

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

## Huntington-Mäuse liefern einen hilfreichen Fehler



Helfen gescheiterte Medikamenten-Studien? HK-Maus-Studie liefert Beweise eines Ansatz, der bei der HK nicht hilft.

Von Dr Jeff Carroll am 14. August 2014

Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 22. Juli 2014

---

*Das Ziel von jedem in der Huntington-Gemeinschaft ist es, wirksame Therapien für die Krankheit zu finden. Eine aktuelle Veröffentlichung beschreibt eine Studie mit einem Huntington-Mausmodell, die umfassend zeigt, dass ein vorgeschlagener Therapieansatz nicht funktioniert. Warum sind wir über diese schlechten Nachrichten aufgeregt?*

### Maus-Studien bei der Huntington-Krankheit

Es wäre toll, wenn wir all unsere Grundlagenforschung bei menschlichen Huntington-Patienten machen könnten. Menschen sind, soweit wir wissen, die einzige Art von Tier, die die Huntington-Krankheit bekommt. Aber es gibt eine Menge von Experimenten, die unmöglich oder unethisch wären, um sie bei Menschen durchzuführen. Um experimentelle Medikamente zu testen zum Beispiel, ist es am besten, die Dinge bei Tieren zu versuchen, bevor man das Medikament den Menschen gibt.

Die Schwierigkeit liegt darin, dass es keine Tiere gibt, die auf natürliche Weise die Huntington-Krankheit haben, deshalb müssen wir genetische Labortricks anwenden, um Tieren ein mutiertes Huntington-Gen zu geben. Dies erfolgt in einer Reihe unterschiedlicher Wege; selbst die Huntington-Forscher sind manchmal verwirrt bei der Reihe von verfügbaren Tiermodellen, jede mit ihren eigenen Stärken und Schwächen.

Trotz all dieser Unterschiede werden die Grundideen, wie man Huntington-Medikamente bei Tieren testet, ziemlich gut verstanden. Man nimmt die Huntington-Mäuse, gibt ihnen eine Art von experimenteller Behandlung, und dann gibt man die gleiche Behandlung den Nicht-Huntington-Mäusen, die man "Kontrolle" bezeichnet. Hoffentlich wird die Behandlung dazu beitragen, dass die Huntington-Mäuse eher so aussehen wie die Nicht-Huntington-Mäuse.

### Transglutaminase-2 bei der Huntington-Krankheit

Viele neue experimentelle Therapien für die Huntington-Krankheit starten mit einer Beobachtung von dem, was in den Zellen und Geweben von Huntington-Menschen und Mäusen falschläuft. Wenn Wissenschaftler einen biologischen Prozess identifizieren, der bei den Huntington-Proben erhöht ist, arbeiten sie daran, ihn mit Medikamenten oder anderen Labortechniken umzukehren. Wenn ein normaler Zellprozess bei den Huntington-Proben weniger geschieht, suchen Wissenschaftler nach Möglichkeiten, ihn zu steigern.

Wenn Sie die Welt der Huntington-Forschung seit einer Weile verfolgen, können Sie von einer kleinen Zell-Maschinerie namens "Transglutaminase-2" oder TG2 gehört haben. Im Gewebe von Huntington-Patienten und Mausmodellen ist die Aktivität von TG2 im Vergleich zu Nicht-Huntington-Proben erhöht. Basierend auf diesen Ergebnissen fragten sich die Wissenschaftler, was passieren würde, wenn man die Huntington-Mäuse von TG2 befreit.

Die Ergebnisse aus verschiedenen Laboren legten nahe, dass Huntington-Mäusen mit fehlendem TG2 (sogenannte "Knockout"-Mäuse) von einigen Symptomen geschützt wurden und länger lebten als normale Huntington-Mäuse. Dies war besonders spannend, weil TG2 auch das Ziel für ein experimentelles Medikament bei der Huntington-Krankheit namens "Cysteamin" war. Wenn Wissenschaftler Cysteamin auf Zellen setzen, blockierte es die Aktivität von TG2. Und wenn man es den Huntington-Tieren gibt, schien Cysteamin auch eine schützende Wirkung zu haben.

