

## Eine starke Botschaft: Verursacht ein toxisches RNA-Nachrichtenmolekül Schaden bei der Huntington-Krankheit?

Was wäre, wenn einige Probleme der Huntington-Krankheit auf etwas anderem beruhen als einem schädlichen Protein?



Von Dr Jeff Carroll

30. Dezember 2016

Bearbeitet von Professor Ed Wild

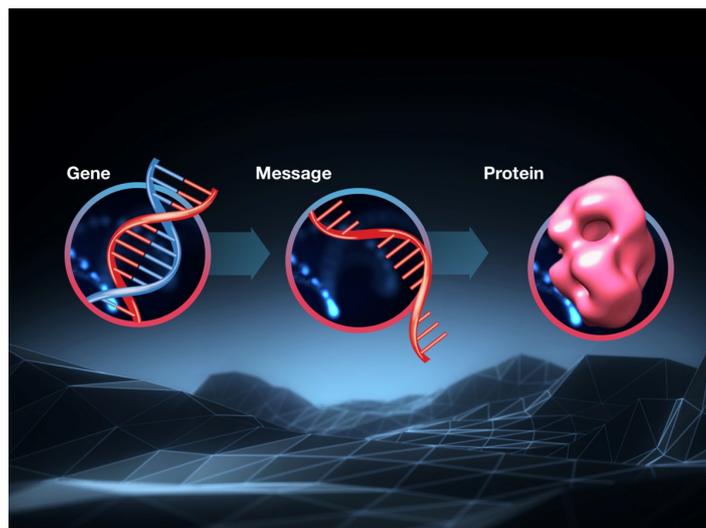
Übersetzt von Michaela Winkelmann

Ursprünglich veröffentlicht am 23. Dezember 2016

**F**orscher haben lange geglaubt, dass das Huntington-Gen Probleme verursacht, indem es den Zellen sagt, ein schädliches Protein herzustellen. Faszinierende neue Arbeit bei Tieren durch Forscher in Spanien legt nahe, dass wir vielleicht auf mehr als einen Tatverdächtigen schauen sollten, um die Probleme vollständig zu beheben, die durch die Huntington-Mutation verursacht werden.

## Das zentrale Dogma der Biologie

Jeder Huntington-Patient trägt die gleiche grundlegende genetische Mutation, die er entweder von seiner Mutter oder seinem Vater geerbt hat. Diese Mutation liegt in einem Gen, das wir meist nur das **Huntington-Gen** nennen, um die Dinge einfach zu halten.



*Alles, was Sie über die Molekularbiologie wissen müssen - das HD-Gen in der DNA liefert die Anweisungen, um das Huntingtin-Protein herzustellen. Ein Nachrichtenmolekül, aufgebaut aus RNA, trägt die Botschaft vom Gen zu den Protein-herstellenden Maschinen in der Zelle.*

Die Mutation, die die Huntington-Krankheit verursacht, ist eine Verlängerung eines sich bereits wiederholenden DNA-Abschnitts im Huntington-Gen. In der Nähe von einem Ende des Gens findet man die genetischen Buchstaben C-A-G immer wieder wiederholt. Bei Menschen ohne die Huntington-Krankheit haben ihre Huntington-Gene etwa 20 Wiederholungen dieser CAG-Sequenz. Wenn man jedoch eine Kopie des Huntington-Gens mit mehr als 39 Wiederholungen erbt, wird man die Huntington-Krankheit an einem gewissen Punkt im Leben entwickeln.

Gene werden von Zellen als Anweisungen oder Rezepte zur Herstellung von Proteinen verwendet. Proteine sind die Maschinen, die die Zellen funktionieren lassen. All die coolen Sachen, die unsere Zellen machen können, hängen von der komplizierten Interaktion der tausend verschiedenen Proteine ab, die in jeder Zelle herumschwirren und herumwirbeln.

Zwischen den Anweisungen in unseren Genen und den Proteinen, die alles in unseren Zellen machen, gibt es einen Zwischenschritt. Weil die DNA so wichtig ist und um jeden Preis geschützt werden muss, wird wenn eine Zelle eine Kopie eines spezifischen Proteins benötigt, die Zelle die Anleitungen in ein frisches Molekül namens **RNA** kopieren.

Weil sie die Informationen von einem Ort in der Zelle zu einem anderen bringen, nennen Wissenschaftler diese Arbeitskopien „Nachrichten RNA“ (englisch: Messenger RNA) oder kurz **mRNA**.

