

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

Was der "große Neurodegenerations-Durchbruch" für die Huntington-Krankheit bedeutet



Sind die jüngsten Erkenntnisse bei den mit "Prionen" injizierten Mäusen so wichtig für die HK wie weithin berichtet?

Von Eric Minikel am 11. November 2013

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 15. Oktober 2013

Viele der Huntington-Gemeinschaft haben Berichte bemerkt, die eine neue Studie der University of Leicester hervorheben, von denen die BBC behauptete, sie "könnte Alzheimer, Parkinson, Huntington und anderen Krankheiten behandeln". Die zugrundeliegende Studie ist gut ausgeführte Forschungsarbeit mit einiger Bedeutung. Allerdings steht der Presse-Hype in keinem Verhältnis zu den Auswirkungen dieser Forschung. Was zeigt diese Studie tatsächlich, und was bedeutet sie für die Huntington-Krankheit?

Die Prion-Krankheit

Wenn Patienten nach dem Kampf gegen die Huntington-Krankheit sterben, haben die Ärzte lange beobachtet, dass ihre Gehirne voller Ablagerungen sind, die dort nicht sein sollten. Es ist als ob die Gehirnzellen vergessen, den Müll zu entsorgen und ihn ansammeln lassen, bevor sie absterben. Wissenschaftler nennen diese Klumpen aus dem Abfall **Aggregate**, wenn sie in den Gehirnen der Huntington-Patienten gefunden werden.

Dieser Müll des Gehirns mit verschiedenen Proteinen wird bei vielen „neurodegenerativen“ Erkrankungen beobachtet einschließlich der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit. Aufgrund dieser Gemeinsamkeit glauben einige Wissenschaftler, dass es eine gemeinsame Ursache für all diese Krankheiten geben kann. Andere Forscher weisen darauf hin, dass während diese Müllhaufen bei vielen Erkrankungen beobachtet werden, sie im jeweiligen Fall mit unterschiedlichen Dingen voll sind. Im Grunde ist jede Gehirnerkrankung mit **verschiedenen** Arten von Müll verbunden, somit ist es nicht klar, ob der Ursprung dieser Probleme in jedem Fall derselbe ist.

Noch eine weitere Gruppe von Gehirnerkrankungen wird mit der Anhäufung von Müll verbunden: die sogenannten "prionischen Erkrankungen". Prionen sind infektiöse Partikel



Bei vielen Gehirnerkrankungen überfordern die Proteine die Müllabfuhrsysteme der Zellen. Das PERK-Signal verlangsamt die Protein-Herstellung, um den Zellen beim Aufräumen zu helfen. Bei der Prion-Krankheit bringt es

aus Proteinen – die im Gegensatz zu Viren oder Bakterien keine DNA oder RNA haben. Einst so obskur, dass ihre Existenz von Wissenschaftlern heiß diskutiert wurde, sind sie nun eine wohl bekannte Ursache der Gehirnerkrankung.

mehr Schaden als Nutzen - aber gilt das auch für andere Krankheiten?

Jeder hat ein Protein namens Prion-Protein (PrP), das in der Regel vollkommen gesund ist. Aber manchmal faltet sich PrP in der falschen Art und Weise, und sobald ein PrP-Molekül entscheidet, dies zu tun, folgen alle anderen entsprechend, wie eine Reihe von Dominosteinen, bei der einer nach dem anderen umfällt.

Im Gegensatz zur Huntington-Krankheit, die immer durch eine genetische Mutation verursacht wird, können prionische Erkrankungen auf drei verschiedene Arten passieren: Man kann eine genetische Mutation in einem PrP-Gen haben, man kann mit Prionen infiziert werden (am bekanntesten von Tieren mit dem "Rinderwahnsinn") oder manchmal kann es scheinbar einfach aus dem Nichts kommen. Sobald die Dominosteine beginnen umzufallen, haben die Zellen Probleme, sie aufzuräumen und rauszuwerfen, und schließlich wird die Zelle so voller Gerümpel sein, dass sie abstirbt.

Die Zellen räumen auf und bringen den Müll raus

Im vergangenen Jahr beschrieb eine Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Prof. Giovanna Mallucci von der University of Leicester ein zelluläres Kommunikationsnetzwerk, von dem sie glauben, dass es zum Tod der Gehirnzellen bei der Prion-Krankheit beiträgt.

