

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

## Medikament verbessert die Huntington-Symptome bei Mäusen - und deren Nachkommen



Huntington-Medikament verändert die DNA-Faltung über Generationen

Von Melissa Christianson am 12. Februar 2015

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 9. Februar 2015

*Bei der Huntington-Krankheit ist eines der vielen Probleme, das aus der Krankheitsmutation entsteht, dass die DNA falsch gefaltet wird. Eine neue Studie an Mäusen enthüllt, dass ein Medikament, das die Art der DNA-Faltung verändert, vorteilhafte Effekte bei der Huntington-Krankheit haben kann – selbst für die unbehandelten Nachkommen der behandelten Individuen. Diese Entdeckung könnte beeinflussen, wie wir über die Medikamenten-Therapien der Huntington-Krankheit denken.*

### Die große Rivalität der Wissenschaft

Jeder liebt einen guten Wettbewerb - Microsoft gegen Apfel, Cola gegen Pepsi, Hector gegen Achilles - und Wissenschaftler sind da keine Ausnahme. Für die Wissenschaftler hat einer der größten Wettbewerbe damit zu tun, wie wir zu den Menschen werden, die wir sind. Werden wir vorbestimmt in die Welt hineingeboren, um das zu sein, was unsere Gene und DNA uns sagen, oder sind wir selbst - zusammen mit der Gesundheit, die wir genießen und den Krankheiten, die wir erleiden - durch die Umwelt bestimmt, die wir erleben? Mit anderen Worten, was ist wichtiger: Anlage oder Umwelt?

Wie häufig bei Konkurrenz, haben sowohl die DNA-Seite (Anlage) als auch die Umgebungs-Seite (Umwelt) beide eine starke Unterstützung im jeweiligen Lager. Allerdings wird es immer deutlicher, dass die Antwort weder schwarz noch weiß ist, sondern eine Zwischenstufe in grau. Neue Forschung zeigt, dass die Umwelt manchmal sogar die Natur beeinflussen kann, und an ihrer Wurzel ist die DNA.

### Wissen wann man faltet

Die DNA, der genetische Code des Körpers, ist die längste Gebrauchsanleitung auf der Erde. Wenn man die gesamte DNA aus nur einer Zelle des Körpers nimmt und gerade zieht, wäre sie etwa zwei Meter lang. Da etwa 10.000 durchschnittliche menschliche Zellen auf den Kopf einer Stecknadel passen, bedeutet dies, dass diese zwei Meter



Jede Zelle des Körpers hat eine enorme Menge an DNA zu beachten. Die Zellen falten und organisieren diese genetische Information in einer sehr

an DNA wirklich sehr klein gefaltet werden müssen, um sie klein genug zu machen, um in eine Zelle zu passen.

sorgfältigen Art und Weise, wie eine perfekt gefaltete Origami-Blume.

Die DNA-Faltung ist in doppelter Hinsicht wichtig, weil sie auch unterschiedlichen Zellen im Körper ermöglicht unterschiedliche genetische Anweisungen aus der gleichen DNA-Betriebsanleitung zu erhalten. Haben Sie sich jemals gefragt, wie eine Zelle in Ihrer Zehe weiß, wie man eine Zehen-Zelle und kein Augen-Zelle ist? Zum Teil kommt dies aus der DNA-Faltung und der resultierenden Abdeckung (oder Aufdeckung) spezifischer genetischer Nachrichten. Auch wenn jede einzelne Zelle die gleiche DNA hat, haben die unterschiedlichen Zellen mit unterschiedlichen Aufgaben ihre DNA unterschiedlich gefaltet.

Man kann sich DNA wie eine Art Quadrat aus Papier vorstellen, das man falten würde, um eine Origami-Blume herzustellen. Um eine Blume zu machen, muss das Papier in einer sehr exakten Weise gefaltet werden, so dass einige Teile im Inneren der Blume versteckt sind und andere Teile sichtbar sind, wenn die Blume hergestellt wurde. Wenn man vor dem Falten Anweisungen auf das Papier geschrieben hätte, wäre nur einiges der ursprünglichen Schrift sichtbar, wenn man die Blume fertig gefaltet hat. Die anderen wären in der Innenseite der Blume versteckt.

