

# DNA-Abschaltungs-Proteine bei der Huntington-Krankheit: Da steckt mehr dahinter

Blocken von HDAC4 verbessert die mit der HK verbundenen Probleme bei Zellen und Mäusen - aber auf überraschende Weise

Von <u>Melissa Christianson</u> 7. Januar 2014 Bearbeitet von <u>Professor Ed Wild</u> Übersetzt von <u>Michaela Winkelmann</u>

Ursprünglich veröffentlicht am 16. Dezember 2013

ie DNA ist die längste Bedienungsanleitung der Erde. Weil sie so lang ist, verwenden Zellen spezielle Helfer-Proteine, sogenannte HDACs, um die Abschnitte des Handbuchs abzuschalten, die sie nicht sehr oft verwenden. Jetzt haben Wissenschaftler aufgezeigt, dass Eingriffe in einem bestimmten HDAC die Huntington-Probleme bei Zellen und Mäusen verbessern - dies aber auf unerwartete Art und Weise.

#### **Eine klebrige Situation**

Jeder Fall der Huntington-Krankheit wird durch eine Mutation im Huntington-Gen verursacht. Bei der Huntington-Krankheit wird ein winziger Teil dieses Gens eine ganze Reihe von Malen wiederholt. Da die Gene den Zellen im Körper sagen, wie die Proteine zu bauen sind, macht diese genetische Veränderung, dass ein Protein namens **Huntingtin** falsch gebaut wird. Um genau zu sein bekommt das Huntingtin-Protein bei der Huntington-Krankheit zusätzliche Teile eines Bausteins namens **Glutamin**.



Bei der Huntington-Krankheit bildet das Huntingtin-Protein Klumpen, die die Maschinerie

Das klingt nicht so schlecht, bis man herausfindet, dass Glutamin klebrig ist. Wirklich klebrig. Wir reden über Kaugummi-im-Haar, das nicht-ohne-Schere-herausgeht klebrig. Proteine mit viel Glutamin kleben an allem (inklusive sich selbst), machen große Klumpen in den Zellen.

Bei der Huntington-Krankheit werden die Klumpen aus Huntingtin gemacht sowie aus allem anderen, was mit ihnen verschlungen wird. Diese Klumpen verstopfen gesunde Gehirnzellen, so dass sie krank werden und absterben. Wissenschaftler denken, dass diese Klumpen sogar mit dem Beginn der klinischen Symptome bei der Huntington-Krankheit in Beziehung stehen könnten.

#### Houston wir haben ein (DNA-) Problem

Es gibt viele Möglichkeiten, in denen das Huntingtin-Protein die Gehirnzellen bei der Huntington-Krankheit krank machen kann. Eine ist durch das Eingreifen in die DNA.

Sie wissen wahrscheinlich, dass Zellen die DNA wie eine Bauanleitung verwenden. Genau wie Sie vielleicht eine Bedienungsanleitung lesen könnten, um zu lernen, wie man ein neues Auto baut und die Teile montiert, lesen die Zellen die Seiten des DNA-Codes, um zu lernen, wie die Proteine, die sie benötigen, zu bauen und montieren sind, um richtig zu funktionieren.

Aber die DNA ist die längste Bedienungsanleitung der Erde. Die Zellen müssen die Teile der DNA abschalten, die sie nicht brauchen, so dass sie schnell die DNA-Anweisungen finden, die für sie wichtig sind. Sie würden kein tausend Seiten Handbuch wie man ein Auto baut ganz lesen wollen, wenn alles, was Sie zu wissen müssen ist, wie man den Tank öffnet!

"Was wirklich überraschend war, war jedoch, dass alle diese Vorteile passierten ohne die Korrektur des DNA-Abschaltungs-Problems "

Bei der Huntington-Krankheit jedoch ist dieser DNA-Abschaltungsprozess ganz durcheinander. Die falschen Teile der DNA werden zur falschen Zeit blockiert, so dass sie es den Zellen wirklich schwer machen, die benötigten Informationen zu lesen.

Dieses Problem ist so, wie das, was passieren würde, wenn eine gemeine Person die Seiten der Autoanleitung zusammengeheftet hätte, während Sie sie benutzen. Auch wenn die Anweisungen noch alle da sein würden, wären Sie nicht in der Lage, ein wirklich wichtiges Stück (wie man die Räder anbringt) zu lesen, wenn der betreffende Abschnitt zugeheftet wurde, wenn Sie ihn benötigten.

## **Bei der Huntington-Krankheit auf HDACs zielen?**

Weil Wissenschaftler denken, dass diese DNA-Abschaltung bei der Huntington-Krankheit Probleme verursacht, haben sie versucht, auf die zellulären Helfer zu zielen, die tatsächlich die Arbeit der DNA-Abschaltung bei der Krankheit machen. Diese Helfer werden **HDACs** (ausgesprochen: "Äitsch Däcks") genannt und treten in vielen verschiedenen Varianten auf.