Mallucci und Kollegen zeigten bei Mäusen, dass die Zellen sobald sie voll genug mit fehlgefaltetem PrP sind - den umgefallenen Dominosteinen - dies schließlich etwas namens "unfolded protein response" anstößt. Dies ist ein normaler zellulärer Prozess, der die Zelle anweist aufzuräumen, weil sich der Müll aufstaut und die Dinge anfangen zu riechen.

Als Teil dieser Antwort zum Hausputz aktivieren die Zellen ein spezifisches zelluläres Signal namens **PERK**. Die Aktivierung des PERK-Signals hat den Effekt einer drastischen Reduzierung der Gesamtrate, mit der neue Proteine erzeugt werden. Dieser drakonische Mechanismus könnte eine Möglichkeit sein, um den Zellen eine Pause von der Anhäufung des zellulären Mülls zu geben.

Im Fall der Prion-Krankheit geht diese Antwort nach hinten los, weil Prionen trickreiche Fluchtwege vor dem "Aufräum"-Signal haben. In der Tat zeigten Mallucci und ihre Kollegen im Jahr 2012, dass PrP tatsächlich in noch mehr als in üblicher Menge produziert wird, wenn die „unfolded protein response“ aktiviert wird.

In der Studie aus 2012 suchten die Autoren nach Möglichkeiten, um die Prion-Krankheit durch die Störung der „unfolded protein response“ zu stören. Das Hemmen der „unfolded protein response“ mit genetischen Tricks verlängerte das Überleben von mit Prionen infizierten Mäusen um 10 %. Während das Behandeln der mit Prionen infizierten Mäuse mit „salubrinal“, einem „unfolded protein response“ fördernden Medikament, die Krankheit beschleunigte und ein paar Tage früher zum Tod führte.

Die Interpretation dieser Ergebnisse war, dass - entgegen den Erwartungen - die „unfolded protein response“ bei der Prion-Krankheit schlecht ist. Sie beschleunigt den Tod der Gehirnzellen durch die Reduzierung der Protein-Produktion, während es gleichzeitig scheitert, die Produktion des Proteins an der Wurzel des Problems zu stoppen: dem PrP. Es ist so als ob das Haus mit umgefallenen Dominosteinen voll ist, so dass man alle Lebensmittel und Möbel herauswirft, während man immer mehr Dominosteine kauft.

Im selben Jahr veröffentlichte der britische Pharmakonzern GlaxoSmithKline seine Entdeckung eines Medikamentes namens GSK2606414, das das Gehirn erreichen und PERK spezifisch hemmen kann. Damit eröffnete sich die Möglichkeit, das gleiche zelluläre Signal mit einem wirksamen Medikament anzugreifen, das oral gegeben werden und alle Bereiche des Gehirns erreichen könnte. Gute Nachrichten, nicht wahr?

” Während diese Ergebnisse interessant sind, glauben wir nicht, dass sie den Hype verdienen, den sie erhalten.

“

Die neuen Erkenntnisse

In der neuen Studie, die so viel Aufmerksamkeit erhalten hat, verwendeten Mallucci und Kollegen das neue Medikament, um die „unfolded protein response“ zu hemmen und die klinischen Anzeichen der Krankheit bei mit Prionen infizierten Mäusen zu verzögern. Etwa so wie die „präsymptomatische“ Phase der Huntington-Krankheit hat die Prion-Krankheit eine lange stille Inkubationszeit, in denen die Prionen aufgebaut werden, es aber keine Symptome gibt. Die Mäuse verhalten sich in diesem Stadium normal und in deren Gehirnen sieht alles in Ordnung aus.

Die Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Mallucci sind Pioniere auf der Suche nach den frühesten Anzeichen der Prion-Krankheit bei mit Prionen infizierten Mäusen. Sie haben herausgefunden, dass die frühesten Anzeichen der Prion-Krankheit etwa 56 Tage nachdem die Mäuse mit Prionen infiziert wurden auftreten - die Mäuse erliegen der Krankheit schließlich nach etwa 84 Tagen.