Nur auf diese Weise sind nur einige Teile der Gene (Befehle) in der DNA zu einem bestimmten Zeitpunkt für eine Zelle im Körper sichtbar.

## Auf die Plätze

Wie Sie erraten können, ist diese DNA-Faltung ein gut eingeschliffener Prozess. Die DNA hat besondere chemische Markierungen auf sich, die das Äquivalent von „hier falten“ oder „hier entfalten“ bedeuten. Folgt man diesen unterschiedlichen Faltanleitungen lässt es verschiedene Seiten der genetischen Bauanleitung frei zum Ablesen.

Diese Markierungen und die resultierende Faltung / Entfaltung der DNA und die Genexpression werden als „epigenetisch“ bezeichnet. Genau wie Ihre DNA (die Sie im Moment der Empfängnis von Ihrer Mutter und Ihrem Vater erhalten haben), können die epigenetischen Markierungen von den Eltern auf das Kind übergeben werden. Im Gegensatz zu Ihrer DNA, können sich die epigenetischen Markierungen auch bewegen oder verändern. Dinge wie Stress, Ernährung und Giftstoffe beeinträchtigen die Markierungen, und diese gleichen Dinge können die DNA-Faltung beeinflussen und letztlich die genetischen Anweisungen, die von Ihrem DNA-Anleitungshandbuch gelesen werden.

## Verändertes DNA-Origami bei der Huntington-Krankheit?

Was hat also all diese DNA-Origami-Geschichte mit Natur versus Anlage und der Huntington-Krankheit zu tun? Bei der Huntington-Krankheit wissen wir, dass ein winziger Teil der DNA-Anleitung zu oft wiederholt wird. Diese Veränderung fällt in den „Natur“-Bereich; das Korrigieren auf der DNA-Ebene wäre wirklich schwer, denn das würde die Veränderung der DNA-Herstellung von jeder der Billionen von Zellen im menschlichen Körper erfordern.

Allerdings denken die Wissenschaftler, dass die Huntington-Mutation auch den DNA-Faltungsprozess durcheinander bringt. Schon eine kleine Veränderung in der Faltenweisung könnte zu großen Problemen führen. Wie jeder weiß, der einmal versucht hat, einen Papierflieger herzustellen, macht man nur einen Schritt außer der Reihe, ist es so gut wie sicher, dass man am Ende keinen richtig gefalteten Flieger hat. Und gleichermaßen falls die Marker, die der DNA sagen, wo sie sich zu falten hat, verändert werden, dann wird die DNA nicht in der richtigen Weise gefaltet werden. Die falschen Gene werden am Ende der Faltung sichtbar sein, und dies könnte zur Krankheit führen.

Jedoch ist dieses DNA-Faltungsproblem auf eine Weise erreichbar, die es das DNA-Problem nicht ist. Da wir wissen, dass die Dinge in der Umgebung (d. h. diejenigen in der Kategorie „Umwelt“) die DNA-Faltung beeinflussen, können wir diese vielleicht verwenden, um das DNA-Faltungsproblem zu beheben.

## Können wir die DNA neu-falten?

Mit dieser Idee im Hinterkopf haben Wissenschaftler die Suche nach Möglichkeiten begonnen, um die DNA-Faltungsmarker bei der Huntington-Krankheit und anderen Krankheiten zurückzusetzen. Wenn sie dies tun könnten, denken sie, könnten sie möglicherweise die DNA erneut falten und die verfügbaren genetischen Anweisungen für die Zellen des Körpers korrigieren.

Eine Möglichkeit, diese Marker zu verändern, ist die Verwendung von Medikamenten, die als HDAC-Hemmer (ausgesprochen äitsch-däck) bekannt sind. HDAC-Inhibitoren sind derzeit der letzte Schrei bei der Huntington-Forschung (und allgemein bei den Neurowissenschaften): in mehreren Tiermodellen der Huntington-Krankheit können sie die Symptome lindern und sogar die Lebensdauer verlängern. Es gibt bereits eine Reihe von klinischen Studien in frühen Phasen, die im Gange sind, um festzustellen, ob die HDAC-Inhibitoren beim Menschen sicher sind.