Die Wissenschaftler zeigten vor einer Weile, dass ein Krebs-Medikament, das die HDACs alle auf einmal blockiert, die Huntington-Probleme bei Labortieren verbesserte. Allerdings hat dieses Medikament schlechte Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust, die es wahrscheinlich unbrauchbar machen würde für die Menschen mit der Huntington-Krankheit.

Aber noch ist nicht alles verloren! Wissenschaftler glauben, dass die Blockierung verschiedener HDAC-Sorten, eine zu einem Zeitpunkt, vielleicht die guten von den schlechten Wirkungen trennen würde. Sie hoffen, dass die guten Wirkungen - aber nicht die schlechten - nur aus dem Blocken einer speziellen Vielzahl von HDAC kommt.



Von den vielen DNA-Abschaltungs-Proteinen stellt sich HDAC4 als das heraus, das am engsten mit der Huntington-Krankheit verbunden ist.

Der beste Kandidat für diese spezielle Sorte ist **HDAC4**. Wie das Huntington-Protein hat HDAC4 viele dieser klebrigen Glutamine über die wir vorhin gesprochen haben. Es bleibt an den gleichen klebrigen Klumpen wie das Huntington-Protein kleben. Dadurch ist es zum richtigen Zeitpunkt an der richtigen Stelle, um schlechte Dinge bei der Huntington-Krankheit zu machen.

Daher wollten die Wissenschaftler testen, ob speziell HDAC4 zu stören, aber nicht die anderen HDAC-Sorten, die Huntington-Probleme bei Zellen und Mäusen verbessern könnte.

#### Eine wissenschaftliche Überraschung

Um diese Idee zu testen, machten die Wissenschaftler Zellen und Mäuse, die ein sehr klebriges Huntingtin-Protein produzierten - genau wie das in der menschlichen Huntington-Krankheit. Dann nutzen sie einige ausgefallene Genetik, um HDAC4 in diesen Zellen und Mäusen zu beseitigen.

Aufregender Weise machte das Loswerden von HDAC4 die Zellen und Mäuse gesünder! Insbesondere stellten die Wissenschaftler verbesserte Bewegungen und längertes Überleben bei den Mäusen fest - beides wären wichtigste Ziele für jede Huntington-

Behandlung am Menschen.

Was wirklich überraschend war, war jedoch, dass alle diese Vorteile **passierten ohne die Korrektur des DNA-Abschaltungs-Problems** worüber wir vorher so lange geredet haben!

### "HDAC4 in den Experimenten der Wissenschaftler loszuwerden, verzögerte diese Klumpen zu bilden. "

Verwirrt? Das waren die Wissenschaftler auch! Es gab mehr zur HDAC4-Geschichteals ursprünglich dahinter steckte. Sie studierten es, weil es mit DNA arbeitet, aber es stellte sich heraus, dass es wichtig ist, weil es etwas anderes macht, das sie nicht erwartet hatten.

Die Wissenschaftler denken, dass dieses unerwartete "andere" jene klebrigen Klumpen beinhaltet, über die wir vorhin gesprochen haben, diejenigen, die die Gehirnzellen verklumpen. HDAC4 in den Experimenten der Wissenschaftler loszuwerden, verzögerte diese Klumpen zu bilden. Bedenkt man, wie schlecht die klebrigen Klumpen für die Gehirnzellen sind, ist es wirklich spannend, dass die Wissenschaftler einen Weg gefunden haben, um die Klumpen direkt anzugreifen.

#### Was bedeutet das also für die Huntington-Krankheit?

Diese Ergebnisse sind wichtig für die Huntington-Gemeinschaft, weil sie HDAC4 in ein neues Licht stellen. Anstatt auf HDAC4 zu zielen, weil es die DNA betrifft, wissen die Wissenschaftler jetzt, dass auf HDAC4 zu zielen ist, weil es die klebrigen Klumpen trifft, die die Gehirnzellen krank machen. Daher könnte uns HDAC4 einen Weg bieten, um zu den sehr klebrigen Klumpen zu kommen, von denen man denkt, dass sie große Probleme für die Menschen mit der Huntington-Krankheit verursachen.

Wissenschaftler können dieses neue Wissen verwenden, um HDAC4 besser als potenzielles Medikamentenziel für zukünftige Huntington-Therapien zu entwickeln. Natürlich ist noch immer eine Menge Arbeit zu erledigen, bevor die Wissenschaftler verstehen, wie sie ihre neuen Entdeckungen für den Einsatz im Bereich der Behandlungen nutzen.

Dennoch ist es wichtig zu bedenken, dass der wissenschaftliche Fortschritt in der Regel in kleinen Schritten wie diesen kommt, anstatt riesigen Sprüngen.

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

#### **GLOSSAR**

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

Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

**HDAC** Histon-Deacetylasen (HDAC) sind Enzyme, die Acetyl-Gruppen von Histonen entfernen, was verursacht, dass sie die DNA freigeben, an der sie hängen **ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. 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 6. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/152