Diese Tatsachen zeigten ein recht klares Bild auf: TG2 genetisch oder mit einem Medikament loszuwerden, verbessert die Huntington-Mäuse. Diese konvergierenden Linien der Beweise legen nahe, dass TG2 ein gutes "Ziel" für die Huntington-Medikamentenentwicklung ist. Basierend auf Teilen dieser Ergebnisse führt eine Firma namens Raptor Pharmaceuticals derzeit eine Studie namens CYST-HD durch, um zu testen, ob die Cysteamin-Behandlung bei Huntington-Patienten vorteilhaft ist.

Nun sei darauf hingewiesen, dass neuere Beweise andere Möglichkeiten nahelegen, dass Cysteamin vorteilhaft für Zellen sein könnte, außer nur dem Sperren von TG2. Also, ob Cysteamin durch die Blockade von TG2 wirkt oder nicht, ist es auf jeden Fall wert, die CYST-HD-Studie zu beenden, deren erste Ergebnisse interessant waren.

## **Neue Erkenntnisse**

Eine neue Studie wurde gerade von Wissenschaftlern aus zwei Unternehmen veröffentlicht, PsychoGenics Inc. und die CHDI Foundation, die einen wichtigen Einfluss auf TG2 bei der Huntington-Krankheit haben. Basierend auf früheren Ergebnissen, die darauf hindeuten, dass TG2 loszuwerden schützend war für Huntington-Mäuse, begannen die Wissenschaftler bei PsychoGenics und CHDI die Entwicklung neuer Medikamente, die auf TG2 gerichtet sind.

Während sie dies taten, versuchten sie die frühen Maus-Studien zu replizieren, die von vielversprechenden Auswirkungen der TG2-Reduzierung berichteten. Die Replikation ist das Herz der Wissenschaft - wenn man sagt, dass die Schwerkraft einen Apfel auf die Erde fallen lässt, sollte es egal sein, wer den Apfel fallen lässt. Bei komplizierten Studien wie diesen Medikamentenstudien, ist die Replikation schwerer durchzuführen, sollte aber noch möglich sein, wenn der Effekt real ist.

Das große Team von Wissenschaftlern versuchte, die früheren Ergebnisse zu replizieren durch die Züchtung von Mäusen mit fehlendem TG2 mit zwei verschiedenen genetischen Modellen der Huntington-Krankheit. Die Studie wurde sehr sorgfältig überwacht, mit Verwendung einer sehr großen Anzahl von Mäusen. Die Mäuse wurden auf eine Vielzahl von

Verhaltensveränderungen untersucht, darunter wichtige Tests für die Denkfähigkeit. Nachdem die Mäuse getötet wurden, wurden ihre Gehirne genau untersucht, um zu sehen, ob TG2 loszuwerden von Vorteil war, da dies in früheren Studien beobachtet wurde.

In der Tat beobachteten die Teams, dass das Entfernen von TG2 bei den Huntington-Mäusen nicht von Vorteil war, in keiner aus einer Vielzahl von verschiedenen Möglichkeiten der Untersuchung der Mäuse. Ihre Bewegungsprobleme, Denkprobleme und Gewichtsverlust waren genauso schlecht ohne TG2 wie sie es mit ihm waren. Kurzum – das Entfernen von TG2 bei den Huntington-Mäusen machte sie überhaupt nicht besser.

## Was ist so gut an schlechten Nachrichten?

Oberflächlich betrachtet scheint die Tatsache, dass wir jetzt wissen, dass TG2 loszuwerden, den Huntington-Mäusen nicht wirklich hilft, eine schlechte Nachricht zu sein. Aber diese umfassende Analyse der Frage macht etwas wirklich wichtiges, denn sie beweist, dass dies eine Idee ist, der wir nicht länger nachzujagen brauchen. Weniger Zielen nachzujagen bedeutet, dass die Huntington-Wissenschaftler ihre Bemühungen und Ressourcen auf die Ideen konzentrieren, die wahrscheinlicher funktionieren können, und wir denken, dass dies ist in der Tat eine sehr gute Nachricht ist.

---

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

---

### Glossar

**Knockout** Eine Art genetische Technik an Tieren, die gezüchtet werden, damit ihnen ein ausgewähltes Gen fehlt

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 20. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/169>