

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

Bauen wir bessere Mäuse(fallen): Neues Modell für die Huntington-Krankheit



Neues Mausmodell bietet Einsichten in die Huntington-Krankheit

Von Melissa Christianson am 21. Mai 2015

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll; Übersetzt von Christian Schnell

Ursprünglich veröffentlicht am 16. März 2015

Ein Großteil der Forschung über die Huntington-Krankheit wird an Tiermodellen durchgeführt, in denen der Krankheitsverlauf dem des Menschen ähnelt. Die meisten dieser Tiermodelle können aber lediglich bestimmte Aspekte der Krankheit abbilden - einige menschliche Symptome wurden bisher in keinem einzigen Tiermodell gezeigt. Nun hat eine spannende neue Forschungsarbeit große Fortschritte in dieser Hinsicht gebracht und uns gleichzeitig Neues über die Krankheit gelehrt.

Ein Rezept für eine Krankheit

Die Huntington-Krankheit wird durch eine spezifische Änderung an einem einzelnen menschlichen Gen verursacht. Das Huntington-Gen selbst ist bereits ein relativ großes Gen - mehr als 10 mal so groß wie ein durchschnittliches menschliches Gen - und bei der Huntington-Krankheit wird es noch einmal größer, weil ein kleiner Abschnitt des Gens zu oft wiederholt wird.

Obwohl ein bisschen Wiederholung nicht wie ein besonders großes Problem klingt, wird das Ausmaß des Problems deutlich, wenn wir uns daran erinnern, dass Gene eine **Bauanleitung** sind: Sie teilen den Zellen unseres Körpers mit wie sie die Proteine bauen sollen, die sie für ihre Funktion benötigen. Als Analogie können Sie sich vorstellen, was passieren würde, wenn Sie in der Anleitung zum Backen von Schokoladenplätzchen einen Schritt wiederholen würden - statt zum Beispiel genau zwei Tassen Mehl hinzuzufügen, fügen sie zwei Tassen Mehl hinzu, dann noch zwei und noch einmal zwei Tassen. Auch wenn Ihr Teig immer noch die richtigen Zutaten enthält, würden die Schokoladenkekse wohl eher zu Schokoladensteinbrocken.

Ähnliches passiert bei der Huntington-Krankheit. Genau wie ein Rezept eine Anleitung ist um Kekse zu backen, ist das Huntington-Gen die Anleitung, um ein Huntington-Protein zu bauen. Wenn nun zusätzliche Wiederholungen im Gen enthalten sind, wird das Protein nicht korrekt gebaut.

Auch wenn wir mittlerweile genau wissen, was bei der Huntington-Krankheit in dem genetischen Rezept schief läuft, können wir das Protein leider noch immer nicht reparieren.



Genau wie ein Backrezept beschreibt, wie man Kekse macht, beschreibt das

Huntington-Gen wie das
Huntington-Protein hergestellt
wird.

Quelle: Free Images

Hier, da und überall

Ein Teil des Problems, warum die Wissenschaftler das bis heute nicht können, ist darin begründet, dass sie nicht wissen, was die normale Aufgabe des Huntington-Proteins ist und wie die Änderungen des genetischen Rezepts seine Aufgabe beeinträchtigen.

Für die meisten Proteine einer Zelle kann man gut ableiten, was sie tun, wenn man weiß an welchem Ort innerhalb der Zelle sie sich befinden. Wenn es Aufgabe eines Proteins ist, DNA zu schützen, findet man es entsprechend in der Nähe der DNA einer Zelle. Wenn es die Aufgabe des Proteins ist, Dinge in die Zelle zu transportieren oder aus ihr heraus, findet man das Protein in den Wänden der Zelle.

Für das Huntington-Protein funktioniert dieser Ansatz leider nicht, da das Huntington-Protein **überall** ist. Es befindet sich nicht nur im Gehirn. Es ist auch in den Muskeln, der Haut und jeder anderen Zelle unseres Körpers.

Noch schlimmer ist, dass es auch an vielen Stellen innerhalb der einzelnen Zellen ist. Wenn Sie sich eine Zelle wie eine Fabrik vorstellen, dann hat jede Zelle zwei sehr wichtige Teile: Die Fabrik-Halle, wo all die Arbeit passiert (Zytoplasma genannt) und den Kontrollraum, wo die Bestellungen ausgebracht werden und Entscheidungen gefällt werden (Zellkern genannt). Das Huntington-Protein befindet sich an beiden Orten.

