

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

Neue Studie wirft Licht auf die regionale Degeneration bei der Huntington-Krankheit



Warum sterben bei HK bestimmte Hirnzellen? Neue Forschung legt nahe evtl. aufgrund der Leistung des Zell-Recyclings

Von Dr Kurt Jensen am 16. Dezember 2013

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 12. November 2013

Bestimmte Gehirnregionen degenerieren bei der Huntington-Krankheit schneller als andere. Steven Finkbeiner's Team kommt zu dem Schluss, diese Abweichungen beruhen auf den unterschiedlichen Fähigkeiten der Gehirnzellen in diesen Regionen, das mutierte Huntington-Protein schnell zu identifizieren und zu entsorgen. Insbesondere sind die Neuronen aus den gefährdeten Gehirnregionen beim Aufräumen des Proteins am langsamsten.

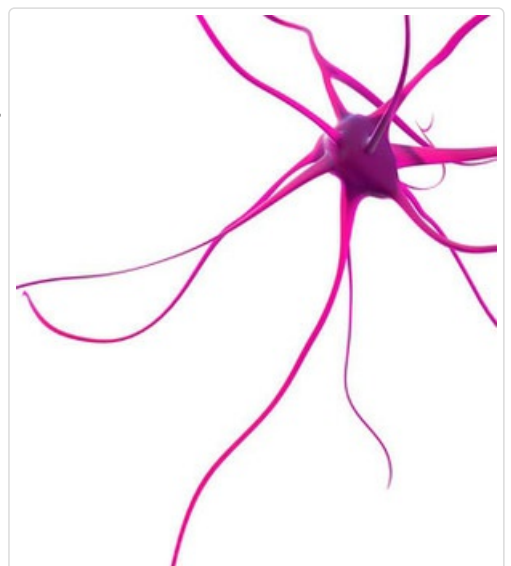
Wissen wann man sie faltet

Proteine sind große biologische Moleküle, die verschiedene wichtige Aufgaben für die Zelle durchführen. Sobald ein Protein durch das Aneinanderreihen von Aminosäuren in einer bestimmten Reihenfolge hergestellt wurde, faltet sich das Protein wie eine Brezel in eine einzigartige dreidimensionale Form. Nur dann wenn das Protein korrekt gefaltet ist, kann es seine normalen Aufgaben erledigen.

Leider werden einige Proteine währenddessen verändert, so dass sie sich nicht mehr richtig falten. Bei der Huntington-Krankheit führt eine genetische Mutation dazu, dass eine der Aminosäuren in der Kette des Huntingtin-Proteins (Htt) immer und immer wieder wiederholt wird, wie ein springende Schallplatte (oder ein Stottern, wenn es Schallplatten vor Ihrer Zeit gab).

Diese Verlängerung führt dazu, dass sich das Htt falsch faltet, für die Zelle giftig wird und zu großen Klumpen zusammenklebt, die die Wissenschaftler Aggregate nennen. Eine entsprechende bildhafte Darstellung wären Haarballen, die einen Abfluss verstopfen: lose, einzelne Haare sind kein Problem, aber die großen Klumpen verstopfen alles.

Bei Patienten mit der Huntington-Krankheit hat scheinbar jede Zelle des Körpers das mutierte Huntington-Protein, aber es sind die Gehirnzellen, die während der Krankheit



Neuronen sind spezielle Gehirnzellen, die bei den neurodegenerativen Erkrankungen absterben. Finkbeiner's Forschung zeigt Unterschiede in der

vorrangig absterben. Deshalb ist die Huntington-Krankheit eine "neurodegenerative" Erkrankung. In der Tat sterben nicht nur Gehirnzellen ab, sondern bestimmte Populationen von Neuronen im Gehirn sterben am frühesten und scheinen so am anfälligsten zu sein.

Recyclingeffizienz zwischen Neuronen verschiedener Regionen des Gehirns.

Insbesondere der Bereich des Gehirns, der den frühesten und schwersten Zelltod aufweist, wird das Striatum genannt. Das Striatum befindet sich tief in der Mitte des Gehirns. Seine Aufgabe ist es, die willkürlichen Bewegungen, die Gedanken und die sozialen Interaktionen zu koordinieren und sicherzustellen, dass die Dinge nicht außer Kontrolle geraten.

Alles vom Stoppen eines Gespräches bis zum Stoppen einer Bewegung wird durch das Striatum abgedeckt. Was extrem wichtig, aber noch unverstanden ist, ist warum das Gebiet so anfällig für die Degeneration bei der Huntington-Krankheit ist, während andere Regionen das mutierte Htt viel länger zu bewältigen scheinen bevor sie absterben.

