

Huntingtin im Scheinwerferlicht: Ein Instrument zur Messung der Huntingtin-Senkung in Echtzeit

Mit neuem bildgebenden Verfahren können Wissenschaftler nun direkt die Konzentration des toxischen Huntingtin-Proteins in Tiermodellen der Huntington-Krankheit messen und so feststellen, wie gut Huntingtin-senkende Therapien in ihren Gehirnen wirken



Von [Dr Rachel Harding](#)

23. April 2022

Bearbeitet von [Dr Leora Fox](#)

Übersetzt von [Michaela Winkelmann](#)

Ursprünglich veröffentlicht am 17. Februar 2022

Dank einer neuen Ergänzung des Instrumentariums zur Erforschung der Huntington-Krankheit können wir nun "sehen", wie gut Huntingtin-senkende Medikamente in den Gehirnen von Huntington-Tiermodellen wirken. In einer internationalen Zusammenarbeit untersuchten Wissenschaftlern aus Belgien, Deutschland, den USA und dem Vereinigten Königreich ihr kürzlich entwickeltes Instrument, einen sogenannten PET-Liganden, an Huntington-Mausmodellen. Als diese Mäuse mit einer Huntingtin-senkenden Therapie behandelt wurden, konnten die Forscher verfolgen, wie gut die Behandlung anschluss.

Was sind PET-Liganden und warum brauchen wir sie in der Huntington-Forschung?

PET-Liganden oder PET-Tracer sind chemische Hilfsmittel, die es Wissenschaftlern und Klinikern ermöglichen, in verschiedene Teile des Körpers zu sehen. Nachdem eine Person mit einem PET-Liganden behandelt wurde, in der Regel durch Schlucken einer Flüssigkeit oder eine intravenöse Injektion, werden in einem PET-Scanner Bilder aufgenommen, auf denen eine bestimmte Region oder ein bestimmtes Merkmal des Körpers aufleuchtet. Diese Methode wird häufig bei Krebs, Herz- und Hirnkrankheiten in regelmäßigen Abständen angewandt, um den Ärzten bei der Diagnosestellung zu helfen, das Fortschreiten der Krankheit zu verfolgen oder zu verstehen, wie gut eine Behandlung anschlägt.



Ein PET-Ligand wird verwendet, um verschiedene Regionen oder Merkmale im Körper oder Gehirn zum Leuchten zu bringen.

Menschen mit der Huntington-Krankheit haben eine verlängerte Form des Huntingtin-Gens, das eine toxische Form des Huntingtin-Proteins bildet. Diese toxische Form des Proteins kann sich nicht richtig zusammensetzen und bildet Klumpen, die sich mit der Zeit aufbauen. Viele verschiedene Unternehmen und Organisationen forschen an Huntingtin-senkenden Medikamenten, die darauf abzielen, die Klumpen oder die Menge des gebildeten toxischen Huntingtin-Proteins zu reduzieren. Diese Medikamente werden sowohl im Labor als auch in der Klinik erforscht und kommen in verschiedenen Formen vor, darunter Antisense-Oligonukleotide, Gentherapie und Spleißmodulierungsansätze, die wir alle [hier](#) vorgestellt haben. Der PET-Ligand in dieser jüngsten Untersuchung, [über den wir ebenfalls bereits geschrieben haben](#), bindet an toxische Huntingtin-Klumpen und kann zu deren Visualisierung verwendet werden. Dies könnte nützlich sein, um den Aufbau von Huntingtin im Gehirn einer Person im Laufe der Zeit zu verfolgen und um festzustellen, wie sich der Huntingtin-Spiegel als Reaktion auf Huntingtin-senkende Medikamente verändert.

