

Geangelt: Screen des Protein-Netzwerkes identifiziert neue Therapie-Ziele bei der Huntington-Krankheit



„Entdeckungs-orientierter“ Screen zeigt neue Protein-Netzwerke, die an der HK beteiligt sind & neue Medikamentenziele

Von Carly Desmond am 20. August 2013

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 18. Januar 2013

Das mutierte Huntingtin-Protein richtet den Schaden nicht isoliert an - alle Proteine funktionieren in verbundenen Netzwerken. Forscher am „California Buck Institute for Research on Aging“ haben einen großangelegten Screen durchgeführt, um Protein-Netzwerke zu identifizieren, die die schädlichen Effekte der Huntington-Mutation schwächer oder stärker machen könnten. Könnte die Manipulation dieser Netzwerke neue Therapie-Möglichkeiten für die Huntington-Krankheit bieten?

Das Huntingtin-Protein: Zum Kern der Sache gelangen

Das Jahr 2013 markiert den 20. Jahrestag der Entdeckung der genetischen Ursache der Huntington-Krankheit. Zum ersten Mal lernten die Wissenschaftler, dass bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln, eine sich wiederholende DNA-Folge in einem einzelnen Gen ungewöhnlich lang war. Jedes unserer Gene stellt den Anleitungssatz zur Verfügung, den unsere Zellen brauchen, um ein bestimmtes Protein herzustellen, das im Fall des Huntingtin-Gens ein Protein ist, das wir **Huntingtin** nennen. Die Mutation dieses genetischen Anleitungssatz veranlasst, dass das Huntingtin-Protein mit einem Fehler hergestellt wird, was zu feinen Veränderungen im Verhalten des Proteins in den Zellen führt. Wenn eine Person mit Huntington älter wird, haben diese Veränderungen ernsthafte Folgen - insbesondere innerhalb der Neuronen des Gehirns.

Diese bahnbrechende Entdeckung hat es Wissenschaftlern ermöglicht, ihre Anstrengungen auf eine sehr spezifische Aufgabe zu konzentrieren; um die Krankheit wahrhaftig zu verstehen, würden sie alles über das Huntingtin-Protein selbst lernen müssen, was sie können. Das bedeutet, nicht nur zu wissen, was das Huntingtin-Protein im Körper einer gesunden Person macht, sondern auch was bei der Krankheit schief läuft.

Was könnte an einem Protein so



Ein großes Netz wird viele Fische fangen, aber die Aufbereitung ist harte Arbeit, und es besteht die Gefahr, unerwünschte Fische zu

wichtig sein?

Von Proteinen wird häufig als spezifische „Funktionen“ in der Zelle gesprochen. Um zu verstehen, was das bedeutet, könnte es nützlich sein, sich jede Zelle in unserem Körper als eine vielbeschäftigte Fabrik vorzustellen. Man braucht viele verschiedene Leute, die viele verschiedene Jobs machen, damit der Betrieb einer Fabrik reibungslos läuft. Alle diese Angestellten haben spezifische Fertigkeiten, und wenn irgendeine Person daran scheitert, ihren Job richtig zu machen, ist die Produktivität der kompletten Fabrik gefährdet.

fangen. Entdeckungs-orientierte Forschung ist so ähnlich - sie erzeugt viele Daten, die sehr sorgfältig analysiert werden müssen, um irreverfügende Schlussfolgerungen zu vermeiden.

Wenn also unsere Zellen ähnlich wie Fabriken sind, wären die Proteine die Angestellten. Gerade so wie die individuellen Arbeiter muss jedes Protein eine Reihe von Jobs oder „Funktionen“ ausüben. Wenn das Huntingtin-Protein in der Huntington-Krankheit mutiert ist, betrifft es die Art und Weise wie Huntingtin seine Funktionen ausübt.

Genauso wie keine Person jeden Job in der Fabrik ausüben könnte, arbeitet kein Protein völlig allein. Stattdessen besteht es als Teil eines Netzwerkes aus Proteinen, die miteinander aufeinander einwirken, um als Team effizient zu arbeiten. Um also die Funktion eines Proteins zu verstehen, müssen Wissenschaftler auch bestimmen, welche Beziehung es zu anderen Proteinen in der Zelle hat.

Es wurde geschätzt, dass unsere DNA die Anleitungen zur Verfügung stellt, um mehr als 30.000 verschiedene Proteine herzustellen. Das Verständnis, wie all diese Proteine miteinander verbunden sind, und wie sie bei der Huntington-Krankheit betroffen sein könnten, wird zu einer fast überwältigenden Herausforderung.

Hypothese und Entdeckung

Um dabei zu helfen, die Komplexität der modernen Biologie zu bewältigen, sind einige Forscher von der traditionellen „Hypothesen-orientierten“ Forschung zum sogenannten „**Entdeckungs-orientierten**“-Forschungsansatz gewechselt.