Die Unterlagen, den Müll und das mutierte Huntingtin entfernen

Zwei mögliche Erklärungen für diese Unterschiede wurden von einem Forscherteam unter der Leitung von Dr. Steven Finkbeiner an der University of California in San Francisco erforscht. Eine Möglichkeit ist, dass es die Variabilität zwischen den Gehirnzelltypen in dem Anteil sein könnte, wie das mutierte Htt die toxischen Strukturen bildet.

Grundsätzlich ungefähr so wie schnell die Haare für jeden Zelltyp zu Haarballen werden?

Eine weitere mögliche Erklärung für den selektiven Verlust von Zellen ist, dass verschiedene Regionen des Gehirns das mutierte Htt anders aufräumen und entsorgen könnten. Sind einige Zellen also nur Ordnungsfanatiker?

Die Autoren entwickelten eine Technik, die sie dieses Falt- und Aufräum-Verhalten in individuellen, lebenden, kultivierten Gehirnzellen messen ließ. Sie füllten die Zellen mit einem leuchtenden Protein namens "Dendra2". Dieses Protein ist ordentlich, denn es leuchtet zunächst mit einer grünen Farbe (wie ein Glühstab), wechselt aber zu rotem Licht, wenn es mit einer bestimmten Farbe des Lichtes angeleuchtet wird.

Somit ermöglicht es dieses Werkzeug, dass man einige Neuronen voll mit grünem Dendra2 züchtet, sie dann mit einem Licht umschaltet und das Dendra2 rot wird. Durch das Beobachten, wie lange es dauert, bis die Zelle wieder grünes Dendra2 auffüllt und das rote Dendra2 los wird, erfährt man, wie schnell diese Zelle darin ist, neue (grüne) Proteine herzustellen und alte (rote) abzubauen.

„Neuronen, die mit zusätzlichem Nrf2 überlastet wurden, löschten das mutierte Htt schneller als normale und waren unwahrscheinlicher um abzusterben. Dies legt nahe, dass das Ankurbeln des eigenen Recyclingweges der Zelle ein mögliches therapeutisches Ziel bei der Huntington-Krankheit sein könnte.“

Natürlich kümmert man sich in der Tat nicht um Dendra2. Was man wirklich gerne wissen würde, ist es wie die Gehirnzellen das normale Huntington-Protein verarbeiten, und ob dies durch die Mutation verändert wird, die die Huntington-Krankheit verursacht. Um zu dieser Frage zu gelangen nutzten die Wissenschaftler Labortricks, um ein normales oder ein mutiertes Huntington-Protein mit dem Dendra2-Protein zu verschmelzen. Jetzt konnten sie den gleichen Lichttrick anwenden, um dem Huntington-Protein zu folgen.



Das Striatum (hier in Rot dargestellt) ist die Gehirnregion, die bei den Huntington-Mutationsträgern am schnellsten degeneriert. Der Kortex, die Quelle der anderen durch Finkbeiner's Gruppe untersuchten Zellarten, ist der faltige, äußere Teil des Gehirns. Quelle: Life Science Databases

Der Müllmann kann es

Mit diesem System stellten sie fest, dass das mutierte Huntington-Protein von den Neuronen im Striatum viel schneller als normales Htt aufgeräumt wurde. Dies ist überraschend - viele Wissenschaftler hätten vorausgesagt, dass die mutierte Form des Proteins länger dableiben würde, und dass das Verweilen bewirkt, dass es zu Aggregaten akkumuliert. Es legt nahe, dass Neuronen das mutierte Protein erkennen können und es zur Bereinigung auf es abzielen.

In der Tat ermöglichte das automatisierte Mikroskop, das Finkbeiner's Team entwickelt hat, dass sie sehen konnten, dass je schneller eine einzelne Zelle vom mutierten Htt befreit wurde, desto länger lebte die Zelle. Das hat einen Sinn - die Reinigung vom giftigen Müll schützt die Gehirnzellen.

Wenn also das Erkennungs- und das Abschirmungssystem des mutierten Proteins der Zelle funktioniert, wo ist dann das Problem? Es stellt sich heraus, dass einige Neuronen besser sind beim Aufräumen als andere, nämlich die der Gehirnrinde. Die Gehirnrinde ist der faltige äußere Bereich des Gehirns. Generell erliegen die Zellen der Gehirnrinde der Huntington-Krankheit später als die Zellen im Striatum. In der Hoffnung zu verstehen warum, verglichen die Autoren die Bereinigung des mutierten Huntington-Proteins im Striatum mit der Bereinigung in der Gehirnrinde.

Tatsächlich waren die Neuronen im Kortex in der Lage, das mutierte Htt schneller loszuwerden. Die Neuronen der Großhirnrinde lebten auch länger als die Neuronen des Striatums. Die Autoren folgerten, dass dies aufgrund der Recycling-Weise dieser Regionen, die sich in den Fähigkeiten unterscheiden, das mutierte Huntington-Protein aufzuräumen.

