

Ein neuer Schlüssel zu Huntington? Wie TDP43 die Show verderben könnte

Wie ein Filmeditor, der Patzer entfernt, schneiden auch unsere Zellen ihre Proteinmaschinen, um Filme zu erstellen, die es wert sind, angesehen zu werden. Neue Forschung zeigt, dass der Filmcutter der Zelle durch Huntington abgelenkt wird.

Von [AJ Keefe](#) | 18. Februar 2025 | Bearbeitet von [Dr Rachel Harding](#)

Übersetzt von [Rebecca](#) | Ursprünglich veröffentlicht am 17. Februar 2025

Eine neue Studie unter der Leitung von Forschern der University of California in Irvine gibt uns neue Hinweise darauf, wie genetische Botenmoleküle im Zusammenhang mit der Huntington-Krankheit unterschiedlich bearbeitet werden. Sehen wir uns an, was die Wissenschaftler herausgefunden haben und warum dies für unser Verständnis der Huntington-Krankheit von Bedeutung ist.

Der zelluläre Filmeditor

Wenn wir unsere Lieblingsfilme ansehen, denken wir normalerweise nicht an die außergewöhnliche Menge an Schnittarbeit, die erforderlich ist, damit sie nahtlos von Szene zu Szene fließen. Hinter dieser Filmmagie stehen Cutter, die unermüdlich daran arbeiten, die Dramatik der wichtigsten Wendungen in der Handlung durch geschickte und präzise Schnitte zu verstärken, unnötige Szenen und Pannen zu entfernen und schließlich alles zusammenzufügen, um die ausgefeilten Filme zu schaffen, die wir lieben.



Ein Filmcutter hat die äußerst wichtige Aufgabe, schlechte Szenen und Patzer zu entfernen und sicherzustellen, dass das Publikum versteht, was passiert.

Zellen verwenden einen ähnlichen Bearbeitungsprozess, wenn sie Proteine herstellen, die molekularen Maschinen, die fast alle Aktivitäten in Zellen ausführen. Proteine sind wie ausgefeilte Spielfilme im Kino, und so wie Filme aus einer Sammlung unbearbeiteter Szenen

entstehen, werden auch Proteine aus einer unbearbeiteten Version namens mRNA hergestellt.

mRNA ist ein langes, fadenförmiges Molekül mit mehreren „Szenen“, die die genetischen Anweisungen zur Herstellung von Proteinen enthalten. Durch einen wichtigen Prozess, der als Spleißen bezeichnet wird, entfernen Zellen Segmente der mRNA, die als Introns (Patzter) bezeichnet werden, und behalten Segmente, die als Exons (Schlüsselwörter) bezeichnet werden. Wenn alles reibungslos abläuft, werden bei der ursprünglichen unbearbeiteten mRNA, die eine Mischung aus Introns und Exons enthält, die Introns entfernt, sodass nur noch Exons übrig bleiben, wenn sie zur Herstellung von Proteinen verwendet wird.

Bei Menschen mit der Huntington-Krankheit funktioniert dieser Bearbeitungsprozess jedoch nicht richtig, was zu schwerwiegenden Problemen bei der Funktionsweise einiger Proteinmaschinen in den Gehirnzellen führt.

Zellen mit Pannen und fehlenden Szenen

„Spleißfehler sind schädlich, da die Proteinmaschinen einer Zelle, die aus falsch gespleißter mRNA hergestellt werden, entweder nicht richtig funktionieren oder gar nicht erst produziert werden.“

Wissenschaftler vermuten schon seit Langem, dass das mRNA-Spleißen im Gehirn von Menschen mit der Huntington-Krankheit gestört ist. Frühere Untersuchungen haben ergeben, dass Introns fälschlicherweise in das endgültige mRNA-Molekül aufgenommen werden und Exons auf mysteriöse Weise fehlen. Das wäre so, als würde man Filme veröffentlichen, ohne Patzer und fehlende kritische Wendungen in der Handlung zu entfernen – damit wären Kinobesucher nicht zufrieden!

Jüngste Experimente deuten darauf hin, dass das Protein, das von dem Gen kodiert wird, das die Huntington-Krankheit verursacht, Huntingtin (HTT) genannt, eine Schlüsselrolle bei dieser Verwirrung spielen könnte. HTT ist ein mRNA-Bindungsprotein und es ist bekannt, dass es mit anderen Proteinen interagiert, die ebenfalls mRNA binden. Dies wirft eine interessante Frage auf: Wenn das Spleißen bei der Huntington-Krankheit gestört ist, HTT mit mRNA interagiert und HTT mit Proteinen interagiert, die am Spleißen beteiligt sind, könnte mutiertes HTT dann den mRNA-Editierungsprozess der Zelle stören?

