

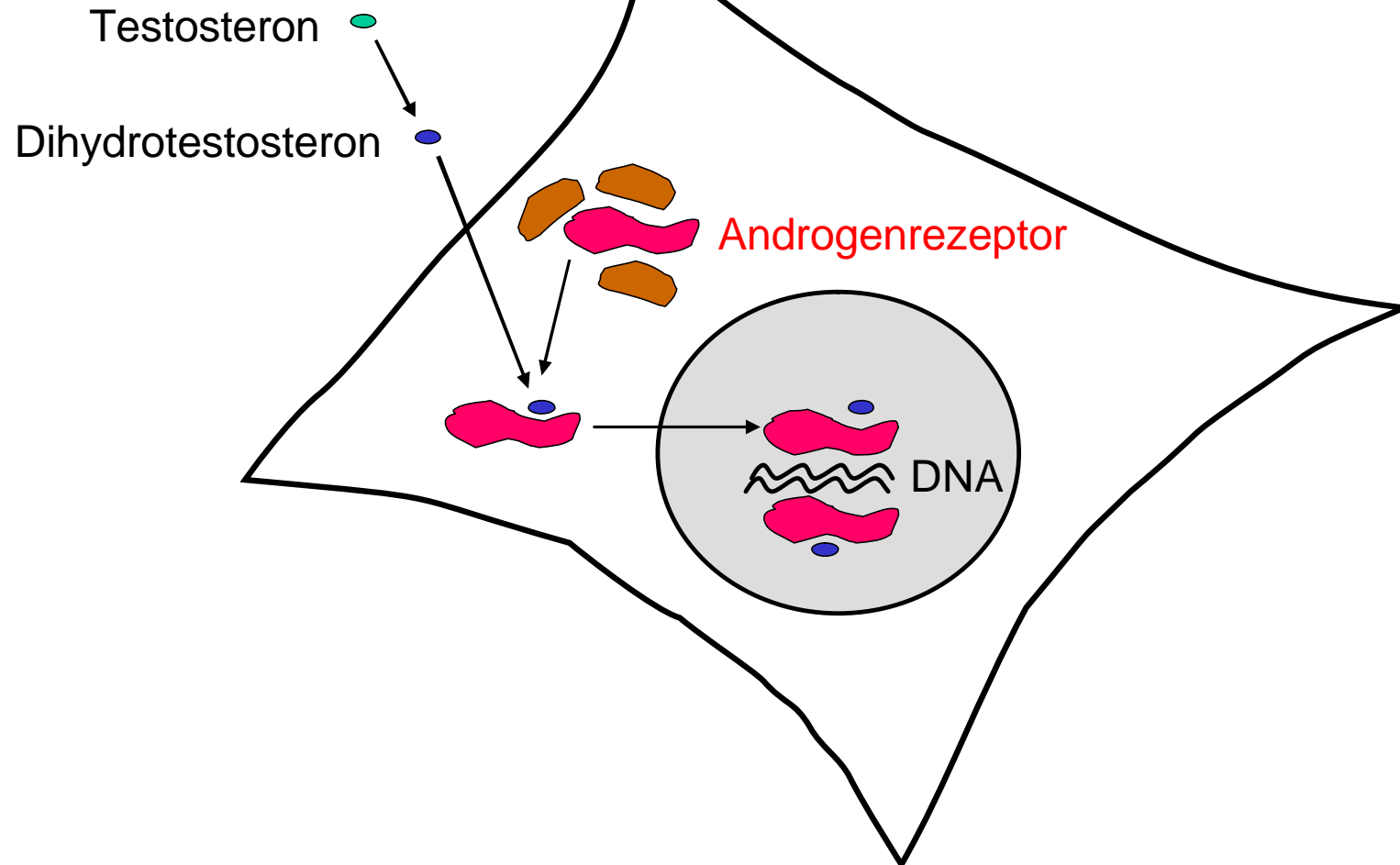
## Kennedy Syndrom:

Was haben wir über diese Krankheit gelernt und was werden wir damit anfangen?

