

GPR52: Ein neuer Weg der Huntingtin-Reduzierung

Chinesisches Forscherteam entwickelt eine neue Methode für die indirekte Huntingtin-Verminderung durch die Ansteuerung des Eiweißes GPR52. Die Moleküle, die sie synthetisierten, konnten Zellkulturen und Huntington-Mäuse vor Schäden schützen.



Von Dr Rachel Harding

16. Februar 2021

Bearbeitet von Dr Leora Fox

Übersetzt von Rebecca

Ursprünglich veröffentlicht am 11. Februar 2021

Huntington-Forscher erkunden neue Wege der Huntingtin-Verminderung durch die Beeinflussung eines Eiweißes namens GPR52. Eine Gruppe von Wissenschaftlern in Shanghai, China entwickelte kleine Moleküle, die das Huntingtin-Niveau in Zellkulturen und bei Huntington-Mäusen senken konnten. Darüber hinaus verbesserte der Wirkstoff die Symptome der Mäuse.

Neue Pfade der Huntingtin-Verminderung

Viele Forschergruppen sehen die Verringerung von Huntingtin als einen vielversprechenden Weg zur Behandlung der Huntington-Krankheit an. Menschen mit dieser Krankheit haben eine Kopie des *Huntington-Gens* mit einer sehr hohen Anzahl an CAG-Wiederholungen. Dadurch wird im gesamten Körper und im Gehirn ein mutiertes Huntingtin-Eiweiß hergestellt. Man geht davon aus, dass dieses Protein verantwortlich für die Symptome der Huntington-Krankheit ist.



GPR52 ist Teil einer Eiweißfamilie namens "G-Protein-gekoppelte Rezeptoren", die auf Zellen sitzen und Nachrichten empfangen, ähnlich wie Satellitenschüsseln.

Die Idee hinter der Huntingtin-Verminderung ist, dass ein Weniger an mutiertem Huntingtin auch dessen schädliche Auswirkungen reduzieren sollte. Es gibt Labornachweise an Tiermodellen für eine Verlangsamung der Krankheit und eine Verbesserung der Symptome, allerdings werden aktuell ähnliche Ergebnisse an menschlichen Patienten noch sehnlichst aus laufenden klinischen Studien erwartet.

Wie HDBuzz-Leser wahrscheinlich wissen, sind viele Firmen und Institute dabei solche Huntingtin-Verminderungstherapien entweder im Labor oder bereits in der Klinik zu erproben. In unseren letzten Artikeln haben wir über so manche von ihnen geschrieben und Sie können deren Fortschritte beispielsweise [in diesem Artikel](#) oder [in diesem Artikel](#) nachlesen. Die Firmen an der Speerspitze dieser Forschung, beispielsweise Wave, uniQure und Roche setzen auf genbasierte Ansätze, so wie Gentherapie oder Antisense-Oligonukleotide, das sind sehr große Moleküle. Diese müssen direkt in das Gehirn oder in das Nervenwasser am Rücken injiziert werden, um die Zellen im Gehirn, die am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffen sind, erreichen zu können. Andere Firmen arbeiten an "kleinen Molekülen", bei denen die Hoffnung besteht, sie später einfach in Form einer Tablette schlucken zu können.

Was hat GPR52 mit Huntingtin-Verminderung zu tun?

GPR52 ist Teil einer Eiweißfamilie namens "G-Protein-gekoppelte Rezeptoren", die auf Zellen sitzen und Nachrichten empfangen, ähnlich wie Satellitenschüsseln. Es gibt viele zugelassene Medikamente, die auf solche Rezeptoren einwirken, sodass Wissenschaftler optimistisch sind, wenn es um neue Medikamente geht, die ebenfalls hier ansetzen, dass solche Substanzen wirksam und gut verträglich sein können.