Blockbuster-Bomben in der Zelle

Von diesem Rätsel fasziniert, untersuchten Dr. Leslie Thompson und ihr Team an der University of California in Irvine die Ursache von Spleißfehlern. Anhand von Mausmodellen der Huntington-Krankheit und postmortalen menschlichen Gehirnen bestätigten sie zunächst, dass das Spleißen im Gehirn von Huntington-Patienten gestört ist, und entdeckten verschiedene Arten von mRNA mit nicht entfernten Introns (Patzter) und fehlenden Exons (Schlüsselszenen). Diese Fehler traten am häufigsten in den mittelgroßen

spindelförmigen Neuronen auf, dem Typ von Gehirnzellen, der bei der Huntington-Krankheit am anfälligsten ist. Darüber hinaus waren die mRNA-Botschaftsmoleküle, bei denen Spleißfehler festgestellt wurden, besonders wichtig für Aktivitäten wie die neuronale Kommunikation und die Gehirnentwicklung.



Die DNA ist der Bauplan für die Herstellung von Proteinen, den Maschinen unserer Zellen. Die „Botschaft“ der DNA wird jedoch zunächst in ein mRNA-Molekül kopiert und durch Spleißen verarbeitet, bevor sie zur Herstellung eines Proteins verwendet wird.

Quelle: MIKI Yoshihito

Spleißfehler sind schädlich, da die Proteinmaschinen einer Zelle, die aus falsch gespleißter mRNA hergestellt werden, entweder nicht richtig funktionieren oder gar nicht erst produziert werden. Das wäre wie ein Film, der so schlecht geschnitten ist, dass der Verleger beschließt, ihn zurückzuziehen, bevor er in die Kinos kommt.

Diese Erkenntnisse sind für Huntington-Forscher spannend, weil sie erklären könnten, warum einige Proteine nicht richtig funktionieren oder in Huntington-Zellen weniger häufig vorkommen, obwohl sie keine Mutation oder bekannte Interaktion mit HTT aufweisen. Obwohl die Folgen von Spleißfehlern komplex und schwer vorhersehbar sind, sind sie zweifellos schädlich für die allgemeine Gehirnfunktion.

TDP43: Ein abgelenkter Editor

Leslie und ihr Team untersuchten die Proteine, die mit HTT interagieren, auf der Suche nach möglichen Ursachen für die Spleißfehler. Sie konzentrierten sich auf Proteine, die wie HTT auch mit mRNA interagieren – wie Komplizen.

„Diese Ergebnisse sind für Huntington-Forscher interessant, da sie erklären könnten, warum einige Proteine nicht sehr gut funktionieren oder in Huntington-Zellen weniger häufig vorkommen, obwohl sie keine Mutation aufweisen oder keine bekannte Wechselwirkung mit HTT (Huntingtin) haben.“

Ein Protein, TDP43, stach heraus, weil es nicht nur mit HTT und mRNA interagiert, sondern auch als eine Art Chefredakteur des Spleißens bekannt ist. TDP43 ist ein umfassend untersuchtes Protein, da seine Mutation eine andere neurodegenerative Erkrankung, die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), verursacht, sodass Forscher bereits ein umfassendes Profil davon haben. Was ihren Verdacht noch verstärkt, ist die Tatsache, dass die Arten von mRNA, die TDP43 bekanntermaßen bearbeitet, sich stark mit der mRNA überschneiden, die Spleißfehler bei der Huntington-Krankheit enthält.

Zu Beginn ihrer Untersuchung von TDP43 testeten Leslie und ihr Team zunächst, ob TDP43 an dieselbe mRNA bindet, die bei der Huntington-Krankheit falsch gespleißt wird. Tatsächlich stellten sie fest, dass sich die bevorzugte mRNA von TDP43 weitgehend mit der abnormal gespleißten mRNA bei der Huntington-Krankheit überschneidet. Beim Vergleich der Spleißveränderungen von Zellen ohne TDP43 und Zellen mit mutiertem HTT stellten die Forscher bemerkenswerte Ähnlichkeiten fest. Dies deutet darauf hin, dass eine Fehlfunktion von TDP43 die Ursache für Spleißfehler bei der Huntington-Krankheit sein könnte.

