

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

Neue Ziele, so sicher wie eine Bank: Das DNA-Reparatur-Protein „ATM“ ist überaktiv bei der Huntington-Krankheit



Durch die HK wird das i.d.R. hilfreiche Protein ATM übereifrig. Jetzt können wir Medikamente suchen, die es beruhigen

Von Terry Jo Bichell am 5. Juli 2015

Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri; Übersetzt von Michaela Grein

Ursprünglich veröffentlicht am 9. März 2015

Eine aktuelle Studie vom Yang-Labor an der UCLA weist auf eine neue Idee zur Vermeidung der Schäden bei den Nervenzellen im Rahmen der Huntington-Krankheit hin. Die Strategie ist es, ein übermäßig hilfreiches Protein namens ATM abzuschwächen. Innerhalb der Neuronen spielt ATM eine entscheidende Rolle bei der Reparatur der Infrastruktur der Zelle, etwa wie die eines Brückeninspektors, aber das verlängerte Huntington-Protein könnte verursachen, dass das ATM die DNA-Schädigung falsch einschätzt.

Inspekture der Natur, Reparatur-Team und Abbruch-Crew

ATM (Anmerkung der Übersetzerin: ATM steht im Englischen auch für Automated Teller Machine, also Bankautomat) hat nichts mit Bankautomaten zu tun. ATM ist eine Abkürzung für „Ataxia Telangiectasia Mutated“, weil es ein Gen ist, das eine Bewegungsstörung namens Ataxie-Telangiektasie verursachen kann, aber es könnte auch eine Rolle bei der Huntington-Krankheit spielen.

Die Funktion des ATM in der Zelle ist so ähnlich wie bei einem Brückeninspekteur. Wenn Brücken alt werden, rosten sie oft, und Teile müssen ersetzt werden, um die Straßen zu schützen. Die meisten Brücken werden mindestens einmal jährlich durch unerschrockene Ingenieure mit Kletterausrüstung inspiziert, die bestimmen, ob eine Brücke repariert werden kann oder abgerissen werden muss.

In unseren Zellen, zeigt die DNA mit dem Alter ebenfalls Verschleiß auf, entwickelt Risse und sogar Brüche in der Struktur. Diese DNA-Schädigung tritt als Teil des normalen Alterungsprozesses auf, aber sie wird bereits früher oder häufiger als erwartet bei den Patienten mit der Huntington-Krankheit beobachtet. Die DNA-Schädigung wird auch in Huntington-Zell- und -Tiermodellen beobachtet.



Ähnlich wie bei Brücken-

Die Aufgabe des ATM-Proteins ist es, diese Art von DNA-Schäden zu erkennen und dann an der Schadstelle herumzuhängen, als Aufruf an ein Team aus spezialisierten Proteinen, um die Reparaturen vorzunehmen. Wenn der Schaden zu groß ist, aktiviert ATM eine andere Gruppe von Proteinen, eine Art Abriss-Crew, die die Zellen abreißt und die geschädigte DNA entfernt. Es ist eine heikle Angelegenheit, ein übereifriger Inspekteur könnte in der Tat eine Struktur vorzeitig abreißen, während ein unaufmerksamer Inspekteur die Bauschäden möglicherweise nicht erkennen könnte und strukturelle Schäden repariert.

Inspektoren, ist es die Aufgabe des ATM-Proteins, strukturelle Risse und Brüche in der DNA zu erkennen und zu entscheiden, ob sie repariert werden sollte oder abbruchreif ist.

Den richtige Aufruf machen

In der Tat kommunizieren Brückeninspektoren in der Regel über das Walkie-Talkie mit ihren Teams. In den Zellen erfolgt die Kommunikation durch die Anbringung chemischer Kennzeichen wie Phosphatgruppen an den richtigen Proteinen. Das ATM ruft das Reparatur-Team durch die „Phosphorylierung“ eines Proteins namens H2AX auf. Das H2AX legt sich dann an der Stelle des strukturellen DNA-Bruchs nieder und beginnt mit der Reparatur. Wenn der Schaden zu weit fortgeschritten ist, kann das ATM ein anderes Protein namens p53 phosphorylieren, das die Abriss-Crew statt dem Reparatur-Team mitbringt. Die Abriss-Crew schaltet die gesamte Zelle ab, in einem Prozess namens Apoptose oder programmierter Zelltod. Es ist unnötig zu sagen, dass eine Menge Probleme entstehen können, wenn die Abriss-Crew versehentlich gerufen wird.

Die Arbeit, die im Yang-Labor durchgeführt wurde, zeigt, dass die ATM-Signalisierung bei der Huntington-Krankheit erhöht ist und diese Signalisierung schief gehen kann. Wenn die Zellen mit der Huntington-Mutation gestresst waren, zeigten sie mehr H2AX-Phosphorylierung und mehr Zelltod als erwartet. Überschüssige H2AX-Phosphorylierung wurde auch im Gehirngewebe von Huntington-Patienten gefunden, insbesondere in den Teilen des Gehirns, die dafür bekannt sind, bei der Huntington-Krankheit anfällig zu sein.