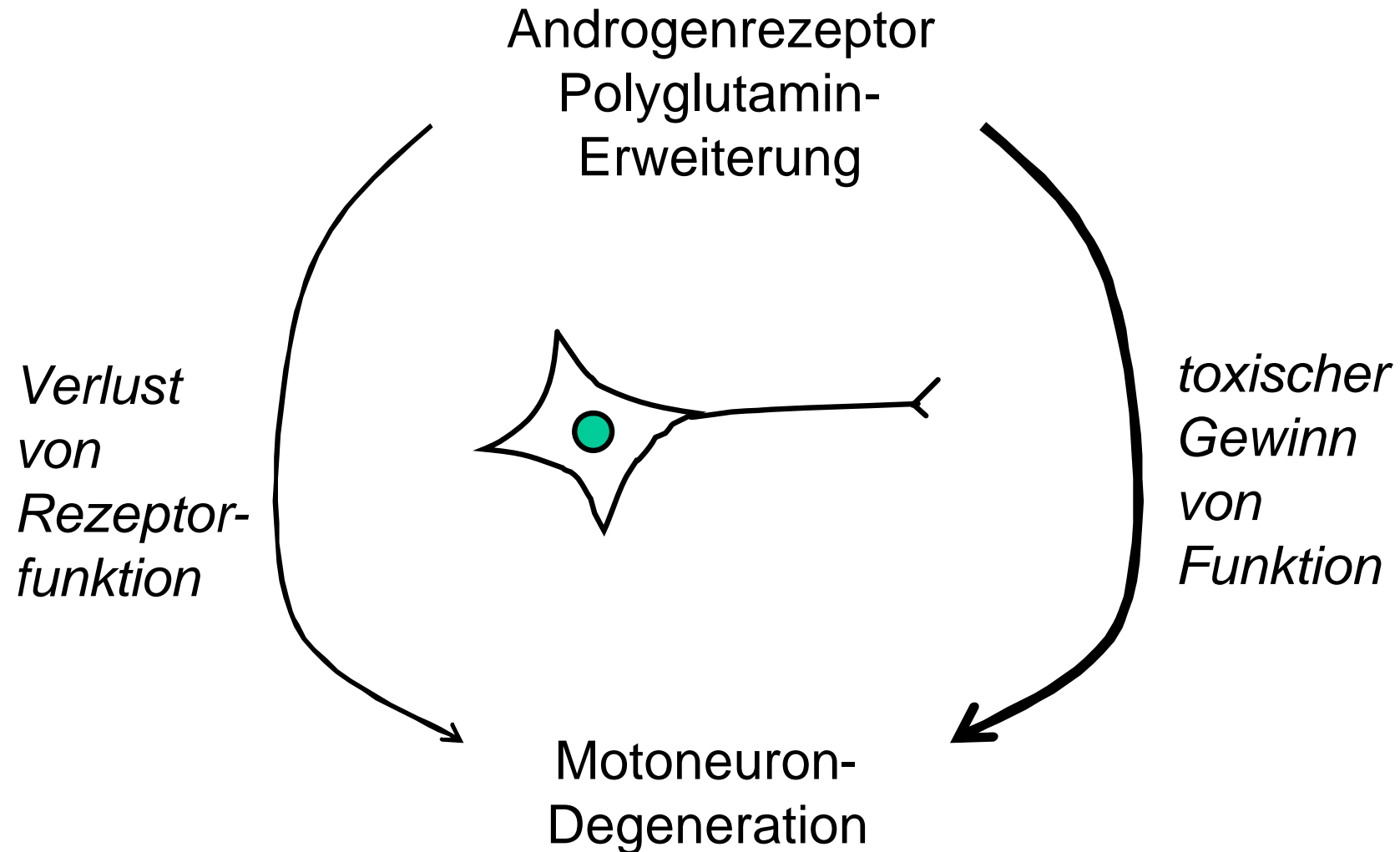


Der Androgenrezeptor bindet an Androgene und dann an die DNA, wo er Zielgene aktiviert:

Androgene:

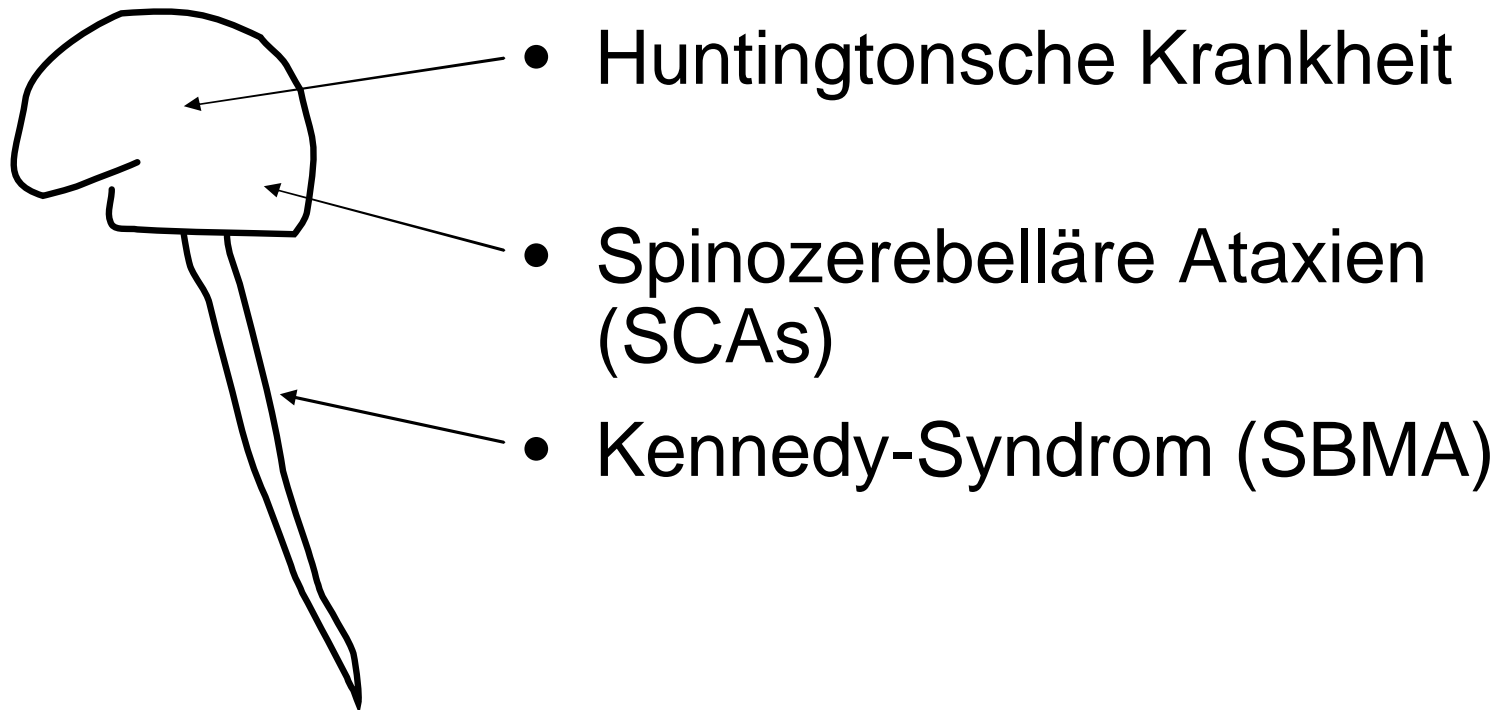


Repeat-Erweiterungen im AR verursachen sowohl Verlust als auch Gewinn an Rezeptorfunktion:



# Andere neurodegenerative Krankheiten werden durch Polyglutamin-Erweiterungen ausgelöst

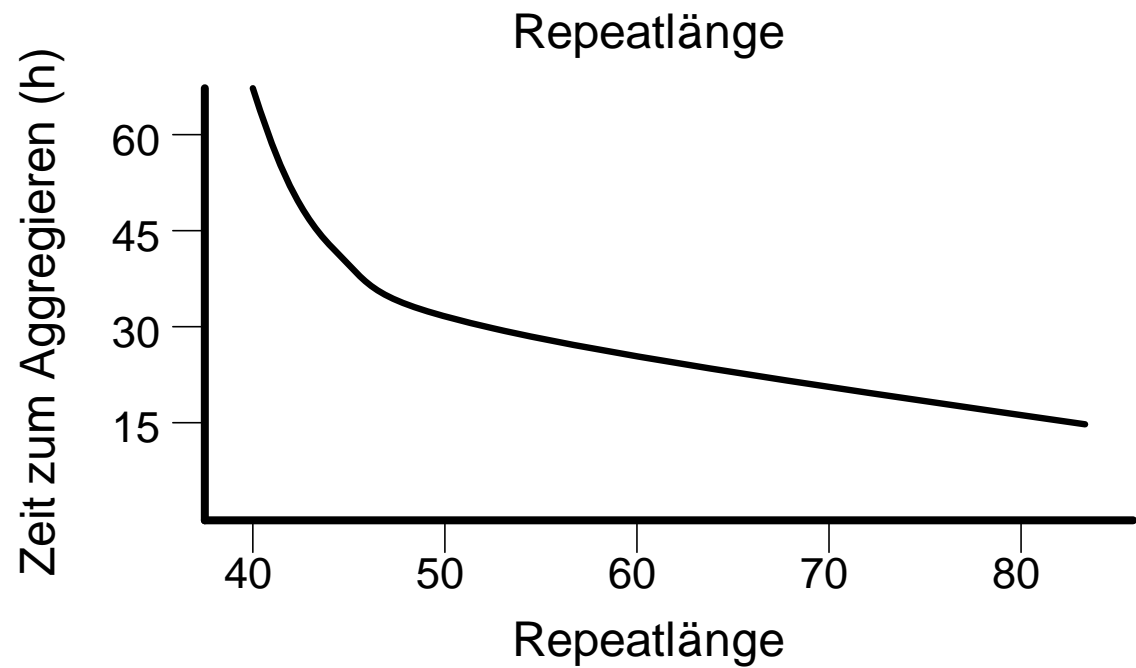
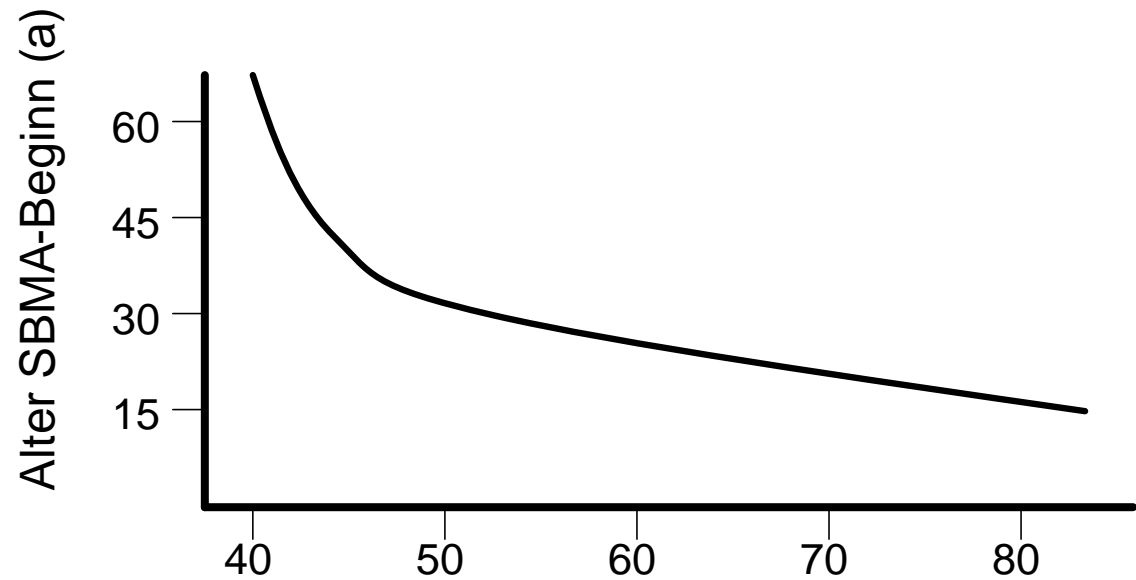
---



# Polyglutamin-Erweiterungs-Krankheiten werden verursacht durch toxische Proteine

---

- Die mutierten Proteine sind giftig in Zellkulturen und Tiermodellen
- Die mutierten Proteine bilden Einschlüsse in Neuronen
- Die mutierten Proteine bilden Aggregate mit steigender Repeat-Länge



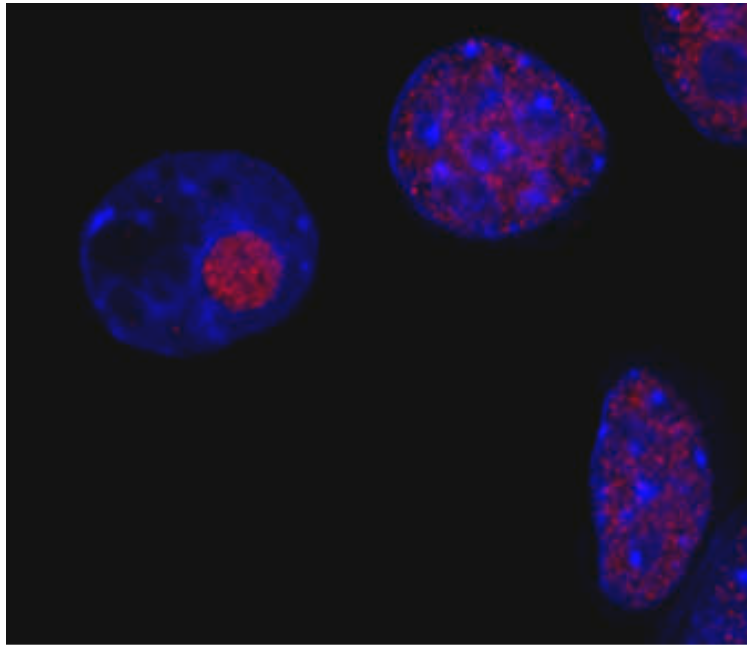
# Giftigkeit mutierter Polyglutamine in Zellkulturen

---

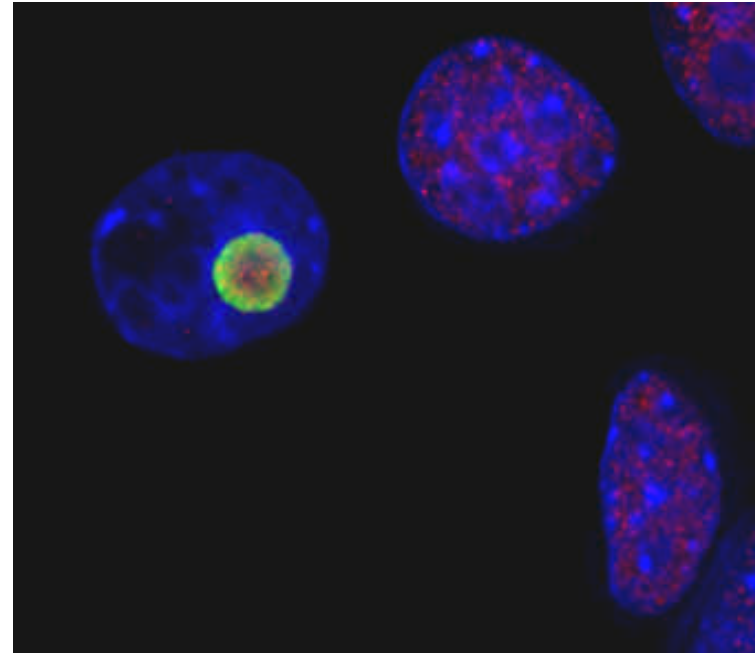
- Repeatlängen abhängig
- Größer mit nuklearer Lokalisation  
\*(Ansammlung bzw. Konzentration im Nukleus = Zellkern)
- Assoziiert mit der Aktivierung von Zelltod-Signalwegen (\*Apoptose)  
\*Unter Apoptose versteht man eine Form des Physiologischen Zelltods, der von einer biologischen Zelle selbst durchgeführt wird. Siehe auch unter Fachbegriffe