Eine Hypothese ist eine Vorhersage, die ein Wissenschaftler macht und sich darauf stützt, was man bereits weiß. Eine gute Hypothese ist diejenige, die leicht überprüft werden kann. Hier ist ein einfaches Beispiel: Sagen wir, dass wir die Hypothese aufstellen, dass Katzen es vorziehen Hühnchen statt Thunfisch zu essen. Eine Art und Weise dies zu überprüfen, könnte sein, zwei Schüsseln hinzustellen, mit je einer Auswahl darin. Durch das Zählen der Anzahl unterschiedlicher Katzen, die sich jeder Schüssel nähern, werden Beweise geliefert, um die Hypothese entweder zu unterstützen oder zurückzuweisen.

Hypothesen-orientierte Forschung funktioniert wirklich gut, vorausgesetzt dass man bereits eine ausreichende Menge über die jeweilige Sache weiß, die man untersucht. Wenn man jedoch zum Ziel hat herauszufinden, was ein Protein in einem Netzwerk von Tausenden von anderen verschiedenen Proteinen macht, kann der Fortschritt ziemlich langsam sein, wenn man nur eine

Frage auf einmal stellt. Stellen Sie sich vor, dass Sie herausfinden wollen, was aus 30.000 Nahrungsmitteln das Lieblingsessen von Katzen ist - aber sie könnten immer nur zwei auf einmal überprüfen!

Entdeckungs-orientierte Forschung ist eine Art und Weise, um biologische Prozesse hervorzuheben, die an einer Krankheit beteiligt sein könnten. Man könnte sagen, dass dieser Ansatz keine Antworten erzeugt, aber **bessere Fragen**. Es sagt den Forschern, worauf sie ihre Aufmerksamkeit für zukünftige Studien richten.

Entdeckungs-orientierte Experimente sogenannte **Screens** (Analysen) beinhalten tausende von verschiedenen Miniexperimenten, die gleichzeitig durchgeführt werden.

In mancher Hinsicht sind biologische Screens ein bisschen so wie der Unterschied zwischen der Fischerei mit einem Fischernetz statt einer Angelrute und Schnur. Es ist eine mächtige Technik, verlangt aber mehr Anstrengung, um herauszusortieren, was gefangen wurde.

” Einige der Netzwerke waren bereits aus früheren Studien bekannt, aber einige waren vorher bei der Huntington-Krankheit nicht in Betracht gezogen worden.

“

Individuelle Gene mit RNAi zum Schweigen bringen

Eine neue Studie, die in der Zeitschrift „PLOS Genetics“ veröffentlicht wurde, die von Dr. Robert Hughes vom „California Buck Institute for Research on Aging“ geleitet wurde, beschreibt einen Entdeckungs-orientierten Screen, der nach Protein-Netzwerken sucht, die vom mutierten Huntingtin betroffen sind. Mit einer Technologie namens **RNAi** hat das Team von Hughes gearbeitet, um individuelle Proteine zu identifizieren, die zu den schädlichen Effekten des mutierten Proteins beitragen könnten.

RNAi steht für **RNA-Interferenz** und ist eine Form der „Gen-Stummschaltung“. RNAi wird verwendet, um das Niveau eines einzelnen Proteins in der Zelle zu reduzieren. Dies hilft zu bestimmen, was dieses Protein tun könnte, und was seine Bedeutung bei anderen Zellaktivitäten ist.

RNAi fängt die chemische Nachricht ab, die erzeugt wird, wenn ein Protein hergestellt wird und zerstört sie – es hindert das Protein daran, hergestellt zu werden. Eigentlich kann auf jedes Gen und sein entsprechendes Protein mittels RNAi gezielt werden.

Ein RNAi-Screen und einige giftige Teilstücke

Zuerst hat das Team von Hughes Zellen im Labor gezüchtet, die genetisch verändert wurden, um sie den schädlichsten Teil des mutierten Huntingtin-Proteins herstellen zu lassen. Dieses mutierte Huntingtin-„Teilstück“ veranlasst, dass die Zellen schneller absterben, wenn die richtigen Nährstoffe nicht verfügbar sind. Die Gesundheit der Zellen kann durch das Messen von Veränderungen bewertet werden, die auftreten, wenn eine Zelle abstirbt.

Um die Proteine zu identifizieren, die an den schädlichen Effekten des mutierten Huntingtin beteiligt sind, haben Dr. Hughes und seine Kollegen eine „Bibliothek“ von mehr als 7.000 RNAi-Chemikalien verwendet, bei der jede auf ein unterschiedliches Protein zielt.

Diese 7.000-RNAi-Chemikalien wurden jede auf einer getrennten Menge von Zellen überprüft. Auf diese Art und Weise waren die Forscher in der Lage, die Effekte jedes Proteins zu analysieren, das „ausgeschaltet“ wurde. Wenn die Gen-Stummschaltung die Zellen schneller absterben lässt, weist es darauf hin, dass das entsprechende Protein normalerweise die Zelle schützen könnte. Und wenn die Zellen langsamer sterben, bedeutet es, dass das Protein Dinge bei der Huntington-Krankheit verschlechtern könnte.

Rechnung mit großen Zahlen

Experimente wie diese erzeugen eine Tonne von Daten, also werden Computer genutzt, um sie zu analysieren und zu verstehen. Dankbarerweise sind viele Protein-Netzwerke bereits mit traditionelleren wissenschaftlichen Ansätzen entschlüsselt worden.