Wenn Proteine alt oder abgenutzt werden, hat die Zelle ein System für deren Entsorgung oder Wiederverwertung. Die Forscher untersuchten, ob ihre Beobachtungen durch

” Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die Neuronen aus verschiedenen Gehirnregionen sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber dem mutierten Htt unterscheiden. Es könnte eine Erklärung

Effekte dieses Abbausystems erklärt werden könnten. Insbesondere haben sie sich auf Nrf2 konzentriert, ein Protein, das den Recycling-Prozess einschaltet.

Wissenschaftler können untersuchen, wie verschiedene zelluläre Prozesse zu Dingen wie dem Zelltod und dem Recycling beitragen - durch das Ankurbeln oder

Zurückdrehen der Menge eines bestimmten Prozesses. In diesem Fall, weil sie glaubten, dass die Recycling-Programme, die vom Nrf2-Protein aktiviert werden, wichtig sind, gaben sie den Zellen mehr Nrf2 oder sie nahmen es weg. Dies hilft ihnen festzustellen, ob ein bestimmter Prozess wichtig ist.

Das ist genau das, was sie machten, um Nrf2 und das Recycling des mutierten Huntington-Proteins zu studieren. Neuronen, die mit zusätzlichem Nrf2 überlastet wurden, löschten das mutierte Htt schneller als normale und waren unwahrscheinlicher um abzusterben. Dies legt nahe, dass das Ankurbeln des eigenen Recyclingweges der Zelle ein mögliches therapeutisches Ziel bei der Huntington-Krankheit sein könnte.

Im Einklang mit dieser Idee, als die Wissenschaftler künstlich den primären Müll oder die Recyclingwege der Zelle mit Medikamenten reduzierten, waren die Zellen weniger in der Lage das mutierte Huntington-Protein aufzuräumen. So scheint dieser bestimmte Recyclingweg die Voraussetzung dafür zu sein, dass die Neuronen mit diesem giftigen Protein umgehen.

Was bedeutet das für die Huntington-Krankheit?

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die Neuronen aus verschiedenen Gehirnregionen sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber dem mutierten Htt unterscheiden. Es könnte eine Erklärung dafür sein, warum die Huntington-Krankheit in einer Gehirnregion gegenüber einer anderen startet. Die Wende ist, diese Empfindlichkeit basiert scheinbar auf der unterschiedlichen Fähigkeiten dieser Neuronen beim Umgang und der Entsorgung des mutierten Proteins, statt irgendeiner intrinsischen Toxizität des Proteins selbst.

Dies ist in der Tat sehr wichtig, weil die Kapazität der Neuronen, das mutierte Htt handzuhaben einen interessanten Weg der potenziellen Therapeutika bietet. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie würden wir vermuten, dass Behandlungen, die die Fähigkeit der Neuronen das mutierte Htt aufzuräumen zu fördern den Nervenzellen helfen würde, um länger zu leben.

Allerdings müssen diese interessanten Möglichkeiten im Zusammenhang betrachtet werden. Zunächst war diese ganze Studie mit Neuronen durchgeführt, die in einer Petrischale gezüchtet waren. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Phänomen auch bei der menschlichen Krankheit gesehen wird, was am wichtigsten zu beachten ist.

dafür sein, warum die Huntington-Krankheit in einer Gehirnregion gegenüber einer anderen startet.



Der Haupt- und der Senior-Autor der Studie - Andrey Tsvetkov, PhD (L) und Steve Finkbeiner, MD, PhD, beide vom Gladstone Institutes and UCSF.
Quelle: Chris Goodfellow

Zweitens sind diese Ergebnisse vorläufig, da es die oben beschriebenen Therapiemöglichkeiten noch nicht gibt. Es wird Zeit brauchen, um etwas zu entwerfen und in anderen Huntington-Modellen zu testen, bevor es bei den Menschen untersucht werden könnte. Beispielsweise weiß niemand, welche schädlichen Nebenwirkungen auftreten können, wenn der Nrf2-Signalweg künstlich für eine lange Zeit gewählt wird.

Die Quintessenz ist, dass diese Beobachtungen sehr interessante Grundlagen der Huntington-Wissenschaft sind. Und während es immer noch keine zugelassenen Medikamente gibt, die das zugrundeliegende Problem bei der Huntington-Krankheit angreifen, helfen Studien wie diese zu einem besseren Verständnis dieser schrecklicher Erkrankung, um den Weg für die Entwicklung neuer Medikamente klar zu machen.

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

Glossar

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

© 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 19. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/148>