# Mutierter AR sondert CBP ab, einen kritischen Faktor für den Zellkern

---



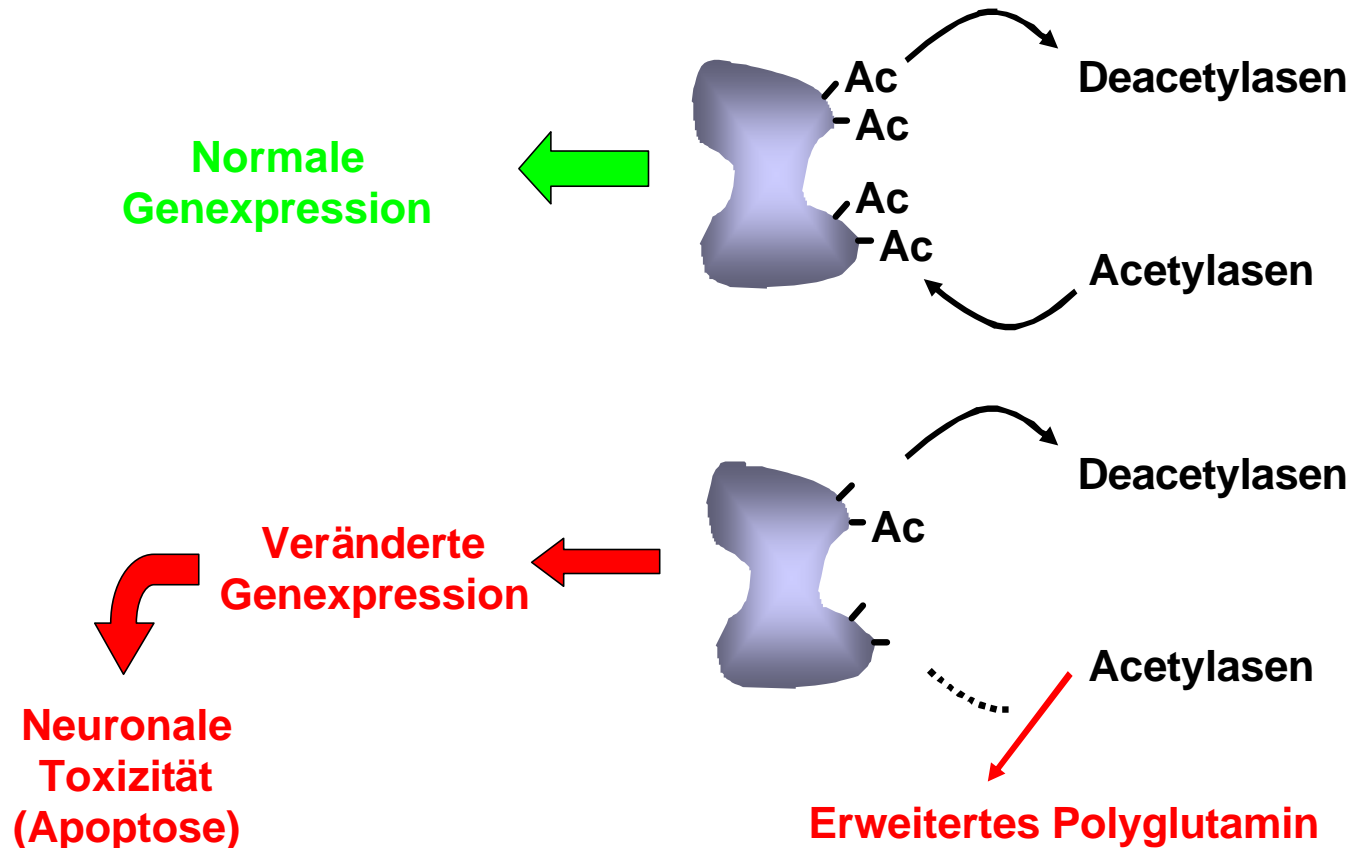
**CBP**



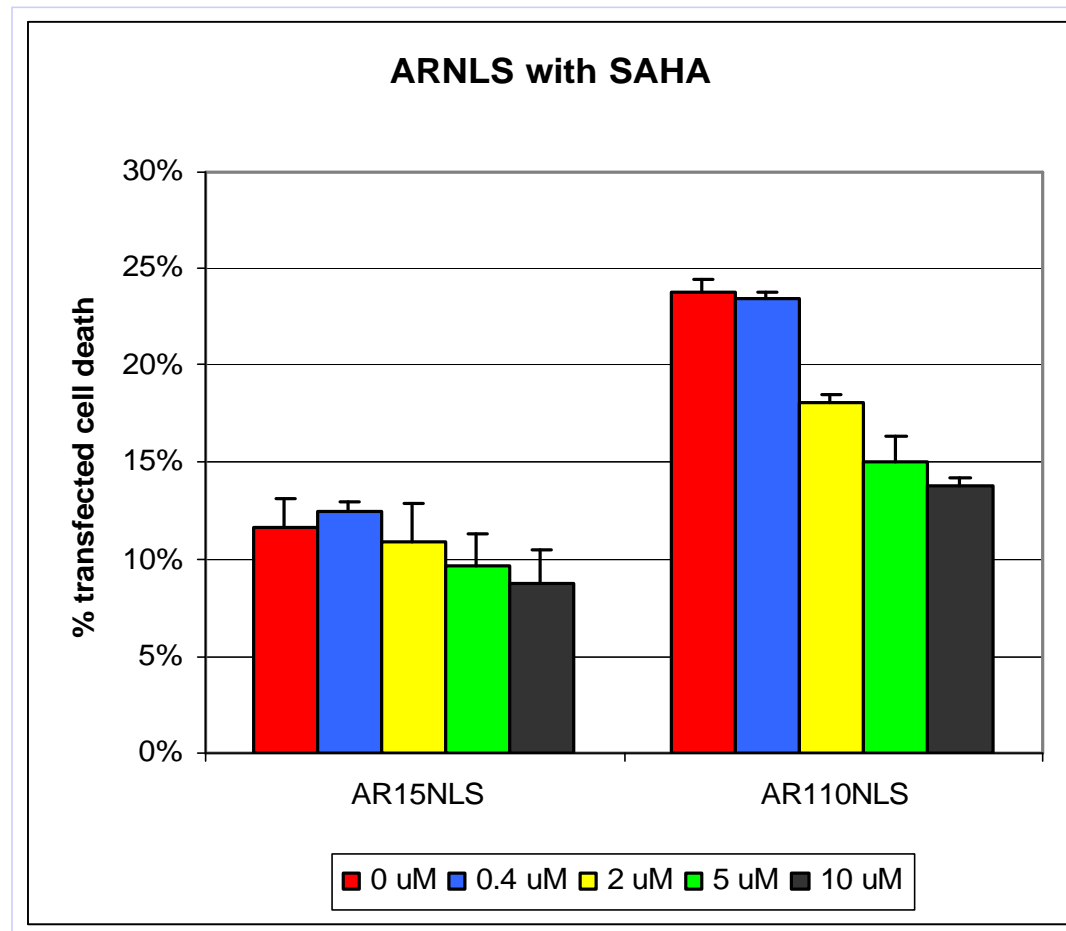
**CBP + mutierter  
Androgenrezeptor**

# Veränderte Acetylierungshypothese

Mutiertes Polyglutamin verringert CBP und andere Acetylasen, verursacht abnehmende Proteinacetylierung, veränderte Genexpression und neuronale Giftigkeit.



# Mutierte Polyglutamin-Giftigkeit wird “gerettet” durch einen Deacetylase-Hemmer (SAHA\*)



\* SAHA = Suberoylanilidhydroxaminsäure