GPR52 nun, wurde zuerst in einem Genraster von Huntington-Forschern als interessant erkannt. Ein solches Genraster kann man sich wie eine Schatzsuche vorstellen. Wissenschaftler gehen Gen für Gen durch und betrachten deren Auswirkung auf eine spezielle Diagnose, in diesem Fall die Huntington-Krankheit. Im Labor konnte das GPR52-Gen ausgeschaltet werden und in der Folge eine Besserung der Huntington-Symptome bei Fliegen beobachtet werden. Ein Forscherteam in Shanghai ging kürzlich einen Schritt weiter und versuchte, GPR52 bei Mäusen zu unterdrücken. In ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen sie, dass die Verminderung von GPR52 auch die Menge an Huntingtin absenken konnte.

Die Behandlung von GPR52 mit kleinen Molekülen verringert Huntingtin und verbessert Symptome bei Huntington-Mäusen

Die Wissenschaftler beschreiben ihre Entwicklung von speziellen, kleinen Molekülen, die sich fest und ausschließlich an das GPR52-Protein binden. Am besten stellte sich für diesen Zweck ein kleines Molekül namens Comp-43 heraus, welches sie in einer Reihe von Experimenten ausführlich auf seine Huntingtin-vermindernden und Symptom- bzw. Schadensmildernden Eigenschaften testeten.



Huntington-Mäuse, die mit Comp-43 behandelt wurden, zeigten mildere Symptome bei der Durchführung von kleinen Aufgaben, bei denen man ihre Beweglichkeit und Koordination messen kann.

Quelle: Derek Traynor

Zuerst wurde die Fähigkeit von Comp-43 betrachtet, das Huntingtin-Niveau in Nervenzellen von Mäusen in einer Petrischale zu reduzieren und die Zellen gesund zu halten. Da der Versuch erfolgreich war, wurde im weiteren Verlauf Comp-43 an lebendigen Huntington-Mäusen getestet. Es zeigte sich, dass Comp-43 die Blut-Hirn-Schranke überwinden konnte und die Menge an Huntingtin in verschiedenen Hirnregionen verringern konnte. Das legt nahe, dass ein Medikament mit dem Wirkstoff Comp-43 zukünftig in Form einer Tablette eingenommen werden könnte. Die Mäuse zeigten nach der Behandlung abgemilderte Symptome, beispielsweise beim Laufen im Laufrad oder beim Balancieren. Es wurden zudem Gehirnzellen der behandelten Mäuse untersucht und sie zeigten sich gesünder als Hirnzellen unbehandelter Mäuse.

Was kommt als nächstes in der GPR52-Erforschung?

Alle in der wissenschaftlichen Literatur verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass es sich bei GPR52 um einen vielversprechenden Angriffspunkt handelt, wenn eine Verringerung von Huntingtin erreicht werden soll. Dennoch liegt noch ein langer Weg vor den kleinen Molekülen, die dafür eingesetzt werden sollen. Viele Behandlungen funktionieren in Zellen oder bei Tiermodellen, aber nicht beim Menschen.

Es ist noch nicht klar, welche Nebenwirkungen die vorgeschlagene Behandlung haben könnte. GPR52 übernimmt sicherlich normalerweise wichtige Aufgaben im Nervensystem, dabei könnte es sich um den Empfang von Dopaminsignalen oder chemischen Botschaften handeln, die unsere Stimmungen, Bewegungen und Motivation regulieren. Daher muss auch bei Tiermodellen noch länger und genauer die Auswirkung der Medikation studiert werden.

Man sollte auch darauf hinweisen, dass die vorgeschlagene Behandlung sowohl das mutierte als auch das gewöhnliche Huntingtin in seiner Menge verringern würde. Bisher konnten durch ein solches Eingreifen beispielsweise auch durch Tominersen, das Medikament der Firma Roche, keine gefährlichen Nebenwirkungen beobachtet werden, aber der Königsweg wäre aus Sicht der meisten Wissenschaftler, spezifisch nur das mutierte Huntingtin zu reduzieren.

Wir denken, dass es sich bei der vorgestellten Methode um einen spannenden neuen Ansatz handelt und erwarten die Antworten auf die offenen Fragen in künftigen wissenschaftlichen Studien.

Dr. Leora Fox arbeitet für die Huntington's Disease Society of America (HDSA). Die HDSA hat Kontakte zu und Verschwiegenheitsabkommen mit Pharmafirmen wie Roche, die in diesem Artikel erwähnt werden. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

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

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

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/298>