

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

Neuartige Forschungstechnik deutet auf ein Antioxidans-Gen, das gefährdete Neuronen schützt



Die Forscher nutzen eine neue Technik in einer HK-Maus, um ein Gen, Gpx6, aufzudecken, das die Neuronen schützt

Von Leora Fox am 10. Juni 2015

Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri; Übersetzt von Eugen Kloster

Ursprünglich veröffentlicht am 6. April 2015

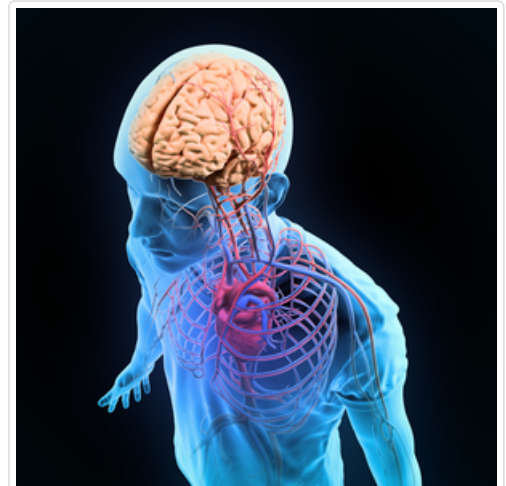
Forscher haben eine neue Technik entwickelt, die es ihnen erlaubt, Gene zu suchen, die zum Fortschreiten der Huntington-Krankheit und anderen neurodegenerativen Erkrankungen beitragen könnten. Dies ist das erste Mal im zentralen Nervensystem eines Säugetiers möglich geworden. Sie nutzten diese Technik in einem Huntington-Mausmodell, um ein Antioxidans-Gen, Gpx6, zu entdecken das protektiv für Neuronen ist.

Elegante Modelle für herausragende Fragen

Huntington-Forscher sind ständig auf der Suche nach Hinweisen, um die großen Fragen hinter ihrer Arbeit zu erklären. Warum führt eine einzige genetische Mutation zu einer komplexen und fortschreitenden neurologischen Erkrankung? Auf welchen molekularen Weg sollten wir uns konzentrieren, um in die Richtung einer erfolgreichen Behandlungen hin zu arbeiten?

Einfache Modellsysteme wie Hefe oder Zellen in einer Petrischale werden oft dafür genutzt, um eine große Anzahl von Genen zu "screenen", die schützend oder schädlich für den Verlauf einer Erkrankung sein könnten. Aber die Ergebnisse kann man nicht immer auf das Nervensystem von Säugetieren übertragen - das ist ein großes Hindernis für den Fortschritt der Forschung.

Vor kurzem hat ein Forscherteam ein neues Verfahren entwickelt, um auf Gene zu testen, die *für das zentrale Nervensystem* der Maus-Modelle schützend sind. Sie haben sich entschieden, ihre neue Technik zum ersten Mal in der Huntington-Maus zu verwenden und konnten ein Gen aufdecken, das für das Überleben gefährdeter Zellen und die Verbesserung des Verhaltens verantwortlich ist. Aber woher wissen sie, welche Gene man sich anschauen soll?



Erkenntnisse aus einfachen Modellsystemen, wie Hefe oder Zellen in einer Petrischale sind nicht immer auf das Nervensystem von Säugetieren zu übertragen.

Das Wichtigste zuerst: die Suche nach Veränderungen in

Alterungs-Neuronen

Das Forschungsteam wird von Dr. Miriam Heiman am Broad Institute des MIT und der Harvard University geführt. Sie konzentrierten sich auf die Nervenzellen im Striatum, einen Bereich des Gehirns der Funktionen wie Bewegung, Stimmung und Motivation steuert. Striatale Zellen sind besonders anfällig für Degeneration in den frühen Stadien der Huntington-Krankheit.

Natürlicherweise verändern sich Neuronen mit dem Alter, indem unterschiedliche Sets von Genen eingeschaltet oder ausgeschaltet werden. Das Team untersuchte zunächst die "Genexpression" normaler Mäuse um Veränderungen, die während der Alterung im Striatum auftreten, zu verfolgen. Sie vergleichen 6 Wochen alte mit 2 Jahre alten Mäusen. (Normale Labormäuse leben rund 2 ½ Jahre). Diese Veränderungen können uns sagen, wie sich die Rolle jedes Gens bei der Alterung verändert und bieten Hinweise darauf, welche Gene beim Fortschreiten der Erkrankung beteiligt sind.

Als sie die Veränderungen in der Genexpression zwischen den Zellen im Striatum einer gesunden Maus beobachteten, konnten sie feststellen, dass die größten Veränderungen, zwischen 6 Wochen alten und 2 Jahre alten Mäusen in den Genen waren, die dem oxidativem Stress entgegenwirken, einschließlich eines Gens namens Gpx6.