Da das Protein so verbreitet vorkommt, ist es für Wissenschaftler wirklich schwierig herauszufinden, warum die Änderungen im Huntington-Gen zu den Symptomen führen, die wir bei der Krankheit am Menschen beobachten können.

Von Mäusen und Menschen... und Würmern und Fliegen und Affen

Glücklicherweise arbeiten Forscher aus aller Welt an diesem Problem. Ihnen helfen neueste gentechnische Methoden um die Veränderungen im menschlichen Genom, durch die die Huntington-Krankheit verursacht wird, in Tieren künstlich zu erzeugen. Durch die Arbeiten in Würmern, Fruchtfliegen, Mäusen, Ratten und Affen - eine ziemliche Bandbreite an verschiedenen Wesen - können Forscher spezifische Fragestellungen über die Krankheit angehen, die in Menschen zumindest unethisch, wenn nicht sogar unmöglich zu bearbeiten wären.

Auch wenn es verlockend ist zu denken, dass man durch gentechnische Methoden die Huntington-Krankheit in Tieren erzeugen kann, ist es wichtig im Hinterkopf zu behalten, dass die Huntington-Krankheit eine sehr *menschliche* Krankheit ist. In der Tat zeigen die meisten Tiermodelle für

” Die meisten Tiermodelle der Huntington-Krankheit zeigen nur ein oder nur wenige Anzeichen der Krankheit; einige

die Huntington-Krankheit nur ein oder einige wenige Anzeichen und einige Symptome konnten bisher in keinem einzigen Tiermodell gezeigt werden.

wichtige menschliche Symptome können in Tiermodellen überhaupt nicht beobachtet werden.

Bauen wir bessere Mäuse(fallen)

Um dieses Problem anzugehen, entschieden sich Forscher aus dem Labor von William Yang an der UCLA, ein Mausmodell für die Huntington-Krankheit weiterzuentwickeln. Sie begannen also nicht mit einer normalen Maus, sondern mit einer speziellen, genveränderten Maus, die das menschliche Huntington-Gen und seine zusätzlichen Wiederholungen enthielt.



Die UCLA-Wissenschaftler vermuteten nun, dass auch andere Teile des Huntington-Gens wichtig wären. Besonders interessiert waren sie an einem kleinen Teil am Anfang des Gens, der sich vor den Wiederholungen befindet. Dieser kleine Anfangsteil beeinflusst, an welche Stelle das Protein in der Zelle wandert: Ob es zum Zytoplasma wandert (Fabrikhalle) oder zum Nukleus (Zellkern). Die meisten Modelle der Krankheit ignorieren diesen Abschnitt des Gens, aber die UCLA-Wissenschaftler vermuteten, dass er die Symptome der Krankheit beeinflussen könnte.

Sie testeten ihre Idee, indem sie eine Version 2.0. der oben erwähnten Maus erzeugten. Dafür haben sie zwei verschiedene Versionen des menschlichen Huntington-Gens - eines mit normaler Länge und eines mit den extra-Wiederholungen - genommen und die kleinen Anfangsabschnitte entfernt. Diese ist eine kleine, aber möglicherweise sehr wichtige Veränderung - wie das Abbrechen der Spitze eines Bleistifts. Anschließend haben sie die jeweilige Version wieder in Mäuse eingesetzt und sich gefragt, ob diese Mäuse die gleichen Huntington-Symptome entwickeln würden wie Menschen.

Die Ergebnisse sind da

Sie können sich bereits denken, dass die Forscher etwas Interessantes herausgefunden haben - ansonsten würden Sie wohl kaum etwas darüber bei HDBuzz finden!

Die UCLA-Wissenschaftler haben herausgefunden, dass Mäuse mit der langen Gen-Version Huntington-ähnliche Symptome entwickelt haben - obwohl die Mäuse mit der normalen Version vollkommen normal waren. Dies ist das erwartete Ergebnis, da die lange Version in vielen verschiedenen Tieren Huntington-ähnliche Symptome verursacht.

Die beobachteten Symptome traten jedoch *viel früher* und *viel heftiger* auf, wenn der kleine Anfangsabschnitt des Gens (die abgebrochene Bleistiftspitze) intakt gehalten wurde.

Noch bemerkenswerter waren jedoch die *Art* der Symptome, die die betroffenen Mäuse zeigten. Sie entwickelten spezifische Bewegungsstörungen, mit der Zeit voranschreitende Gangprobleme und plötzliches Herunterfallen - all dies sind **beeindruckend ähnliche** Symptome

wie sie auch bei Menschen mit der Krankheit beobachtet werden. Wissenschaftler konnten **in keiner Studie zuvor** diese wichtigen Symptome erzeugen, die eine signifikante Beeinträchtigung für Menschen mit der Huntington-Krankheit darstellen.