McCampbell *et al*, 2001

# Distal spinale und bulbäre Muskelatrophie mit Stimmfaltenlähmung: Ein Kennedy-Syndrom Doppelgänger?

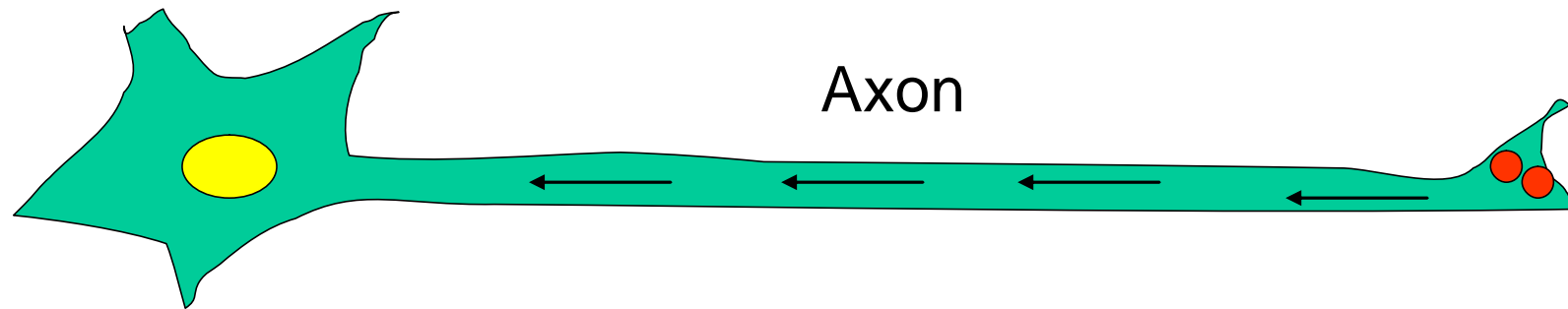
---

- autosomal dominant (befällt Männer & Frauen)
- Ausbruch in 30ern mit Problemen. Flüssigkeiten zu schlucken
- Gesichtsschwäche und später Schwäche und Atrophie in Händen > Füßen
- Verursacht durch Mutation im Dynactin\* (*\* ein Motorprotein*)

