits vorhandene Klumpen wieder auflöst.

Dies könnte eine gute Nachricht für Huntington-Patienten sein, bei denen schon Aggregate im Gehirn vorliegen.

Proteine im Reagenzglas zu untersuchen ist eine Sache, wie sieht es nun in Gehirnzellen (Neuronen) aus? Um das herauszufinden hat das Team Methylenblau zu Neuronen, die in einer Kulturschale gezüchtet wurden und das mutierte Huntingtin-Gen besitzen, hinzugegeben. Auch hier konnte Methylenblau verhindern, dass mutiertes Huntingtin-Protein in den Zellen Aggregate bildet. Außerdem wurde das Überleben der Zellen verbessert, was ein gutes Zeichen ist.

Nun haben sich die Wissenschaftler gefragt, was wohl passiert, wenn sie Methylenblau an Fruchtfliegen verfüttern, die genetisch so manipuliert wurden, dass sie das mutierte Huntingtin-Gen tragen. Was die Forscher herausgefunden haben, ist dass das Absterben der Neurone (die sogenannte Neurodegeneration) nicht so schlimm war, wenn die Fliegen in jungem Alter mit Methylenblau gefüttert wurden. Allerdings hatte Methylenblau keinen wirklichen Effekt, wenn die Fliegen es erst nach Erreichen des Erwachsenenalters bekamen.

Nächste Station: Huntington-Mäuse. Die Wissenschaftler haben sich daraufhin R6/2-Mäuse angeschaut, die durch die HD sehr schnell sehr krank werden. Und wieder konnte Methylenblau die Bildung von Aggregaten unterdrücken und auch das Einsetzen von motorischen Beeinträchtigungen der Mäuse verzögern.

Methylenblau konnte die Krankheitssymptome der Mäuse nicht wirklich verhindern, aber in nachfolgenden Studien an Mausmodellen mit einem langsameren Krankheitsverlauf, der mehr dem des Menschen ähnelt, will man mehr über die Wirkung herausfinden.

Zum Schluß noch: Ein Medikament, dass Huntingtin-Protein-Aggregate zerstören kann, kann uns wahrscheinlich eine Menge über die Rolle dieser Aggregate im Krankheitsverlauf sagen.

Wie sieht's im Menschen aus?

Der Gedanke, Methylenblau als Medikament gegen HD einzusetzen kam natürlich nicht aus dem Blauen heraus. Tatsächlich hat dieser interessante Farbstoff eine... bunte Vorgeschichte im Bereich neurodegenerativer und Demenzerkrankungen.

Methylenblau beeinflusst auch die Aggregatbildung bei Alzheimer: Eine klinische Studie aus 2008 erstaunte die Alzheimerforschung, nachdem von großen Verbesserungen durch die Verabreichung berichtet wurde.



Wie in dieser künstlerischen Vorstellung gezeigt, führt Methylenblau zu einer Blaufärbung des Augapfels. Diese Eigenschaft könnte aufgrund des Placebo-Effekts Probleme für die klinische Untersuchung der Substanz mit sich bringen.

Die Begeisterung hat etwas nachgelassen, weil seit dieser ersten Studie keine weiteren Daten mehr an die Öffentlichkeit gelangt sind.

Kürzlich hat TauRx Therapeutics Inc. - die Firma, die hinter der ursprünglichen Methylenblau-Studie steckt - bekanntgegeben, dass zwei internationale klinische Studien mit einer "verbesserten" Form von Methylenblau durchgeführt werden sollen. Diese neue Form heißt LMTXTM. Sie soll das Gehirn besser erreichen können und weniger Nebenwirkungen besitzen. Was man nicht so genau weiß ist, warum die Firma nicht mit der ursprünglichen Variante des Medikaments weitergearbeitet hat, obwohl doch die erste Studie so erfolgreich war.

Das "verbesserte" Medikament stellt einen Schritt in die richtige Richtung dar, weil es unklar ist, ob Methylenblau das menschliche Gehirn erreichen kann, wenn es oral (über den Mund) aufgenommen wird.

Methylenblau hat außerdem eine etwas eigenartige Eigenschaft, die es schwierig macht, die Substanz in klinischen Tests zu untersuchen.

Ein wichtiger Aspekt von klinischen Studien ist, dass sowohl Forscher als auch Patienten nicht beeinflusst sein dürfen, wenn Krankheitssymptome berichtet und aufgezeichnet werden. Um jegliche Beeinflussung zu vermeiden, werden diese Studien "doppelt blind" durchgeführt, was bedeutet, dass weder der Forscher noch der Patient weiß, wer tatsächlich das Medikament verabreicht bekommt und wer nur einen Placebo erhält.

Das Problem ist, dass die Patienten so viel Methylenblau zu sich nehmen müssen, bis es ihnen wortwörtlich ins Gesicht geschrieben steht! Da es sich nämlich bei Methylenblau um einen Farbstoff handelt, färbt dieser sowohl den Urin des Probanden als auch das Weiße im Auge blau an, was es unmöglich macht, eine verblindete Studie durchzuführen. In der zuvor angesprochenen Alzheimer-Studie konnten sich Probanden mit blauem Urin sicher sein, dass sie das echte Medikament bekommen. Das Wissen darüber, dass man ein wirksames Medikament erhält, kann dem Patienten ein besseres Gefühl verschaffen, welches sich oftmals sehr deutlich auswirkt und als sogenannter "Placebo-Effekt" bezeichnet wird. Könnte dies das Ergebnis der Alzheimer-Studie beeinflusst haben?

Sicher gibt es einige Herausforderungen, denen wir uns stellen müssen bevor man sagen kann, dass Methylenblau gegen HD hilft. Das Medikament wurde zwar bereits für lange Zeit sicher am Menschen getestet, allerdings brauchen wir für klinische Studien zur Behandlung von HD Daten, die versichern, dass Methylenblau ins Gehirn gelangt und dort in ausreichender Menge vorliegt, um eine Auswirkung auf die Huntingtin-Protein-Aggregate nehmen zu können.

Diese ersten Ergebnisse, von denen die Wissenschaftler aus Kalifornien berichtet haben, legen aber nahe, dass Methylenblau nützlich ist, um weitere Forschungen zur Huntingtin-Aggregation durchzuführen und dass es ein mögliches Therapeutikum darstellt. Die Ergebnisse der Alzheimer-Studie werden außerdem von großem Interesse für Patienten mit HD und deren Angehörige sein.

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

Glossar

Huntingtin-Protein Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

Klinische Studie Sehr sorgfältig geplante Experimente werden entwickelt, um spezifische Fragen zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

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

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

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

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

© 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 19. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/110>