Immer, wenn mRNA umherfließt, wird die Zelle es lesen und seinen Anweisungen folgen, um das entsprechende Protein herzustellen. Diese Reihenfolge - Gen, mRNA, Protein - ist es, wie die Herstellung von Proteinen in allen Zellen erreicht und kontrolliert wird. Es ist so grundlegend, dass es manchmal das „zentrale Dogma der Biologie“ genannt wird.

## Wer ist der Bösewicht?

Welcher dieser Mitspieler ist der Bösewicht? Die meisten Wissenschaftler, die an der Huntington-Krankheit arbeiten, glauben, dass es das mutierte Protein ist, also weder das Gen noch die Nachricht, das die meisten Probleme in den Zellen von Menschen mit der Huntington-Mutation verursacht. Und es gibt eine Tonne an Beweisen, dass das Protein an vielen Dingen Schuld **ist**, die in den Zellen mit der Huntington-Mutation schief laufen. Aber ist das das komplette Bild?

Bei einigen anderen genetischen Krankheiten ist das Nachrichtenmolekül selbst die Hauptursache der Probleme. Ein Beispiel ist eine Krankheit namens „myotonische Dystrophie“, die ebenfalls durch zu viele Wiederholungen einer drei-Buchstaben-Gen-Sequenz verursacht wird. Bei der myotonischen Dystrophie verursachen die Nachrichtenmoleküle mit langen Wiederholungen, dass die Zellen fehlerhaft funktionieren und schließlich absterben - es ist die mRNA, die Schuld ist, nicht das entsprechende Protein.

Es gibt schon lange eine Gruppe von Wissenschaftlern, die glaubt, dass der Nachrichtenüberbringer auch bei der Huntington-Krankheit schädlich sein könnte. Neue Arbeit einer Gruppe aus Spanien legt nahe, dass diese querdenkenden Forscher auf etwas stoßen könnten.

## Frühe Arbeit in Zellen

Im Jahr 2012 beschrieb eine Gruppe von Forschern unter der Leitung von Eulalia Marti von der Universität Barcelona einige sehr interessante Arbeiten mit dem Huntington-Gen-Messenger. Sie entdeckten, dass die Nachrichten-Moleküle aus **mutierten** Huntington-Genen - die Art, die in Menschen gefunden wird, die die Huntington-Krankheit entwickeln - für die Zellen toxisch sein könnten, die im Labor gezüchtet werden. Nachrichten-Moleküle aus **normalen** Genen waren für die Zellen nicht toxisch.

Das war überraschend, denn das Team war vorsichtig gewesen, um sicherzustellen, dass die Nachrichtenmoleküle, die sie studierten, die Zelle nicht wirklich anweisen konnten, um das mutierte Protein herzustellen. Sie haben auch einige detaillierte Nachfolge-Experimente durchgeführt und identifizierten einige Hauptakteure in der Zelle, die verursachten, dass die Nachricht giftig ist.

Aber nur weil etwas in Zellen in einer Petrischale passieren **kann**, bedeutet es nicht, dass es im lebenden Gehirn **geschieht**, also richtete Marti's Team als nächstes seine Aufmerksamkeit auf ein Mausmodell der Huntington-Krankheit und Gehirne von aktuellen Huntington-Patienten. In kranken Regionen des Gehirns von sowohl Mäusen als auch Menschen, fanden sie Beweise von toxischen Teilen des Huntington-Gen-Nachrichten-Moleküls. Als sie sorgfältig alle Proteine und andere Sachen aus diesen realen Gehirnen eliminiert hatten, so dass sie nur noch die Nachrichten-Moleküle hatten, fanden sie heraus, dass diese Nachrichten-Moleküle gesunde Zellen im Labor krank werden ließen.

Dies ist ein ziemlich guter Beleg, dass etwas Interessantes mit dem Nachrichten-Molekül des Huntington-Gens passiert, und dass sehr wahrscheinlich einige der Gründe, warum die Zellen bei Huntington krank werden, durch andere Dinge als das mutierte Protein sein könnten.

**„Diese neue Studie verwendet eine clevere Art und Weise, um zu demonstrieren, dass der Messenger schädlich sein könnte, und dass dieser Schaden wichtig sein könnte.“**

## Neue Arbeit bei Mäusen

Vor kurzem hat Marti's Team eine sehr interessante Nachfolge-Studie veröffentlicht, die darauf hindeutet, dass sie an etwas Wichtigem dran sein könnten. Diese neue Studie verwendet eine clevere Art und Weise, um zu demonstrieren, dass der Messenger schädlich sein könnte, und dass dieser Schaden wichtig sein könnte.