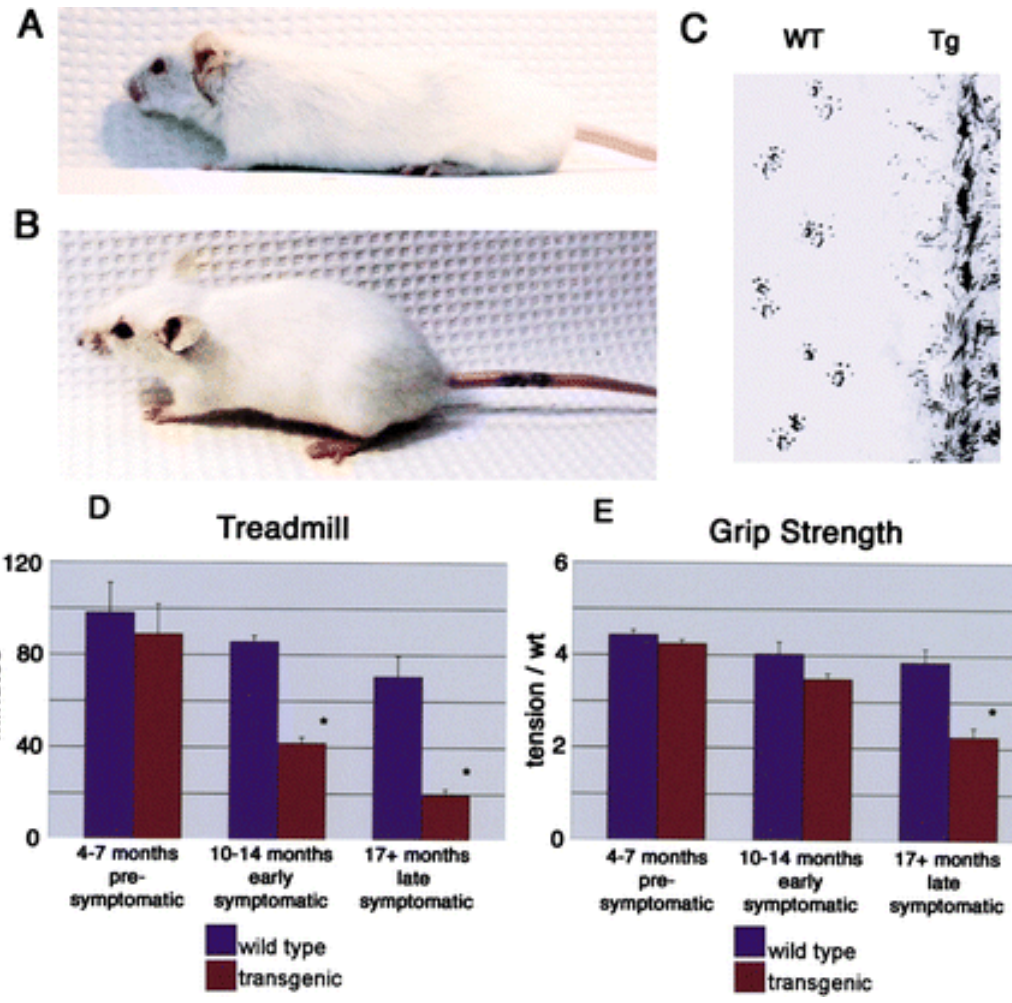


# Dynactin und axonaler Transport

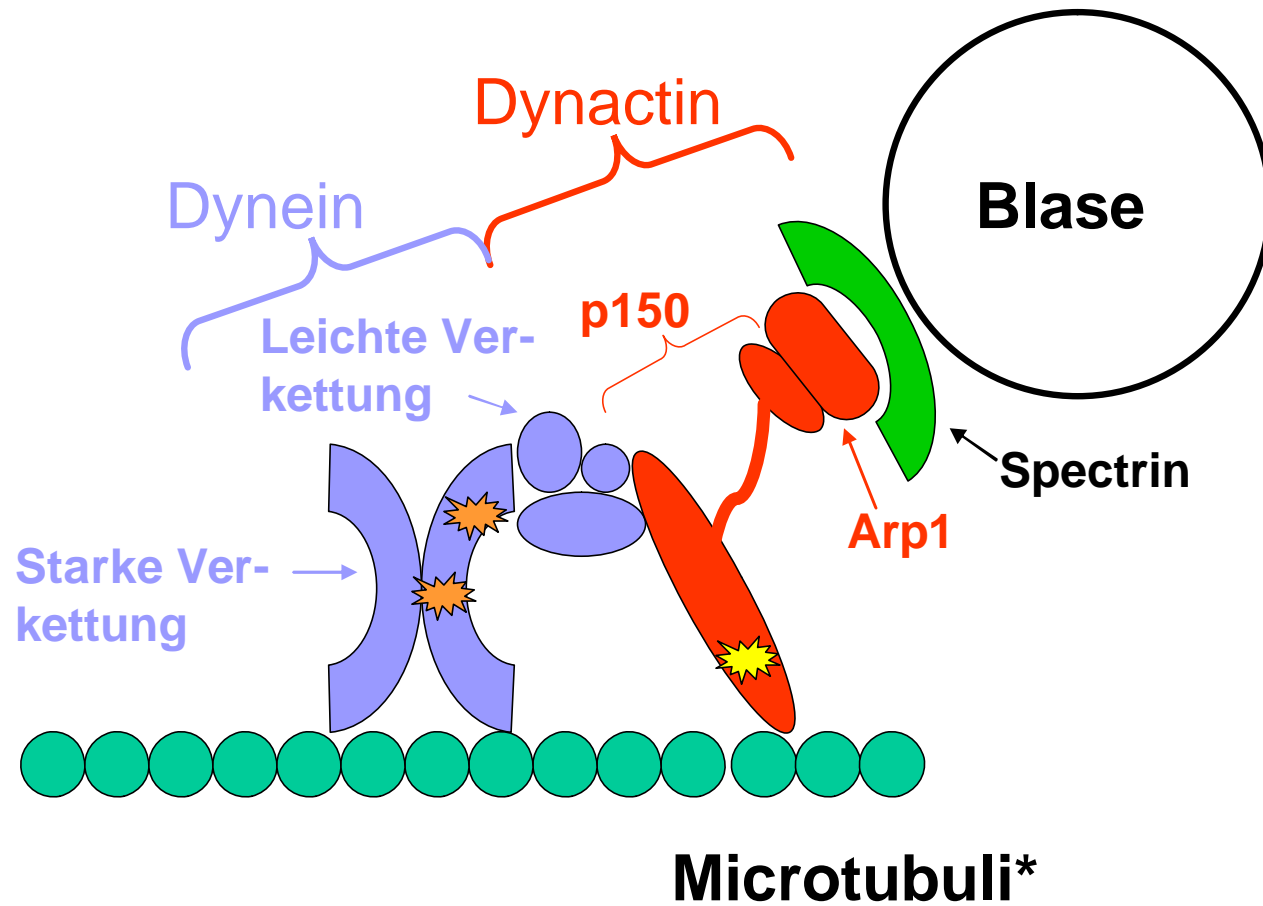
---



- Nervenzellen hängen ab von Dynactin und Dynein, um Stoffe entlang des Axons zu transportieren
- Mäuse mit Dynactin- und Dynein-Mutation zeigen langsam progressive Schwäche durch Degeneration der Motoneuronen



La Monte *et al*, 2002

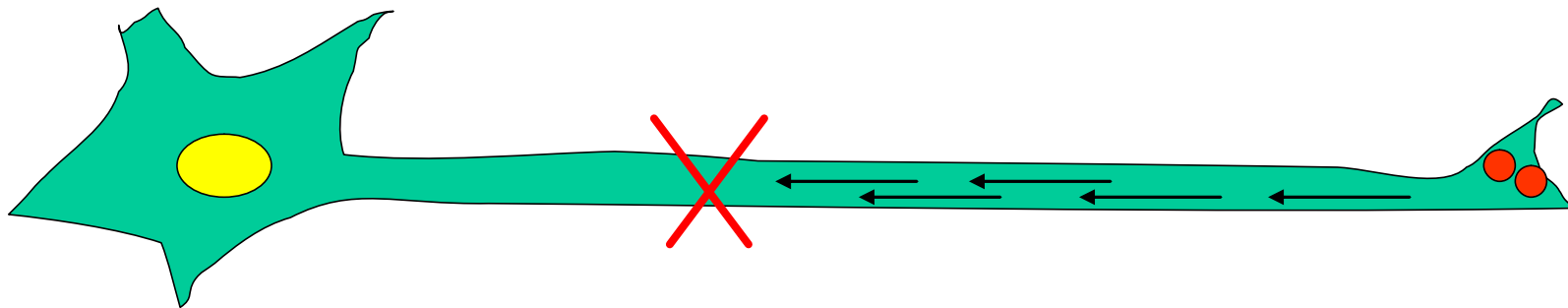


Mutationen in Dynein und Dynactin in Mäusen und Menschen verursachen Motoneuron-Degeneration wie bei SBMA.

