

Frühe Belastung durch das Huntingtin-Protein kann lebenslange Symptome verursachen

Überraschende neue Mäuse-Studie zeigt, mutiertes HK-Gen könnte Schäden während der embryonalen Entwicklung anrichten

Von Mr. Shawn Minnig 3. Januar 2017 Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri

Übersetzt von Michaela Grein Ursprünglich veröffentlicht am 28. Juni 2016

Wenn das „gesunde“ Huntington-Gen so funktioniert, wie es sollte, liegt eine seiner vielen Aufgaben in der Entwicklung der normalen Embryonen. Forscher sind lange davon ausgegangen, dass das „mutierte“ Huntington-Gen, das von Menschen mit der Huntington-Krankheit geerbt wird, noch immer in der Lage ist, seine Aufgaben zu erfüllen, da sich Huntington-Patienten normal entwickeln und bis später im Leben keine Anzeichen zeigen. Eine überraschende neue Erkenntnis legt nahe, dass wir über diese Annahme sorgfältig nachdenken müssten!

Die Jagd nach der Funktion des Huntingtin

Diejenigen, die mit der Huntington-Krankheit (HK) vertraut sind, wissen, dass sie durch eine Mutation im Gen verursacht wird, die die Anweisungen liefert, um ein Protein zu erzeugen, das etwas verwirrend als „Huntingtin“ bezeichnet wird. Ähnlich wie bei einem Druckfehler in einem Kochbuch liefert ein sich wiederholender Abschnitt von DNA-Buchstaben (C–A–G) im Huntington-Gen einen fehlerhaften Satz von Anweisungen zur Erzeugung des Huntingtin-Proteins, was letztlich seine normale Funktion verändert und die Huntington-bezogenen Symptome verursacht - wie Schwierigkeiten mit emotionalen Zuständen, Stimmungsstörungen, Probleme klar zu denken und Bewegungsveränderungen.



Forschung unter Verwendung genetisch modifizierter Mäuse legt nahe, dass das Huntingtin-Protein eine sehr wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung und der Bildung eines gesunden Gehirns spielt

Analog einer großen Fabrik, die auf den einzelnen Beiträgen ihrer Mitarbeiter vertraut, die jeweils kleine Aufgaben ausführen, damit das Ganze reibungslos abläuft, hat jedes Protein im Körper einen Job (oder viele), um sicherzustellen, dass alles weiterhin ordnungsgemäß funktioniert. Wenn eine genetische Mutation auftaucht (oder ein Fehler im Kochbuch vorliegt) und die Anweisungen nicht mehr klar sind (so wie es bei der Huntington-Krankheit vorkommt), tritt die Dysfunktion meist auf, weil ein Protein nicht mehr so gut funktioniert, wie es sollte, oder weil der „Druckfehler“ jetzt verursacht, dass das Protein etwas macht, was es normalerweise vorher nicht gemacht hätte. In beiden Fällen sind die betroffenen Proteine nicht mehr in der Lage, ihre Arbeit(en) richtig auszuführen, was im Laufe der Zeit letztendlich die mit der Krankheit verbundenen Symptome verursacht.

Wie sich herausstellt, hat das gesunde Huntingtin-Protein viele verschiedene Aufgaben, die auf vielfältige Weise im Laufe der Huntington-Krankheit beeinträchtigt werden. Aufgrund dieser Komplexität haben wir noch kein klares Bild davon, was genau bei der Huntington-Krankheit schief läuft. Allerdings hat uns die Forschung im Laufe der Jahre ein gutes Gefühl für viele wichtige Prozesse geliefert, die mit dem Huntingtin-Protein verbunden sind. Insbesondere die Forschung mit genetisch veränderten Mäusen deutet darauf hin, dass das Huntingtin-Protein eine sehr wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung und der Bildung eines gesunden Gehirns spielt, da die Mäuse, denen das Huntingtin-Gen „entfernt“ oder so verändert wurde, so dass sie das Huntingtin-Protein nicht mehr herstellen, sich nicht normal entwickeln und letztlich nicht lebensfähig sind, um geboren zu werden.

Abgesehen davon, nahezulegen, dass wir das gesunde Huntingtin-Protein für die normale Entwicklung benötigen, haben diese und andere damit zusammenhängende Feststellungen bei einigen Forschern dazu geführt, dass sie nahelegen, dass die Veränderungen, die durch das mutierte Huntingtin-Protein während der Entwicklung verursacht werden, eine wichtige Rolle bei den Defiziten spielen können, die später im Leben beobachtet werden. Bisher haben die Forscher große Anstrengungen unternommen, um zu untersuchen, wie das mutierte Huntingtin die Symptome verursacht, die während des Erwachsenenalters auftauchen, haben sich aber sehr wenig auf die (möglicherweise schädlichen) Effekte konzentriert, die das mutierte Huntingtin während der Entwicklung haben könnte.