Marti und ihr Team dachten sich einen Weg aus, um das Huntington-Gen-Nachrichten-Molekül aufzuhalten, giftig zu sein, ohne Veränderung des Niveaus des Proteins, das aus dem Huntington-Gen hergestellt wurde. Mit anderen Worten, der Messenger ist noch da und kann von der Protein-herstellenden Maschinerie noch immer gelesen werden, aber es ist nicht mehr in der Lage, den Schaden direkt zu verursachen.

Überraschenderweise fanden sie einen Weg, um genau dies zu machen, indem sie etwas namens **Antisense Oligonukleotide** oder ASOs verwendeten.

Wenn Sie bereits mit ASOs vertraut sind, ist es wahrscheinlich, weil sie derzeit bei menschlichen Patienten mit der Huntington-Krankheit als potenzielle Therapie getestet werden. Im Allgemeinen ist die Aufgabe von ASOs, ihren Weg in die Zellen zu finden und an den Nachrichtenmoleküle zu haften.

Die von Ionis Pharmaceuticals hergestellten ASOs, die derzeit im Menschen getestet werden, haften an dem Huntington-Gen-Messenger-Molekül und zielen auf die Zerstörung ab. Weniger Nachricht bedeutet weniger Protein - und wir hoffen, dass dies die Zellen vor Schaden schützt. Der Ansatz heißt Huntingtin-Absenkung oder manchmal Gen-Stummschaltung (englisch: Gen Silencing).

Aber die ASOs, die von Marti und ihren Kollegen verwendet wurden, funktionieren auf eine leicht andere Weise. Sie betreten die Zellen und finden das Huntington-Nachrichten-Molekül, aber sobald sie es finden, haften sie einfach an ihm und hängen dran. Keine Zerstörung des Huntington-Messengers, und somit keine Veränderung im Niveau des Proteins aus der Nachricht.

Warum wollen wir ein so nutzloses ASO? Weil Marti's Team festgestellt hat, dass durch die Bindung an die Huntington-Gen-Nachricht die toxischen Wirkungen der Botschaft, die sie in ihrer früheren Studie zugeordnet hatten, blockiert waren. Kurz gesagt, fanden sie ein sehr cooles Werkzeug, um die Bedeutung der Rolle zu untersuchen, die die Huntington-Gen-Messenger spielen.

Als sie dieses spezielle ASO in die Gehirne von Huntington-Modell-Mäusen injizierten, fanden sie eine Reduktion der toxischen Botenstoffeffekte, aber keine Veränderung im Huntington-Protein, wie sie vorhergesagt hatten. Überraschenderweise fanden sie heraus, dass sich die Mäuse viel gesünder verhielten, während es noch eine Menge von mutiertem Huntington-Protein gab.

## **Was bedeutet das alles?**

Dies ist wirklich coole Wissenschaft, weil es sehr sorgfältig gemacht wurde und uns daran erinnert, dass wir unsere Annahmen, wie die Huntington-Krankheit funktioniert, zu hinterfragen haben. Jedes Problem, das so komplex ist wie die Huntington-Krankheit, hat wahrscheinlich mehrere Ursachen - und es ist völlig vernünftig, dass sowohl der Messenger als auch das Protein aus dem mutierten Gen toxisch sein könnten.

Was bedeutet dies für die Huntington-Therapien, vor allem für die laufende Huntingtin-Absenkungs-Studie von ASOs? Wir sind noch nicht sicher, aber intuitiv ist es sinnvoll, dass ein ASO des Typs, der von Ionis getestet wird, für **beide** Arten an toxischen Effekten vorteilhaft sein sollte, diejenigen, die durch die Botschaft und diejenige, die durch das Protein verursacht werden. Von vielen anderen Ansätzen zur Huntingtin-Absenkung wird auch erwartet, dass sie den toxischen Boten und das Protein loswerden. Und selbst wenn einige künftige Behandlungen „nur“ das Niveau des Proteins reduzieren, sind wir noch immer ziemlich sicher, dass wäre eine wirklich gute Sache.

Nun da Marti und ihr Team den Weg gezeigt haben, könnten Forscher in der Zukunft überprüfen, wie jede neue vorgeschlagene Therapie beide mögliche Arten von Toxizität durch die Huntington-Mutation beeinflusst.

---

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

---

## GLOSSAR

**Antisense** Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

**Therapie** Behandlungen

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

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

**ALS** Eine fortschreitende Nervenerkrankung, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/230>