Die Frage ist, ob die zusätzliche ATM-Signalisierung bei der Huntington-Krankheit eine gute oder eine schlechte Sache ist: in den gefährdeten Gehirnregionen könnte die Huntington-Krankheit mehr DNA-Schäden verursachen, also könnte das ATM das Richtige tun, durch die H2AX-Signalisierung, um die Reparaturen vorzunehmen. Andererseits, wenn die übereifrige ATM-Signalisierung eine der nachteiligen Wirkungen ist, die durch das erweiterte Huntington-Protein verursacht wird, dann könnte es ein gutes Ziel für eine mögliche Behandlung darstellen.

” Im Moment wissen wir nicht, wie das Huntington-Protein die abnormale ATM-Signalisierung verursacht. Aber die Reduzierung des ATM kann eine vielversprechende neue Methode zur Behandlung der Huntington-Krankheit sein und vielleicht, die Schäden verhindern, die durch die Huntington-Mutation verursacht werden.

Weniger ist mehr



Das ATM ist wichtig für die normale Gesundheit - Patienten mit Mutationen in beiden Kopien ihres ATM-Gens haben eine ernsthafte Krankheit namens Ataxie-Telangiektasie. Doch mit nur einer funktionsfähigen Kopie des ATM-Gens, einer halben Dosierung, scheint es zu überhaupt keinen Symptomen zu führen.

Vor diesem Hintergrund begann das Yang-Labor, die ATM-Signalisierung in mehrfacher Hinsicht zu studieren. Sie begannen mit der Reduzierung der Menge des ATM in den Huntington-Zellen, die in einer Petrischale gezüchtet wurden, und fanden heraus, dass die Blockierung der ATM-Signalisierung die Zellen tatsächlich gesünder machte. Irgendwie hat die ATM-Signalisierung in den Huntington-Zellen die Abriss-Crew aufgerufen anstatt des Reparatur-Teams.

Das Forschungsteam betrachtete dann Fruchtfliegen mit der Huntington-Mutation, die beim Hochklettern in Reagenzgläsern Probleme mit ihrer Koordination haben. Sie erzeugten Huntington-Fliegen mit einer halben Dosis von ATM (nur eine Kopie des ATM-Gens der Fliege). Diese Fliegen waren viel bessere Kletterer als die regulären Huntington-Fliegen.

Schließlich, als die Forscher „Halb-Dosis-ATM“-Mäuse mit Huntington züchteten, fanden sie die überzeugendsten Ergebnisse überhaupt – die Huntington-Mäuse sahen gesund aus! Die Huntington-Mäuse mit reduziertem ATM bewegten sich besser, zeigten weniger Anzeichen von Depression, hatten weniger Aggregate und weniger Gehirnatrophie als die Huntington-Mäuse mit der normalen Mengen von ATM. Mit anderen Worten, die Hälfte des normalen ATM zu haben, verhinderte einige der Probleme, die durch Huntington-Krankheit verursacht wurden.



In der Tat kommunizieren Brückeninspektoren in der Regel über das Walkie-Talkie mit ihren Teams. In den Zellen erfolgt die Kommunikation durch die Anbringung chemischer Kennzeichen wie Phosphatgruppen an den richtigen Proteinen.

Das ATM-Ziel - so sicher wie eine Bank

Es ist möglich, die Aktivität des ATM mit einem kleinen Molekülwirkstoff, namens Inhibitor, zu verringern. Die Forscher setzen ATM-Inhibitoren auf die Nervenzellen, die in einer Petrischale gezüchtet wurden und sie fanden heraus, dass es die Zellen vor den Schäden schützte, die durch das Huntington-Protein entstanden. Dies eröffnet die Möglichkeit für die Entwicklung eines ATM-Inhibitor-Medikamentes zur Behandlung der Huntington-Krankheit.

Im Moment wissen wir nicht, *wie* das Huntington-Protein die abnormale ATM-Signalisierung verursacht. Aber zwei weitere Studien haben das gleiche bemerkt, und diese Art der unabhängigen Replikation reicht weit, um unsere Zuversicht zu steigern, dass wir auf dem richtigen Weg sind. Zusammen deuten die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass die

Verringerung des ATM eine vielversprechende neue Methode zur Behandlung der Huntington-Krankheit sein kann und vielleicht die Schäden verhindern kann, die durch die Huntington-Mutation verursacht werden.

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

Apoptose Eine Art von Zelltod, bei dem die Zelle spezielle Signale verwendet, um sich selbst zu töten.

© 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 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/192>