Die Frage lautet, ob kritische Veränderungen an der normalen Hirnentwicklung, die durch das mutierte Huntingtin-Protein verursacht werden, zu einer kaskadierenden Reihe von Ereignissen führen, die die Huntington-bezogenen Defizite im Erwachsenenleben verursachen. Oder alternativ: tritt dieser Prozess einhergehend mit den laufenden toxischen Auswirkungen des mutierten Huntingtin während der gesamten Lebensdauer auf? Um es anders auszudrücken, verursacht das mutierte Huntingtin-Protein die Probleme, die zu den Huntington-Symptomen führen, bevor sich unser Gehirn vollständig entwickelt hat, oder nachdem sich unser Gehirn im Erwachsenenalter entwickelt hat oder eine Kombination von beidem?

„Die Frage lautet, ob kritische Veränderungen an der normalen Hirnentwicklung, die durch das mutierte Huntingtin-Protein verursacht werden, zu einer kaskadierenden Reihe von Ereignissen führen, die Huntington-bezogene Defizite im Erwachsenenleben verursachen?“

Von Mäusen und (Frauen) Männern ...

Um zu beurteilen, ob das mutierte Huntingtin-Protein irgendwelche Entwicklungseffekte verursacht, die später im Leben auftauchen, verwendete eine Forschergruppe unter der Leitung von Dr. Mark Mehler am Albert Einstein College of Medicine in New York ein Mausmodell der Huntington-Krankheit, das speziell mit einem genetischen Ein- und Aus-Schalter gezüchtet wurde.

Das Schaltersystem ermöglicht es den Forschern, Marker auf beiden Seiten eines Gens (in diesem Fall dem Huntington-Gen) zu platzieren und das Gen, für das sie sich interessieren, bei lebenden Mäusen durch Injizieren eines speziellen Arzneimittels an irgendeinem Punkt während der Lebensdauer des Tieres zu entfernen. Das bedeutet, dass die Forscher, die die Mäuse mit dem von diesen Markern umgebenen Huntington-Gen untersuchen, das Huntingtin-Protein für eine beliebige Zeitspanne herstellen können, so wie sie es wünschen, es dann entfernen und beobachten, was danach geschieht.

Mehler und seine Kollegen nutzten den Vorteil dieser Technologie und verwendeten sie, um dem mutierten Huntingtin-Protein nur während der Entwicklung zu erlauben produziert zu werden und es danach zum Schweigen zu bringen, um zu sehen, ob diese Mäuse später im Leben noch Huntington-Symptome zeigten. Insgesamt untersuchten Mehler und sein Team drei Gruppen von Mäusen: Mäuse mit der Huntington-Krankheit während ihrer gesamten Lebensdauer, Mäuse mit der Huntington-Krankheit nur während der Entwicklung und gesunde Mäuse.



Das Schaltersystem ermöglichte, das mutierte Huntingtin-Protein nur während der Entwicklung zu produzieren und danach zum Schweigen zu bringen, um zu sehen, ob die Mäuse Huntington-Symptome noch später im Leben zeigten.

Interessanterweise zeigten die Mäuse, die das mutierte Huntingtin-Protein nur während ihrer Entwicklungsperiode exprimierten (aber nachher nur das gesunde Huntingtin-Protein exprimierten), viele der gleichen Huntington-relevanten Symptome, die bei den Mäusen beobachtet wurden, die das mutierte Huntingtin-Protein während ihrer gesamten Lebensdauer exprimierten, wenn auch in etwas geringerem Ausmaß.

Zu diesen Symptomen gehörten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Toxinen im Striatum (die am stärksten betroffene Gehirnstruktur bei der Huntington-Krankheit), Bewegungsdefizite und die Unfähigkeit der Zellen in den Teilen des Gehirns, die als Hirnrinde und Striatum bekannt sind, miteinander zu kommunizieren – was große Probleme beim normalen kognitiven und motorischen Funktionieren bedeutet. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse von Mehler und seinen Kollegen darauf hin, dass die mit Huntington assoziierten Defizite sowohl durch die Effekte von mutiertem Huntingtin während der Entwicklung als auch der anhaltenden toxischen Effekte des mutierten Huntingtin-Proteins während der gesamten Lebensdauer hervorgerufen werden, da die Stummschaltung des mutierten Huntingtin-Proteins nach der Entwicklung die Huntington-bezogenen Symptome im Erwachsenenalter teilweise aber nicht vollständig verbessert hatte.