# Dynactin-Mutation in Motoneuron-Krankheiten: mögliche Mechanismen

---

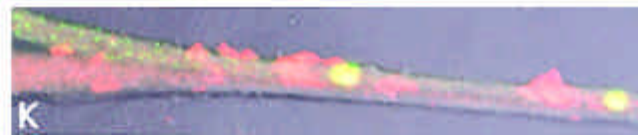
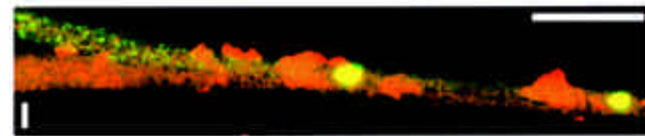
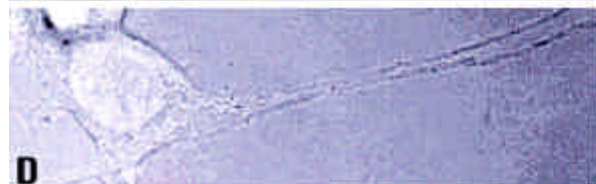
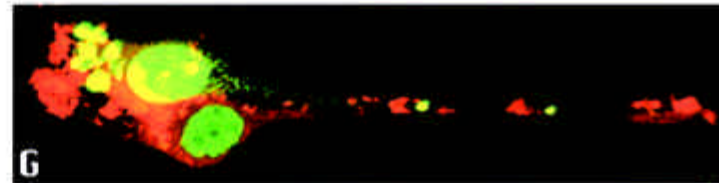
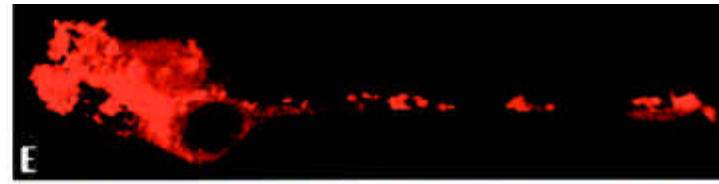
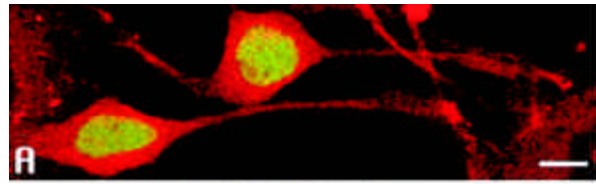
- Fehler der trophischen Meldungen (e.g., VEGF, IGF1, GDNF) die durch axonalen Transport übertragen werden
- veränderte Bewegung anderen Materials in Axonen (axonaler Verkehrsstau)



**Androgenrezeptoren mit verlängertem  
Polyglutamine-Trakt bilden Aggregate,  
die den axonalen Verkehrsfluss und die  
mitochondriale Verteilung in moto-  
neuronalen Prozessen verändern**

**Piccioni F, Pinton P, Simeoni S, Pozzi P, Fascio U, Vismara G,  
Martini L, Rizzuto R, Poletti A.**

FASEB J. Sept 2002



# Polyglutamin Erkrankungen: NINDS Arzneimittel Screening

- 1040 Medikamente, überwiegend für klinischen Einsatz freigegeben
- 29 Prüfungen bezogen auf neurodegenerative Krankheiten
- 14 Polyglutamin-Prüfungen: zellfreie Aggregation, Zellkulturen, Würmer, Fliegen
- “Treffer” als Instrument für weitere Studien der Krankheitsmechanismen und mögliche Hinweise für eine therapeutische Entwicklung

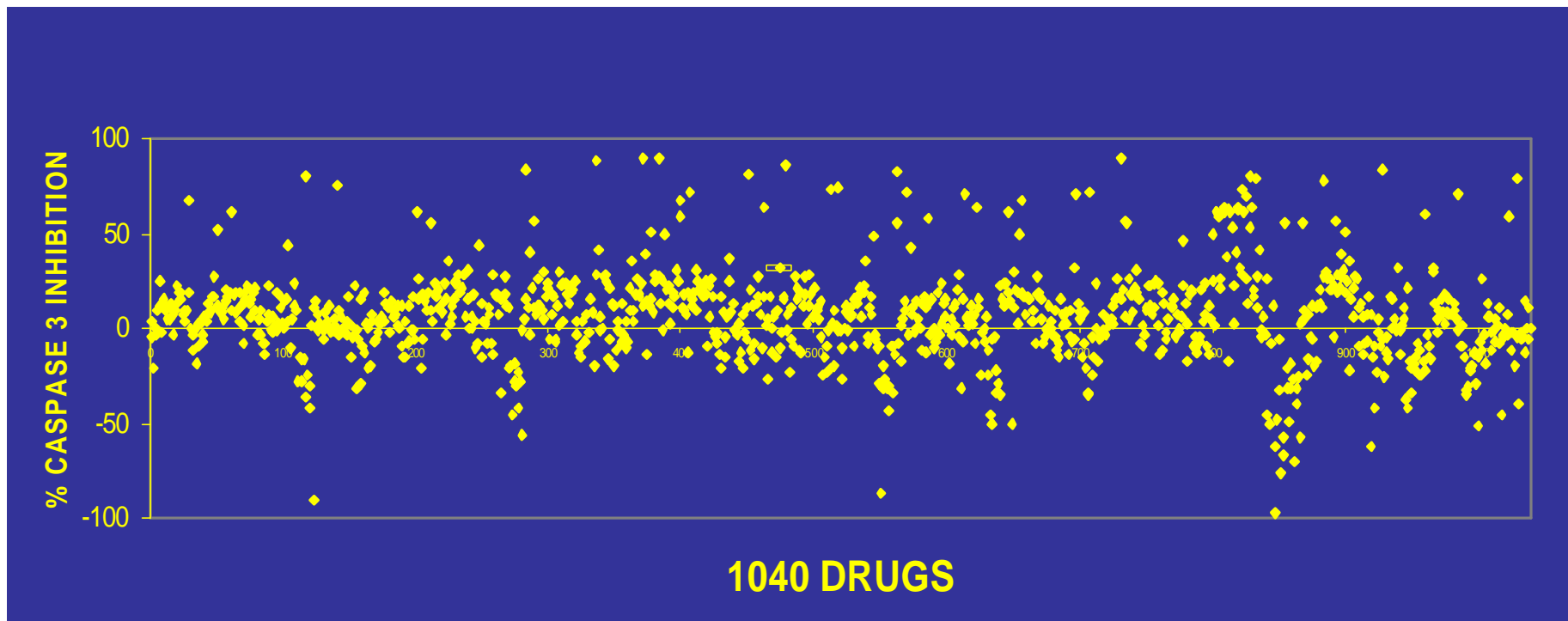


Active approach: postdoc Federica Piccioni joins in the NIH's search for neurological agents.