Ein Antioxidans ist während der Alterung wichtig

Gpx6 ist Teil einer Familie der antioxidativen Proteine.

Regelmäßige HDBuzz-Leser erinnern sich, dass ein anderes Mitglied der Familie Gpx, Gpx1, für das Hefe-Modell der Huntington-Krankheit wichtig ist (<http://de.hdbuzz.net/156>).

Was ist die Rolle dieser Proteine, die sogar in der Huntington-Forschung auftauchen?

Antioxidantien wirken gegen oxidativen Stress, der durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hervorgerufen wird. Dies ist ein Nebenprodukt des normalen Stoffwechsels. Oxidativer Stress ist während der Alterung erhöht - und viel mehr bei der Erkrankung (Für einen Überblick über oxidativen Stress und wie angestrebt wird die Huntington-Krankheit damit zu behandeln, lesen Sie in diesem früheren HDBuzz-Artikel: <http://de.hdbuzz.net/107>).

Nachdem einige wichtige altersbedingte Veränderungen der Genexpression in der am meisten gefährdeten Hirnregion in der Huntington-Krankheit, dem Striatum, identifiziert wurden, waren die Forscher bereit, ihre neue Technik in einem Huntington Maus-Modell zu testen.

Einführung in SLIC

Das Verfahren wird als SLIC "synthetic lethal in the central nervous system" bezeichnet. Die Idee hinter der "synthetischen Letalität" ist, dass manchmal eine Kombination von zwei genetischen Veränderungen schädlicher ist als eine der Änderungen allein. Ähnlich einer

”

Gpx6 war an der Spitze der Liste von Genen, die bei Unterdrückung den Tod von Neuronen im Striatum von Huntington-Mäusen verursachten.

“

Spielplatz-Wippe mit Kindern die auf auf jeder Seite balancieren gibt es ein Gleichgewicht in der Genexpression das eine Zelle gesund hält. Eine Mutation allein kann möglicherweise nicht genug Gewicht aufbringen, um das Gleichgewicht der Wippe zu stören. Aber wenn es Mutationen in zwei verschiedenen Genen in derselben Zelle sind, ist es so als wenn man zwei zusätzliche Kinder an einem Ende dazu setzt; das Gleichgewicht wird gestört und diese Zelle wird viel eher sterben, als mit nur einer dieser Mutationen allein.

Wir können uns die Huntington-Mutation als ein großes Kind auf der Wippe vorstellen: jedes Huntington-Neuron hat bereits das Gleichgewicht in Richtung Degeneration verschoben. Unter Verwendung der SLIC-Technik in einem gängigen Huntington-Maus-Modell namens R6/2, das das menschliche Huntingtin mit der sich wiederholenden CAG-Mutation enthält, fragten sich die Autoren, "Welche Gene tragen genügend Gewicht, um das Gleichgewicht zu stören?" Wenn das verlängerte Huntingtin auf dem einem Ende der Wippe sitzt und viele Gene auf der anderen Seite; welches Gen würde die Huntington-Seite nach unten bringen, wenn es abspringt?

Das Prinzip hinter SLIC ist, dass die Forscher viele Gene gleichzeitig "stilllegen" können, aber nur einen pro Neuron, und so sehen, welche in Kombination mit dem mutierten Huntingtin tödlich sind.

Hier ist ihre coole neue Technik, in drei Schritte unterteilt.

1) Wählen Sie eine Gruppe von Genen, die Sie mit short hairpin RNAs (shRNAs) unterdrücken.

shRNAs sind kleine RNA-Sequenzen, die ein Gen "stilllegen" können, durch Bindung an die RNA-Nachricht. So wird es nie in Protein übersetzt und das Gen effektiv kurzgeschlossen. Die Autoren wählten eine Gruppe von shRNAs aus, die die wichtigen Gene für die Huntington-Krankheit und die Alterung des Striatum unterdrücken würden. Sie brachten etwa 100 verschiedene Gene zum Schweigen, basierend auf Veränderungen der Genexpression, die sie im Striatum gefunden haben. Darunter Gpx6 und einige zuvor von anderen Wissenschaftlern identifizierte Gene.

2) Spritzen Sie die ausgewählte Gruppe von shRNAs in das Striatum der Huntington-Maus.