Der Computer erzeugt eine neue Karte, die die „Treffer“ der neuen Daten auf den vorhandene Netzwerkkarten platziert. Mit dieser Technik hat das Team von Hughes einige Netzwerke gefunden, die mehr Treffer als erwartet hatten, was anzeigt, dass sie für die Entwicklung der Huntington-Krankheit wichtig sein könnten.

Einige dieser Netzwerke waren bereits aus früheren Studien bekannt, das gab den Wissenschaftlern das Vertrauen, dass ihr Entdeckungs-basierter Ansatz funktionierte. Jedoch sind sie auch auf Netzwerke gestoßen, die bei der Huntington-Krankheit zuvor nicht einbezogen worden waren.

Insbesondere ein Netzwerk, das mit dem Huntingtin durch ein Protein namens RRAS verbunden ist, wurde durch den Screen hervorgehoben.

Aufgrund der riesigen Anzahlen an Beteiligten ist es wichtig, getrennte Folgeexperimente vorzunehmen, um die bemerkenswertesten Ergebnisse nachzuprüfen. So machte das Team von Hughes Versuche in mehreren verschiedenen Zellmodellen, sowie im Huntington-Fruchtfliegen-Modell und fand heraus, dass RRAS in der Lage war, vor dem Zelltod zu schützen. Und was noch besser war, sie waren in der Lage, spezifische Tätigkeiten der Proteine innerhalb des Netzwerkes haargenau festzustellen, die am einfachsten als Ziel von Medikamenten sein könnten.



Alle Proteine, einschließlich Huntingtin, arbeiten neben anderen in den Netzwerken. Sich auf Netzwerke statt auf individuelle Proteine zu konzentrieren, ist eine gute Art und Weise, um Daten von einem Screen wie diesem in etwas Bedeutungsvolles zu drehen.

Unsere Grenzen kennen

Der aufregendste Aspekt dieser Studie ist, dass sie neue Netzwerke hervorgehoben hat, die an

der Huntington-Krankheit beteiligt sein könnten. Da es jedoch kein Fischernetz gibt, das groß genug ist, um im kompletten Ozean mit dem Netz zu fischen, sind dieser Arbeit wahrscheinlich einige wichtige Protein-Netzwerke entgangen.

Ein Grund dafür ist das im Screen verwendete Zellmodell. Anstatt Zellen das komplette mutierte Huntingtin-Gen herstellen zu lassen, haben sich die Forscher dafür entschieden, nur ein kleines Teilstück zu verwenden. Das bedeutet, dass diejenigen Proteine oder Netzwerke entgangen sind, die sich auf das komplette Huntingtin-Protein beziehen.

Ein weiterer Grund ist der in den Experimenten verwendete Zelltyp. Diese Arbeit wurde mit gewerblich verfügbaren Zellen namens HEK293 gemacht. Diese Zellen sind leicht in großen Mengen zu züchten für in großem Umfang ausgelegte Experimente wie dieses. Aber nachdem sie verändert wurden, um solche einfachen Eigenschaften zu haben, benehmen sie sich nicht mehr wie eine normale, gesunde Zelle im Körper - und sind mit Sicherheit unterschiedlich im Vergleich zu den Neuronen.

Um diese potenziellen Schwächen im experimentellen Modell des anfänglichen Screens wettzumachen, wurden alle RNAi-„Treffer“ erneut in Zelllinien getestet, die das komplette Huntingtin herstellen, sowie in komplizierteren Fruchtfliegen-Modellen der Krankheit. Und das RRAS-Netzwerk wurde in einem Huntington-Maus-Modell untersucht.

Was kommt als nächstes?

Diese Arbeit vertritt eine große Anstrengung seitens der beteiligten Forscher. Biologische Screens verlangen eine sehr sorgfältige Planung! Jedoch mit dieser Studie in ihrer Tasche, könnte das Team diese Arbeit fortsetzen, indem sie einen ähnlichen Screen in Zellen durchführen, die das komplette Huntingtin beinhalten.

Wenn es zu den Treffern des aktuellen Screens kommt, gibt es noch so viel mehr zu erforschen. Ein Ansatz könnte sein, das RRAS-Netzwerk zu untersuchen - oder sogar den Screen - in „genaueren“ Zellmodellen zu wiederholen wie Stammzellen, die von echten Huntington-Patienten erzeugt wurden.

Was auch immer die Zukunft dieser Forschung bringt, dies ist ein gutes Beispiel davon, wie Entdeckungs-orientierte Forschung neue Ziele und Ideen erzeugen kann, vorausgesetzt dass wir uns der Einschränkungen der Techniken bewusst bleiben. Wir freuen uns darauf, mehr darüber zu erfahren, wie diese neuen Protein-Netzwerke die Entwicklung der Huntington-Krankheit beeinflussen, sowie wie sie bei der Suche nach Behandlungen manipuliert werden könnten.

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.

RNA-Interferenz Eine Art von Behandlung zur Gen-Stummschaltung bei der speziell entworfene RNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten.

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

Therapie Behandlungen

© 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/113>