NINDS

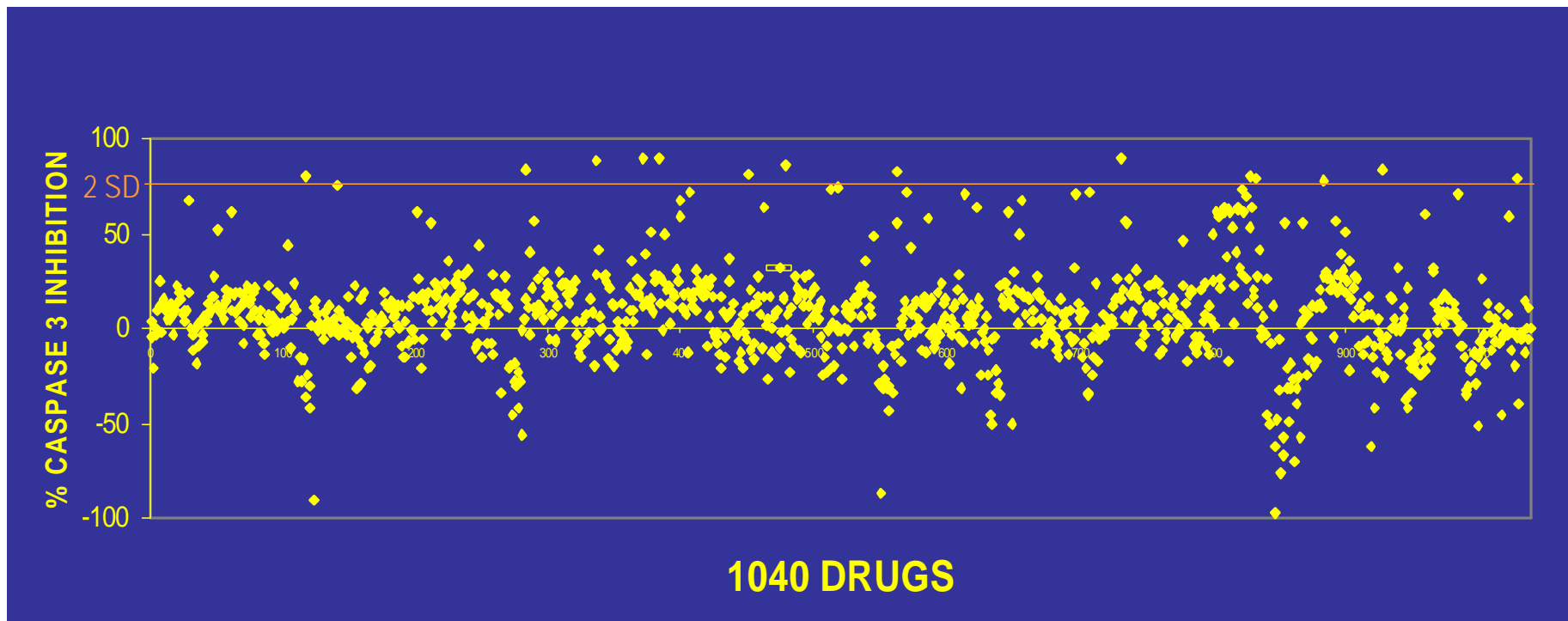
# “Screen”, um Hemmstoffe von polyglutamine-induziertem Zelltod zu identifizieren

---



# “Screen”, um Hemmstoffe von polyglutamine-induziertem Zelltod zu identifizieren

---



# Treffer Präparate

Nerifolin (cardiac glycoside)	Anisomycin (antiprotozoal)
Peruvoside (cardiac glycoside)	Prochlorperazine Edisylate (antipsychotic)
Digitoxin (cardiac glycoside)	Calcimycin (calcium ionophore)
Pyrithione Zinc (antifungal)	Patulin (antibacterial)
Alexidine Hydrochloride (antibacterial)	Lasalocid Sodium (antibiotic)
Strophanthidin (cardiac glycoside)	Suloctidil (vasodilator)
Phenylmercuric Acetate (fungicide)	Terfenadine (antihistamine)
Tyrothricin (topical antibacterial)	Sanguinarine Nitrate (antibacterial)
Celastrol (anti-inflammatory)	Gambogic Acid (antibacterial)
Lanatoside C (cardiac glycoside)	Gentian Violet (antibacterial)

# Treffer Präparate

Nerifolin (cardiac glycoside)	Anisomycin (antiprotozoal)
Peruvoside (cardiac glycoside)	Prochlorperazine Edisylate (antipsychotic)
Digitoxin (cardiac glycoside)	Calcimycin (calcium ionophore)
Pyrithione Zinc (antifungal)	Patulin (antibacterial)
Alexidine Hydrochloride (antibacterial)	Lasalocid Sodium (antibiotic)
Strophanthidin (cardiac glycoside)	Suloctidil (vasodilator)
Phenylmercuric Acetate (fungicide)	Terfenadine (antihistamine)
Tyrothricin (topical antibacterial)	Sanguinarine Nitrate (antibacterial)
<b>Celastrol (anti-inflammatory)</b>	Gambogic Acid (antibacterial)
Lanatoside C (cardiac glycoside)	Gentian Violet (antibacterial)

# Treffer Präparate

Nerifolin (cardiac glycoside)	Anisomycin (antiprotozoal)
Peruvoside (cardiac glycoside)	Prochlorperazine Edisylate (antipsychotic)
Digitoxin (cardiac glycoside)	Calcimycin (calcium ionophore)
Pyrithione Zinc (antifungal)	Patulin (antibacterial)
Alexidine Hydrochloride (antibacterial)	Lasalocid Sodium (antibiotic)
Strophanthidin (cardiac glycoside)	Suloctidil (vasodilator)
Phenylmercuric Acetate (fungicide)	Terfenadine (antihistamine)
Tyrothricin (topical antibacterial)	Sanguinarine Nitrate (antibacterial)
Celastrol (anti-inflammatory)	Gambogic Acid (antibacterial)
Lanatoside C (cardiac glycoside)	Gentian Violet (antibacterial)

# Kennedy-Syndrom: Androgenabhängige Giftigkeit

---

- Die Giftigkeit mutierter Androgenrezeptoren ist bei Fliegen und Mäusen androgen-abhängig
- Anti-androgen (Leuprolide) Behandlung blockiert den Ausbruch der Krankheit und bildet motorische Defizite bei Mäusen zurück

# Kennedy-Syndrom: Therapeutische Möglichkeiten

---

- Deacetylase-Hemmer:  
SAHA, Henylbutyrate
- Neurotrophische Faktoren:  
VEGF, IGF1, GDNF
- Arzneimittel-Screenings:  
Cardiac Glycoside, Celastrol
- Anti-Androgene:  
Leuprolide, Finasteride, Dutasteride