Wie HTT die Show verdirbt

Das Team stellte die Hypothese auf, dass HTT durch seine Interaktion mit TDP43 dieses aus dem Studio „stehlen“ und daran hindern könnte, mRNA zu spleißen. Um dies zu testen, bestätigten sie zunächst, dass HTT mit TDP43 im Gehirn von Mäusen interagiert. Als Nächstes untersuchten sie Gehirnzellen von Menschen mit der Huntington-Krankheit, um festzustellen, ob sich TDP43 an seinem normalen Ort, dem Zellkern, befand, wo das Spleißen stattfindet. Wie ein abwesender Filmcutter befand sich TDP43 größtenteils außerhalb des Zellkerns, ein klarer Hinweis darauf, dass etwas nicht stimmte.



Eine Zelle, die mRNA nicht bearbeitet, ist wie ein Film ohne Cutter, der das Publikum mit Sicherheit enttäuschen wird!

Wissenschaftler haben Veränderungen der TDP43-Position vom Zellkern zum Zytoplasma (außerhalb des Zellkerns) schon lange als Kennzeichen von ALS erkannt, und diese Veränderung der Position ist mit Fehlern beim Spleißen verbunden. Schlimmer noch, die

geringe Menge an TDP43, die sich noch im Zellkern befand, schien inaktiv zu sein, weil sie in großen Protein-Klumpen mit HTT eingeschlossen war, wie ein Cutter, der von Filmrollen begraben wurde!

Ein weiterer Warnhinweis, den die Wissenschaftler bemerkten, war das Fehlen spezieller chemischer Markierungen auf der mRNA, die m6A genannt werden und TDP43 zu Spleißstellen führen, wie Haftnotizen, die den Redakteur daran erinnern, bestimmte Szenen zu löschen. Diese chemischen Markierungen auf der mRNA waren in Huntington-Gehirnen deutlich reduziert, insbesondere auf mRNA, die zu Spleißfehlern neigt. Ohne diese Markierungen ist TDP43 nicht in der Lage, die „Patzer“ zu identifizieren, die es entfernen muss, und trägt wahrscheinlich zur Funktionsstörung von TDP43 bei.

Zu diesem Zeitpunkt lautete die Arbeitshypothese des Forschers, dass das mutierte HTT abnormal mit TDP43 interagiert, es aus dem Zellkern fernhält oder in großen Klumpen einfängt und es so von seinen Spleißaufgaben ablenkt. Darüber hinaus fehlten in den Gehirnen von Huntington-Patienten größtenteils die Haftnotizen (m6A-Markierungen), die TDP43 zu den Pannen (Introns) führen. Zusammengenommen verhindern diese Probleme, dass die mRNA richtig bearbeitet wird, was zu defekten oder fehlenden Proteinmaschinen führt. Mit der Zeit führen diese Probleme zu kranken Gehirnzellen, die nicht richtig kommunizieren können.

Den Editor wieder zum Laufen bringen

Obwohl in der aktuellen Studie nicht versucht wird, diese Spleißfehler zu korrigieren oder rückgängig zu machen, werden ihre Ergebnisse als Orientierungshilfe für zukünftige Therapeutika dienen. Die Beteiligung von TDP43 ist besonders interessant, da TDP43 bereits umfassend im Zusammenhang mit ALS untersucht wurde und derzeit Hunderte von TDP43-gerichteten Therapien entwickelt werden. Das bedeutet nicht unbedingt, dass auf TDP43 ausgerichtete Behandlungen auch bei der Huntington-Krankheit wirken, aber sie könnten als vielversprechende Ausgangspunkte für neue therapeutische Strategien dienen oder uns helfen, besser zu verstehen, was TDP43 bei der Huntington-Krankheit bewirkt.

Zukünftige Forschung ist entscheidend, um zu verstehen, wie mutiertes HTT die TDP43-Aktivität stört, und ob die Wiederherstellung der TDP43-Aktivität die bei der Huntington-Krankheit beobachteten Spleißfehler korrigieren kann. Wie beim Schneiden eines Films könnte die Behebung dieser molekularen Fehler einen Blockbuster-Flop in ein geliebtes Meisterwerk verwandeln, das wir noch in vielen Jahren schätzen werden.

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

GLOSSAR

Zytoplasma Ein Teil der Zelle, der alles Innere der Zelle aus den Zellkern enthält, in dem die meisten Vorgänge einer Zelle stattfinden

Zellkern Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

Spleißen das Zerschneiden von RNA Nachrichten, um nicht kodierende Regionen zu entfernen und kodierende Regionen zu verknüpfen.

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 24. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/410>