Die Idee, einen PET-Liganden zur Verfolgung von Huntington-Therapien zu verwenden, ist aus einer Reihe von Gründen attraktiv. Erstens ist das Verfahren nicht invasiv, so dass es im Vergleich zu den derzeitigen Methoden, bei denen durch Lumbalpunktion entnommene Rückenmarksflüssigkeit analysiert wird, eine weniger belastende Methode sein könnte, um zu verfolgen, wie sich der Huntingtin-Spiegel verändert. Zweitens könnten wir mit PET-Liganden genau sehen, in welchen Hirnregionen die Huntingtin-Konzentration wie hoch ist, während die Messung der Rückenmarksflüssigkeit nur einen Anhaltspunkt dafür liefert, was im Gehirn als Ganzes geschieht. Drittens würden PET-Liganden ein spezifisches Ergebnis für die mutierte Form des Huntingtin-Proteins liefern, während die meisten derzeitigen Methoden den gesamten Huntingtin-Spiegel messen - normale und toxische Formen des Proteins.

PET-Liganden können uns helfen, das Fortschreiten von Huntington-ähnlichen Symptomen in Tiermodellen zu untersuchen

Die Autoren dieser jüngsten Arbeit untersuchten zunächst, wie gut der PET-Ligand die toxischen Proteinklumpen in seziierten Gehirnproben verschiedener Huntington-Mausmodelle binden konnte. Sie zeigten, dass der PET-Ligand in verschiedenen Hirnregionen immer stärker aufleuchtete, je älter die Huntington-Mäuse wurden, während die Gehirne von Mäusen ohne Huntington-Krankheit dunkel blieben. Dies entsprach dem Auftreten von Huntingtin-Klumpen, die mit einer raffinierten "Färbung" unter dem Mikroskop sichtbar gemacht werden konnten.

Sie zeigten dann, dass der PET-Ligand genau die gleichen Klumpen in Gehirnproben von Huntington-Mausmodellen und auch in einer postmortalen Gehirnprobe eines Patienten mit Huntington-Krankheit bindet. Das ist eine gute Nachricht, denn es bedeutet, dass der PET-Ligand das erwartete Ziel bindet - die toxischen Huntingtin-Klumpen.

Die Forscher untersuchten dann, wie der PET-Ligand die Anzeichen der Huntington-Krankheit in lebenden Mausmodellen im Laufe ihres Lebens verfolgen konnte. Die PET-Scans wurden zu vier Zeitpunkten durchgeführt. Bei den normalen Mäusen wurden keine Veränderungen festgestellt, aber bei den Huntington-Mausmodellen leuchteten die Gehirne im Laufe der Zeit auf, was auf die Ansammlung der toxischen Huntingtin-Protein-Klumpen hinweist.

Verfolgung der Auswirkungen von Huntingtin-senkenden Behandlungen im Gehirn in Echtzeit

Um zu prüfen, ob der neue PET-Ligand für die Messung der Wirksamkeit von Huntington-Therapien nützlich ist, wurden verschiedene Huntington-Mausmodelle mit einem Huntingtin-senkenden Medikament behandelt. Bei dem in dieser Studie verwendeten Medikament handelt es sich um eine einmalige Gentherapie, bei der ein Virus in das Gehirn injiziert wird. HDBuzz schrieb über diese Art von Huntingtin-senkenden Medikamenten, ZFP genannt, als mögliche Behandlung der Huntington-Krankheit, und obwohl sie sich in Labormodellen als vielversprechend erwiesen, wurden sie noch nicht in einer klinischen Studie an Menschen getestet.

„Die PET-Liganden bestätigen, dass Huntingtin-senkende Behandlungen am besten wirken, wenn sie früh im Krankheitsverlauf verabreicht werden.“

Um die Auswirkungen des ZFP im Laufe der Zeit zu überwachen, erhielten die Mäuse mit schwerer Huntington-Krankheit auf einer Seite ihres Gehirns die echte ZFP-Behandlung und auf der anderen Seite eine Dummy- oder "Schein"-Behandlung. Eine Reihe von PET-Scans zeigte im Laufe der Zeit, dass sich um die Hirnregion, in die das echte ZFP injiziert worden war, weniger Klumpen des toxischen Huntingtins bildeten als auf der zum Schein behandelten Seite. Die Verabreichung des ZFP-Medikaments in einem jüngeren Alter war

wirksamer als die Verabreichung in einem späteren Lebensalter. Dieses Ergebnis ist wichtig, da es darauf hindeutet, dass Huntingtin-senkende Behandlungen vielleicht am besten in den sehr frühen Stadien der Krankheit wirken.