## Auf den Prüfstand stellen

Eine Gruppe von Wissenschaftlern am Scripps Research Institute hat versucht herauszufinden, wie genau und warum die HDAC-Inhibitoren die Modelle der Huntington-Krankheit im Labor verbessern.

Diese Wissenschaftler nahmen männliche Mäuse mit einem mutierten humanen Huntingtin-Gen und behandelten sie mit einem HDAC-Inhibitor, einem von dem man bereits weiß, dass er in Tiermodellen der Huntington-Krankheit vorteilhaft ist, für einen Monat. Wie erwartet, veränderte



Wenn die DNA falsch gespeichert und gefaltet wurde, dann haben Zellen es schwierig die Gene zu finden, die sie benötigen. Dies scheint in den Gehirnzellen bei der Huntington-Krankheit zu geschehen, und das Problem zu lösen, könnte irgendwie den Gehirnzellen helfen, um bei der Huntington-Krankheit gesund zu bleiben.

die Behandlung die **Faltmarken** (und damit die genetischen Instruktionen, die gelesen werden) in den Zellen der männlichen Mäuse und verzögerte den Beginn der Huntington-ähnlichen Symptome.

Dann haben die Forscher etwas wirklich Cooles gemacht.

Da sie wussten, dass die **Faltmarken** von den Eltern auf das Kind weitergegeben werden können, (genau wie die DNA), ließen sie die mit dem Medikament behandelten männlichen Mäuse sich paaren. Spannend, die Nachkommen der behandelten Mäuse hatten einen verzögerten Beginn ihrer Huntington-Symptome, mit verbesserter motorischer Funktion und Kognition. Diese Verbesserungen sind vor allem in männlichen Nachkommen aufgetreten. Ferner hatten einige der Nachkommen, von denen keines jemals mit dem Medikament behandelt wurde, sogar die gleichen DNA-Faltmuster wie die der behandelten Väter.

All diese Veränderungen haben stattgefunden, ohne den DNA-Code zu verändern, nur durch eine Veränderung des Musters, in dem er gefaltet wurde!

## **Unter'm Strich: Was bedeutet das für die Huntington-Krankheit?**

Die Wissenschaftler sind immer noch dabei herauszufinden, was diese sehr neuen Informationen bedeuten. In der Theorie ist diese Arbeit spannend, denn es ist das erste Beispiel für eine Verbesserung der Symptome über Generationen hinweg durch das Verschieben der DNA-Faltmarker.

Ob diese Art der generationenübergreifenden Effekte bei Menschen passieren würde (die viel komplexer sind als Mäuse) und bei beiden Geschlechtern (in der Studie wurden nur männliche Mäuse behandelt) bleibt noch festzustellen, so wie auch, ob derartige Verbesserungen durch mehr als eine Generation Bestand haben könnten. Noch wichtiger ist, diese Arbeit ist noch im sehr frühen Stadium, so dass die Wissenschaftler noch nicht wissen, wie das veränderte DNA-Faltmuster tatsächlich die Huntington-Symptome bei den Mäusen verbessert hat. Alles in allem ist die Übersetzung dieser Arbeit auf den Menschen noch einige Zeit entfernt.

Allerdings ist diese Forschung sehr interessant, weil sie uns neue Wege liefert, um an eine Klasse von Medikamenten zu denken, die gerade anfangen, bei menschlichen Patienten angewendet zu werden. Es steckt zwar noch in den Kinderschuhen, doch diese Art der Behandlung könnte zu einem besseren Verständnis und einer besseren Entwicklung von zukünftigen Medikamenten-Behandlungen bei der Huntington-Krankheit führen.

---

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

---

### **Glossar**

**HDAC** Histon-Deacetylasen (HDAC) sind Enzyme, die Acetyl-Kennzeichen von Histonen

entfernen, was verursacht, dass sie die DNA freigeben, an der sie hängen

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 20. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/187>