In dieser neuen Studie behandelte Mallucci die Mäuse mit dem neuen Medikament von GSK, um zu sehen welche Wirkung dies auf den Fortschritt der Prion-Krankheit hat. Einige der Mäuse, die sie behandelten, waren frei von Symptomen, während einige Mäuse bereits zu Beginn der Studie frühe Symptome der Prion-Krankheit hatten.

Während alle unbehandelten Mäuse nach 84 Tagen krank wurden, wurde keine der mit dem Medikament behandelten Mäuse krank. Verhaltens-Tests und die Untersuchung der Gehirne der behandelten Mäuse dieser Phase zeigten bei einigen Mäusen erste Anzeichen der Prion-Krankheit, aber keine von ihnen hatte schwere Symptome. Allerdings wurden die Mäuse nicht lange beobachtet, um zu sehen, wie lange sie überleben würden oder wie lange sie krankheitsfrei bleiben würden.

Probleme außerhalb des Gehirns

Wichtig ist, dass dieses GSK-Medikament nicht nur Auswirkungen auf das PERK-Signal im Gehirn hat, sondern im ganzen Körper wirkt. Die Medikamenten-Behandlung schien besonders auf die Bauchspeicheldrüse zu wirken, ein Organ das kritisch ist für die normale Verarbeitung von Zucker im Körper. In der Tat schien es prädiabetische Veränderungen bei den behandelten Mäusen zu verursachen, die erhöhten Blutzucker und Gewichtsverluste von etwa 20 % hatten. Nach den Tierschutzregeln von Mallucci's Institution bedeutete die Gewichtsabnahme, dass die Mäuse nicht länger untersucht werden konnten, und so wurden sie nicht weiter überwacht, um zu sehen, wann die Krankheit einsetzen würde.

Deshalb befinden wir uns in der Lage zu raten, wie wirksam diese Behandlung war. Da alle unbehandelten Mäuse nach 84 Tagen deutlich die Prion-Krankheit hatten, aber keine der behandelten Mäuse sie hatte, muss also die Behandlung die Krankheit sicherlich verzögert haben. Diese Verzögerung war vermutlich mindestens 10 Tage oder etwa 12 %. Natürlich könnte es noch mehr gewesen sein - aber wir können das aus dieser Studie heraus nicht feststellen.

Im Allgemeinen ist es immer schwer zu sagen, wie sich Prozentsätze wie diese auf den menschlichen Krankheitsverlauf projizieren werden. Es ist in diesem Fall besonders schwer, weil der PERK-Hemm-Ansatz nicht auf die zugrundeliegende Ursache der Krankheit - die Ansammlung der Prionen - gerichtet war, sondern eher versucht, den Neuronen zu erlauben, vor dem Absterben eine größere Ansammlung von Prionen zu tolerieren.

Der Teufel steckt im Detail

Trotz der Unbekannten ist diese Studie spannend, weil sie einen Beweis des Prinzips bietet, dass auf den PERK-Weg zu zielen für die Prion-Krankheit therapeutisch wertvoll sein kann. Aber es ist unwahrscheinlich, dass die „unfolded protein response“ das einzige ist, was für die Prionen giftig ist - es gibt mehrere andere Arten von Fehlfunktionen, die die Neuronen töten könnten, wenn die „unfolded protein response“ sie nicht zuerst holt.

Aus diesem Grund finden wir diese Erkenntnisse spannend, glauben aber nicht, dass sie den Hype verdienen, den sie erhalten. Wir glauben, dass es ein paar Gründe für eine gemäßigttere Ansicht gibt als die von der meisten Presse gemachten. Erstens: es gibt keinen Beweis, dass dieses Präparat die Neurodegeneration „verhindert“. In einer Erklärung gegenüber der BBC wird Prof. Mallucci zitiert mit: „Wirklich aufregend ist, dass ein Präparat die Neurodegeneration vollständig verhindert hat und das ist das erste“.