Um zu den Neuronen zu kommen, werden die shRNAs in spezielle Viren verpackt. Dies sind nicht die Art von Viren, die die Maus erkälten würden - sie werden speziell für die Forschung verwendet, um die Moleküle, die zu den genetischen Veränderungen führen, an den richtigen Ort zu bringen. Wenn die Viren in das Striatum der Huntington-Maus injiziert werden, erhält jedes Neuron eine einzige shRNA, die ein Gen in der Zelle unterdrückt. Dies geschieht in



Wir können uns die Huntington-Mutation vorstellen, wie ein großes Kind auf der Wippe: jedes Huntington-Neuron hat sein Gleichgewicht bereits in Richtung Degeneration verschoben.

vielen, vielen Neuronen - rund 250.000 pro Injektion! Wenn man das durch die 100 verschiedene Gene teilt, die sie ausgewählt haben, kommt heraus, dass sie in 2.500 Zellen mit der Huntington-Mutation, jeweils ein einziges Gen zum Schweigen gebracht haben.

3) Prüfen Sie, welche Gene Huntington-Neuronen zum Absterben gebracht haben.

Wenn die Stummschaltung eines bestimmten Gens besonders schlecht für eine Zelle im Striatum war, die bereits die Huntington-Mutation hatte, überlebte diese Zelle nicht. Das eingespritzte shRNA würde verschwinden, wenn die Zelle gestorben ist, aber um einer Zelle herum bleiben, wenn sie überlebt hat. Durch eine genetische Sequenzierung, die jede shRNA erkennt, wurde anschließend getestet, welche die schädlichsten waren - einen Monat nach der Injektion, gab es viel weniger von ihnen. Dies könnte darauf hinweisen, welche Gene am wichtigsten für das Überleben der gefährdeten Neuronen im Striatum bei der Huntington-Krankheit sind.

Also, welche Gene sind am wichtigsten?

Gpx6 war an der Spitze der Liste von Genen, die das Abschlagen von der Wippe, und damit den Tod von Neuronen im Striatum von Huntington-Mäusen verursachte. Noch mehr, das Unterdrücken von Gpx6 in normalen Mäusen war nicht so schlimm für die Neuronen, wie in Huntington-Mäusen. Dies ist die Wurzel der "synthetischen Letalität" - die Huntington-Gen-Mutation und die Unterdrückung vom protektiven Gpx6 ist ein Doppelschlag, der wirklich schlecht für die Neuronen im Striatum ist. Also, wenn Gpx6 zum Schutz wirklich wichtig ist, könnte deren zusätzliches Hinzufügen zur Verbesserung der Symptome der Huntington-Mäuse führen?

Um dies zu testen, überexprimierten die Forscher Gpx6 in dem Huntington-Maus Striatum - dies bedeutet, dass sie auf genetischem Wege zusätzliches Extra Gpx6 eingebracht haben. Die Mäuse zeigten Verbesserungen im Verhalten bei zwei Bewegungsaufgaben - keine vollständige Erholung, waren aber besser als die Huntington-Mäuse, die über kein zusätzliches Gpx6 verfügten. Huntington-Mäuse mit zusätzlichen Gpx6 hatten auch weniger Degeneration im Striatum.

” Dass die Autoren beschlossen, ihre neue Technik in einem Modell der Huntington-Krankheit zu testen, ist ein Beweis für die Stärke des Forschungsinstruments der Huntington-Gemeinschaft und gemeinsame Anstrengung.

“

Ein bestätigter Forschungspfad und ein neues Verfahren

Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit der Forschung überein, die Gpx6 als wichtig für den Schutz der Zellen bei dem Fortschreiten der Huntington-Krankheit identifizierte. Bereits vorhandene Arzneimittel, die die Wirkung von Gpx-Proteinen nachahmen. Es ist eine wichtige Überlegung, um in den Studien der molekularen Wege der Krankheit Fortschritte zu

machen. Verbesserungen des Verhaltens der Mäuse in dieser Studie waren bescheiden, legen aber nahe, dass molekulare Wege des oxidativen Stress eine wichtige Richtung der Forschung darstellen.

Am wichtigsten stellt diese Studie ein neues Verfahren vor, SLIC, das verwendet werden kann, um relevante molekulare Stoffwechselwege in vielen verschiedenen Arten von Krankheitsmodellen im zentralen Nervensystem der Säugetiere zu testen. Dass die Autoren beschlossen haben, dies zuerst in einem Modell der Huntington-Krankheit zu testen, ist ein Beweis für die Stärke des Forschungsinstruments der Huntington-Gemeinschaft und gemeinsame Anstrengung.

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

Glossar

Antioxidans eine Chemikalie, die schädliche Chemikalien „aufwischen“ kann, die produziert werden, wenn Zellen Energie aus der Nahrung freisetzen

Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

R6/2 Ein Mausmodell der Huntington-Krankheit R6/2-Mäuse wurden genetisch verändert mit einem abnormalen Gen, das sie das schädliche Fragment des mutierten Huntingtin-Proteins herstellen lässt

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

© 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 19. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/194>