Neben der Untersuchung der Huntingtin-Klumpen mit dem neuen PET-Liganden untersuchte das Team auch Marker für bestimmte Arten von Gehirnzellen, die sogenannten mittelgroßen Nervenzellen. Bei Menschen mit der Huntington-Krankheit wird diese Art von Gehirnzellen mit dem Fortschreiten der Krankheit geschädigt. Bei Mäusen, die mit dem Huntingtin-senkenden ZFP behandelt wurden, gab es mehr Anzeichen für gesunde mittelkernige Neuronen als bei den Kontrollmäusen, was darauf hindeuten könnte, dass die Verringerung der Konzentration des toxischen Huntingtin-Proteins die Nervenzellen schützen könnte.

Wichtig ist, dass die Wissenschaftler ihre Ergebnisse in einem weiteren Huntington-Mausmodell mit einer zusätzlichen Methode zur Senkung des Huntingtin-Spiegels reproduzieren konnten. Außerdem führten sie viele wichtige Kontrollexperimente durch, um zu beweisen, dass ihre Versuchswerkzeuge - Huntington-Tiere, Huntingtin-senkende Behandlungen und PET-Liganden - richtig funktionierten. Die wichtigste Erkenntnis aus all diesen Experimenten ist, dass dieser neue PET-Ligand nützlich ist, um Klumpen von toxischem Huntingtin in verschiedenen Modellen zu messen, die im Laufe der Zeit mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt wurden. Außerdem bestätigen die PET-Liganden, dass Huntingtin-senkende Behandlungen am besten wirken, wenn sie früh im Krankheitsverlauf verabreicht werden.

Wie geht es weiter mit den Huntingtin-PET-Liganden?

Während es eine gute Nachricht ist, dass dieses Instrument zur Verfolgung von Symptomen eingesetzt werden kann und uns auch die Auswirkungen von Huntingtin-senkenden Behandlungen in Mausmodellen der Huntington-Krankheit "sehen" lässt, bleibt abzuwarten, ob diese Instrumente bei Menschen mit Huntington-Krankheit ebenso nützlich sind. Eine Studie ist bereits im Gange, um zu prüfen, ob der Huntingtin-PET-Ligand beim Menschen sicher ist. Wenn er sich als sicher erweist, müssen nachfolgende Studien zeigen, dass dieses Instrument verwendet werden kann, um das Fortschreiten der Huntington-Symptome bei Menschen zu verfolgen. Die Huntington-Forscher sind sehr daran interessiert zu erfahren, ob der PET-Ligand dazu verwendet werden kann, zu überwachen, wie Huntingtin-senkende Medikamente die Anhäufung der toxischen Klumpen beim Menschen verlangsamen oder unterbrechen könnten.

Die Autoren dieser Arbeit weisen auch auf eine Reihe anderer Probleme bei der Verwendung dieses PET-Liganden hin. Besonders kritisch ist, dass wir noch nicht wissen, wie die Messung des Huntingtin-Spiegels mit dem PET-Liganden im Vergleich zu der derzeit verwendeten Methode der Analyse der Rückenmarksflüssigkeit abschneidet - eine

direkte Gegenüberstellung dieser beiden Ansätze wird für die Wissenschaftler von entscheidender Bedeutung sein, um herauszufinden, was uns all diese unterschiedlichen Messwerte sagen könnten.

Wir gehen davon aus, dass der Huntingtin-PET-Ligand auf der bevorstehenden CHDI-Tagung weiter diskutiert wird, halten Sie uns also auf dem Laufenden.

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.

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

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

Therapie Behandlungen

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, 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/319>