Zusätzlich zu diesen neuen Systemen, ähnelten die Mäuse auch in vielen weiteren Eigenschaften der menschlichen Huntington-Krankheit, wie dem Verlust von Hirnzellen und Gewichtsverlust.

Was bedeutet das nun?

Diese neuen Mäuse geben der Huntington-Gemeinschaft ein mächtiges Werkzeug in die Hand, weil sie eine neue Möglichkeit darstellen zu untersuchen, warum und wie die Symptome auftreten. Sie werden auch nützlich dafür sein, um früh mögliche Therapien darauf zu testen, ob sie diese wichtigen Symptome verbessern können.

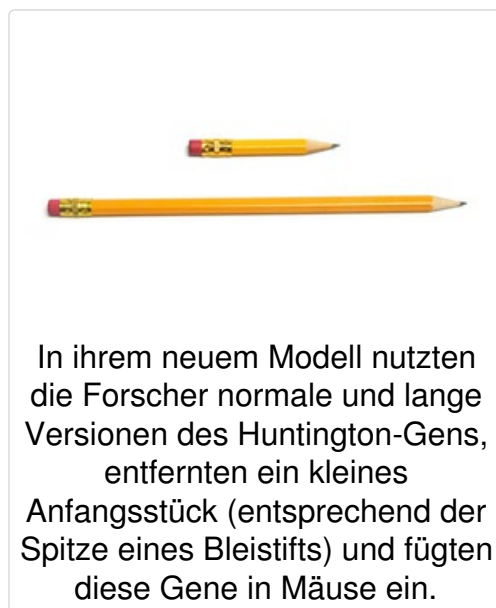
Weiterhin helfen diese Mäuse bereits jetzt Wissenschaftlern dabei, mehr darüber zu lernen, wie das Huntington-Protein arbeitet und wo es das genau in der Zelle tut. Durch die Studien an der neuen Mauslinie haben die Forscher bereits gelernt sich auf den Einsatzort, den Einsatzort, den Einsatzort des Proteins zu konzentrieren: Es ist wirklich wichtig, an welchen Ort innerhalb der Zelle das Protein wandert. Wenn zu viel Protein im Kontrollraum (Zellkern) herumliegt, werden die Krankheitssymptome schlimmer. Dieses neue Wissen wird Wissenschaftlern helfen neue Therapien für die Huntington-Krankheit zu entwickeln.

Was passiert als nächstes?

Wenn Sie gut aufgepasst haben, haben Sie bemerkt, dass **alle** Experimente, über die wir hier gesprochen haben, an Mäusen durchgeführt wurden. Da die Huntington-Krankheit aber eine menschliche Krankheit ist, bedeutet das, dass wir die spannenden neuen Ergebnisse mit etwas Vorsicht genießen müssen: Es sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, um zu zeigen, dass die in Mäusen erlangten Ergebnisse auch für Menschen zutreffen.

Zusätzlich gilt, dass auch wenn das neue Modell die Huntington-ähnlichen Symptome sehr gut nachbildet, dass Änderungen in der DNA nötig sind (der kleine Anfangsabschnitt des Huntington-Gens musste abgeschnitten werden), die bei der menschlichen Krankheit nicht auftreten. Wissenschaftler arbeiten gerade daran zu verstehen, warum diese zusätzlichen Änderungen die Symptome in Mäusen beeinflussen und was das für die Krankheit im Menschen bedeutet.

Schließlich müssen wir festhalten, auch wenn die neuen Ergebnisse mit Sicherheit bei der Entwicklung und dem Testen von neuen Therapien für die Huntington-Krankheit helfen werden, sind sie selbst **keine Behandlung**. Das bedeutet, dass direkte Effekte dieser neuen Forschungsergebnisse für die Patienten-Gemeinschaft erst in einiger Zeit zu erwarten sind.



Trotzdem sind sie sehr spannend, weil jedes kleines bisschen, das wir mehr über die Huntington-Krankheit, das Gen und das Protein lernen, die Weg zu neuen effektiven Behandlungen ebener kann.

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

Glossar

Zytoplasma Ein Teil der Zelle, der alles Innere der Zelle aus den Zellkern enthält, in dem die meisten Vorgänge einer Zelle stattfinden

Zellkern Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

© 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 21. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/193>