

Ausbruch und Verlauf der Huntington-Krankheit vorhersagen

Die Ablagerungen, die bei der unheilbaren Krankheit Chorea Huntington im Gehirn der Patienten entstehen, wachsen aus kurzen Proteinfasern. Das berichtet ein MDC-Forschungsteam im Fachjournal Molecular Cell. Die Ergebnisse könnten die Diagnostik und die Suche nach neuen Medikamenten verbessern.

„Was genau sind die Partikel, die giftig für das Gehirn sind?“ – das sei eine ungelöste Frage bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, sagt Professor Erich Wanker. Bei der unheilbaren Huntington-Krankheit etwa kleben zwar Proteine in den Nervenzellen der Betroffenen zusammen und bilden bekanntermaßen Ablagerungen. Wie diese Schaden anrichten, woraus der Auslöser der Krankheit genau besteht und wie er aufgebaut ist, sei aber im Grunde unbekannt.

Der Wissenschaftler vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin identifizierte nun zusammen mit seinem Team sehr kleine Vorstufen der Ablagerungen: Es sind Proteinketten, die sich zu sehr kurzen Fasern zusammenlagern. Anders als die bereits bekannten recht großen Anhäufungen von Proteinen sind diese nur etwa ein zehntausendstel Millimeter lang und bestehen aus mutierten, aneinandergehefteten Huntingtin-Proteinen. Ihre Eigenschaften erlauben es erstmals, Verlauf und Ausbruch des Leidens abzuschätzen. Die Ergebnisse erschienen im Fachjournal Molecular Cell.

Den Ausbruch der Krankheit vorhersagen

Anne Ast, Doktorandin im Team von Erich Wanker, spürte die sehr kleinen Huntingtin-Fasern in den Gehirnen von verstorbenen Menschen auf. Aber auch die Zellen von Fruchtfliegen, Würmern und Mäusen stellten das mutierte Protein her. In den Mäusen bildeten sich die Fasern bevor größere Ablagerungen entstanden und lange vor dem Ausbruch der Krankheit. So konnte die Wissenschaftlerin vorhersagen, ob ein Tier in einigen Monaten erkranken würde.

Der Nachweis gelang den Forscherinnen und Forschern mit Hilfe eines neuen Tests im Reagenzglas. Sie verbanden das mutierte Huntingtin mit einem fluoreszierenden Protein und gaben dieses künstlich erzeugte Protein zu einem Extrakt aus Gehirngewebe. Die fluoreszierenden Proteine lagerten sich an die Huntingtin-Proteinketten im Gehirnextrakt an, verlängerten so den Strang der Faser und machten sie durch ihr Leuchten sichtbar.

Das Forschungsteam bestimmte mit der Methode, wie schnell die schädlichen Fasern wachsen würden und wie groß ihr Potenzial war, die Bildung neuer Proteinketten auszulösen. Damit konnten sie vorhersagen, wie schwer die Huntington-Krankheit in den genetisch veränderten Würmern, Fliegen und Mäusen verlaufen würde. Dafür lösten sie die Bildung der Fasern in den Zellen gezielt aus. Je schneller sich die Proteine zusammenlagerten und je schneller die Fasern wuchsen, desto stärker waren auch die Tiere beeinträchtigt.

Ursache und nicht nur ein Abfallprodukt von Chorea Huntington

„Unsere Ergebnisse sind der bisher beste Hinweis darauf, dass aktive Huntingtin-Fasern tatsächlich für das Krankheitsbild verantwortlich sind“, sagt Wanker. Mit der Methode hätte sein Team etwas sichtbar gemacht, was man zuvor nicht erkennen konnte. „Wir halten das für den bislang stärksten

Beleg dafür, dass das fehlgefaltete Protein auch Huntington auslöst.“ Die Hypothese etwa, dass die Proteinablagerungen lediglich ein Abfallprodukt der Krankheit seien, sei nun noch unwahrscheinlicher geworden. „Das ist ein Riesenschritt für das Feld“, sagt der Biochemiker.

Potenzial für die Forschung

Die Ergebnisse könnten zum Beispiel die Diagnostik verbessern. Zwar sei den Betroffenen schon nach einem Gen-Test klar, dass sie an Chorea Huntington erkranken und früh sterben werden. Doch die zusätzliche Information, ob die Krankheit mit 40 oder erst mit 60 Jahren ausbricht, oder wie schwer sie verlaufen wird, könne den Patientinnen und Patienten bei der Bewältigung ihres Leidens helfen. „Wenn wir eines Tages das Fortschreiten der Krankheit bestimmen könnten, wäre das großartig“, sagt Wanker. Noch sei der Test jedoch weit davon entfernt, in der Klinik angewendet zu werden.

Im Moment habe die neue Methode besonders viel Potenzial für die Forschung und bei der Suche nach neuen Medikamenten. So könne man die Krankheitskeime aus Gewebe gewinnen und untersuchen, ob pharmazeutische Substanzen ihre schädliche Aktivität hemmen. Vielleicht könne man so auch neuartige Wirkstoffe finden, die die Ursache der Huntington-Krankheit bekämpfen, hofft Wanker.

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) wurde 1992 in Berlin gegründet. Es ist nach dem deutsch-amerikanischen Physiker Max Delbrück benannt, dem 1969 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen wurde. Aufgabe des MDC ist die Erforschung molekularer Mechanismen, um die Ursachen von Krankheiten zu verstehen und sie besser zu diagnostizieren, verhüten und wirksam bekämpfen zu können. Dabei kooperiert das MDC mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Berlin Institute of Health (BIH) sowie mit nationalen Partnern, z.B. dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), und zahlreichen internationalen Forschungseinrichtungen. Am MDC arbeiten mehr als 1.600 Beschäftigte und Gäste aus nahezu 60 Ländern; davon sind fast 1.300 in der Wissenschaft tätig. Es wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Berlin finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren. www.mdc-berlin.de

Originalpublikation:

Anne Ast, et al. (2018): „mHTT Seeding Activity: A Marker of Disease Progression and Neurotoxicity in Models of Huntington’s Disease.“ *Molecular Cell*. doi: 10.1016/j.molcel.2018.07.032