Aus einer anderen Perspektive betrachtet man, dass die Behandlung mit verschiedenen anderen Medikamenten Verzögerungen beim Einsetzen der Krankheit mindestens in gleicher Größenordnung wie diese Studie gebracht hat. In jeder dieser früheren Studien wäre es



Gemeinsame Probleme der Gehirnerkrankungen können uns dabei helfen zu verstehen, wie die Dinge schief laufen. Aber es ist sehr unwahrscheinlich, dass ein einziges Medikament einen großen Einfluss auf mehrere schwere Krankheiten haben wird.

wahrscheinlich aufgetreten, dass diese Behandlungen die Neurodegeneration auch "vollständig verhindert" hätte, wenn die Mäuse nur wenige Wochen nach dem Zeitpunkt des Ausbruchs der Krankheit in den Kontroll-Mäusen untersucht wurden und dann nicht weiter überwacht worden wären. Allerdings dadurch, die Mäuse länger zu beobachten, konnten jene Autoren beobachten, dass die Behandlungen nur die Neurodegeneration verzögerte.

Zweitens: die negativen Auswirkungen könnten unvermeidbar sein. Als Kommentar zu den Nebenwirkungen, die zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie geführt haben, schreibt die BBC: "Die Nebenwirkungen sind ein Problem. Das Präparat wirkte auch auf die Bauchspeicheldrüse, d.h. die Mäuse entwickelten eine milde Form von Diabetes und verloren Gewicht".

In der Tat ist dies wahrscheinlich kein Nebeneffekt. Es ist eher ein **Haupteffekt**. In der Veröffentlichung zitieren die Autoren Beweise, die nahelegen, dass die beobachteten Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse aufgrund der beabsichtigten Wirkung des Medikamentes – der PERK-Hemmung - sein könnten anstatt aufgrund einer Wechselwirkung „am Ziel vorbei“. Wenn ja, dann wird die Vermeidung dieses nachteiligen Effektes in der Tat eine Herausforderung, wenn man versucht, ein Medikament für den menschlichen Gebrauch zu entwickeln.

Bei der Adressierung dieser Frage antwortet die BBC, dass "Jedes Medikament für den Menschen nur auf das Gehirn wirken müsste." Derek Lowe, ein bekannter Medikamentenentwicklungs-Chemiker, der derzeit bei Vertex Pharmaceuticals arbeitet, bemerkte in seinem Blog, dass "Wenn man bloß den Hemmer aus der Bauchspeicheldrüse raushalten könnte, dann wäre man im Geschäft. Viel Glück damit. Ich kann mir nicht vorstellen, wie Sie das machen werden." Das können wir auch nicht!

Drittens: die Bedeutung für die Huntington- und Alzheimer-Krankheit muss noch gezeigt werden. Bekannte Nachrichtenagenturen wie Time, CBS, BBC und The Independent legen alle ihre Artikel meist um die Alzheimer-Krankheit an. Kein Zweifel dass es Verbindungen zwischen der Prion-Krankheit und anderen Erkrankungen wie der Huntington-Krankheit und Alzheimer gibt. **Aber es gibt nicht viele Beweise, um zu sagen, dass der spezifische Weg, auf den in dieser Studie gezielt wurde, bei diesen Krankheiten gemeinsam ist.** Man würde keine Lebensmittelvergiftung und Grippe in gleicher Weise behandeln, nur weil sie beide Erbrechen beinhalten. Jede Erkrankung hat ihre eigene Ursache und braucht wahrscheinlich seine eigene Behandlung.

Zum Mitnehmen für die Huntington-Familien

Dies ist eine gut durchgeführte, gut konzipierte Studie, die die Zusammenhänge zwischen der Prion-Krankheit und der „unfolded protein response“ in den Zellen untersucht. Aufregender Weise zeigt sie, dass wenn man die Wissenschaft ausreichend versteht, man sich Medikamente ausdenken kann, die den Tod von Gehirnzellen in bis dahin nicht behandelbaren Erkrankungen des Gehirns verzögern könnte.

Aber es ist weit davon entfernt etwas Bestimmtes zu sagen, wie Medikamente für die Huntington-Krankheit entwickelt werden.

Diese Geschichte erschien ursprünglich als Blog-Post auf dem CureFFI Blog unter cureffi.org und wurde im Einklang mit dem HDBuzz Stil bearbeitet.

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

Glossar

Parkinson-Krankheit Eine neurodegenerative Krankheit, die wie die Huntington-Krankheit motorische Koordinationsprobleme beinhaltet

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

Prion Spezielles Protein, das schädlich werden kann und eine Erkrankung namens Prion-Krankheit verursacht. Wie umfallende Dominosteine können Prion-Proteine andere Proteine "infizieren", was diese schädlich macht.

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

© 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 18. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/145>