Das große Bild

Wichtig ist, dass die Ergebnisse von Mehler und seinem Team darauf hindeuten, dass Huntington-bezogene Defizite teilweise durch die Anwesenheit des mutierten Huntingtin-Proteins während der Entwicklung - möglicherweise sogar vor der Geburt - verursacht werden könnten. Während diese Erkenntnisse den Wissenschaftlern eine wichtige Reihe von Fragen stellen, die bei der Durchführung zukünftiger Forschungsarbeiten in Betracht gezogen werden, haben sie auch Auswirkungen auf die Studien, die gegenwärtig Gen-Stummschaltungs-Techniken als therapeutische Möglichkeit bei erwachsenen Huntington-Patienten untersuchen. Falls die Belastung mit dem mutierten Huntingtin-Protein während der Entwicklung ausreicht, um später Huntington-relevante Symptome hervorzurufen, was wäre dann der Punkt für die gegenwärtigen Bemühungen, um das Gen im Erwachsenenalter zum Schweigen zu bringen?

„Die Veränderungen, die durch das mutierte Huntingtin-Protein sehr früh während der Entwicklung verursacht werden, können zu Huntington-bezogenen Symptomen beitragen, die über das hinausgehen, was durch das mutierte Huntingtin-Protein während des Erwachsenenlebens allein verursacht werden.“

Die Wahrheit ist, dass Gen-Stummschaltung-Studien in Tiermodellen der Huntington-Krankheit gezeigt haben, dass die Verringerung der Menge an mutiertem Huntingtin-Protein, das bei erwachsenen Mäusen produziert wird, sowohl Huntington-bezogene Symptome verbessern als auch diese Effekte über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten kann, was uns Grund zur Aufregung und zum Optimismus liefert. Obwohl dies im Widerspruch zu den Ergebnissen der Mehler-Gruppe steht, unterscheidet sich die Gen-Stummschaltungs-Technik, die in ihrer Studie verwendet wird, stark von den Stummschaltungs-Techniken, die als therapeutische Möglichkeit für Huntington-Patienten untersucht wird. Während Diskrepanzen zwischen den Huntington-Modellsystemen die Dinge verwechseln können, ist dies das additive Wissen, das wir aus einzelnen Studien gewinnen, das unser Verständnis der Krankheit prägt. Und jetzt haben wir ein weiteres Puzzlestück, das auf die Vorstellung hindeutet, dass eine frühe Intervention wahrscheinlich die beste Strategie sein wird.

Es ist auch erwähnenswert, dass Entwicklungsprobleme, die bei menschlichen Huntington-Patienten auftreten, tendenziell sehr mild sind, verglichen mit dem, was üblicherweise bei den Mausmodellen der Huntington-Krankheit beobachtet wird. Die meisten Mausmodelle der Huntington-Krankheit verlassen sich auf extreme Huntington-Mutationen, oftmals viel stärker als die, die von menschlichen Huntington-Patienten geerbt wird. Studien wie Kids-HD, durchgeführt von Peg Nopoulos an der University of Iowa, versuchen die frühesten Entwicklungseffekte bei Kindern mit dem Risiko für die Entwicklung der Huntington-Krankheit zu identifizieren. Durch die Identifizierung kritischer Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit weit vor den aktuellen Standards für die Diagnose, hoffen Nopoulos und ihr Team, neue Möglichkeiten für die Intervention oder Behandlung so früh wie möglich zu entdecken.

Schlussfolgerungen

Obwohl wir schon lange wissen, dass das Huntingtin-Protein bei der normalen embryonalen Entwicklung und der Bildung eines gesunden Gehirns eine entscheidende Rolle spielt, legen die Ergebnisse von Dr. Mehler und seinem Team nahe, dass die Veränderungen, die das mutierte Huntingtin-Protein während der Entwicklung hervorruft, zu Huntington-ähnlichen Symptomen beitragen, die über das hinausgehen, was durch das mutierte Huntingtin-Protein während des Erwachsenenlebens allein verursacht wird. Während dies zunächst ein beängstigender Gedanke zu sein scheint, erhalten verheißungsvolle Ergebnisse in therapeutischer Gen-Stummschaltungs-Studien bei Mäusen noch viele Gründe, um optimistisch bei diesen Ansätzen für die Huntington-Krankheit zu bleiben. Vor allem die Ergebnisse in dieser Studie zeigen, dass die Forscher vorsichtig sein sollten, über die Auswirkungen des mutierten Huntingtin-Proteins während der Entwicklung, und stellt sie vor eine neue Reihe von Fragen, die bei zukünftiger Forschung zu prüfen sind.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© 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 29. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/221>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.