

Ein DNA-reparierendes Protein verändert die Stabilität der langen CAG-Bereiche im Huntington-Gen

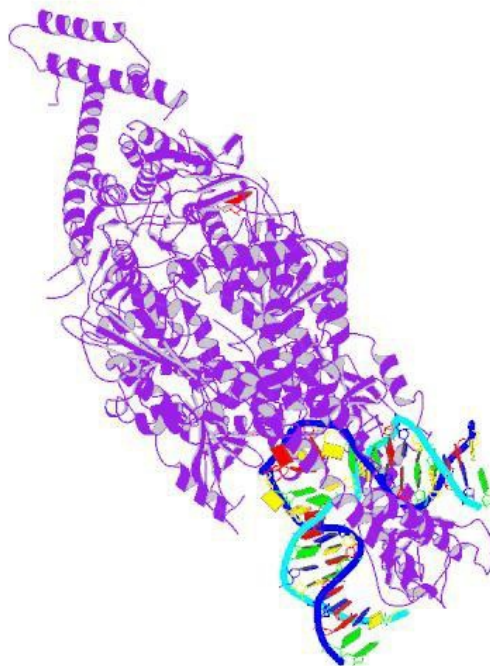
DNA-Reparatur ist ein kritischer Zell-Prozess, Fehler darin könnten die "Wiederholungs-Instabilität" der HK erklären

Von Carly Desmond | 10. Juli 2013 | Bearbeitet von Dr Jeff Carroll
Übersetzt von Michaela Grein | Ursprünglich veröffentlicht am 3. Juni 2013

Das Protein MSH3 hat eine wichtige Funktion in den Zellen: die genetischen Fehler und beschädigte DNA auffindig zu machen und helfen zu reparieren. Allerdings schlägt eine neue Studie von Wissenschaftlern an der Universität von Toronto, Hospital for Sick Children vor, dass MSH3 den Fortschritt bei der Huntington-Krankheit durch eine Erhöhung der CAG-Wiederholungs-Instabilität im Gehirn unterstützen kann.

Das Problem der genetischen Instabilität

Die grundlegende Ursache der Huntington-Krankheit ist gut bekannt. Ein wiederholendes Segment der drei Bausteine des genetischen Codes Cytosin-Adenosin-Guanin (oder einfach "C-A-G") in der Nähe des Anfangs des Huntington-Gens ist bei den Menschen, die die Krankheit entwickeln, übermäßig lang.



Die MSH-Protein-Familie (violett) scannt entlang der DNA (gepaarte Stränge) auf der Suche nach

Fehlern.

Die CAG-Wiederholung zeigt große Vielfalt in der Bevölkerung, auch in nicht betroffenen Individuen. Die normalen Wiederholungslängen können irgendwo im Bereich zwischen 6 und 36 liegen, während Wiederholungen größer als 40 unweigerlich zur Huntington-Krankheit führen.

Aber die Länge der CAG-Wiederholung hat andere, vorausschauende Eigenschaften. Die Anzahl der Wiederholungen kann nicht nur bestimmen, ob eine Person die Huntington-Krankheit entwickeln wird, sondern es kann auch in etwa voraussagen, in welchem Alter die Krankheitssymptome beginnen können aufzutreten. Je länger die Wiederholung, desto früher ist der Beginn der Huntington-Krankheit, im Durchschnitt.

In Familien, die die Mutation tragen, zeigt die Huntington-Krankheit manchmal „Antizipation“ - eine technische Art und Weise zu sagen, dass der Krankheitsbeginn mit jeder neuen Generation früher sein kann. Wissenschaftler haben entdeckt, dass diese Antizipation durch ein biologisches Ereignis namens "genetische Instabilität" erklärt werden kann.

Die Instabilität bezieht sich auf eine Tendenz der sich wiederholenden DNA-Abschnitte durchgehend über die gesamte Lebensspanne eines Individuums zu wachsen. Dies kann zum Beispiel verursachen, dass die CAG-Region im Huntington-Gen länger wird.

Aus Gründen, die nicht verstanden werden, geschieht die genetische Instabilität in einigen Geweben und Zelltypen häufiger als in anderen. Während die Wiederholungslängen im Blut beispielsweise recht stabil sind (dort wo die Proben für die genetische Untersuchung der Huntington-Krankheit entnommen werden), erhöhen sie sich oft in Spermien.

Diese genetische Instabilität erklärt, warum die Antizipation in der Huntington-Krankheit auftritt. Die Wiederholungen neigen dazu, länger zu werden, was im Durchschnitt verursacht, dass Kinder einen früheren Beginn als ihre Eltern haben. Da diese Verlängerung besonders häufig in Samenzellen ist, sind Verlängerungen eher in den Huntington-Genen wahrscheinlich, die von den Vätern vererbt werden als von den Müttern.

Die generationenübergreifenden Effekte der genetischen Instabilität sind seit geraumer Zeit bekannt. Allerdings werfen neuere Studien Licht darauf, wie sie auch Auswirkungen auf die Krankheitsprognose der einzelnen Patienten haben kann.

Instabilität im Gehirn

Die Gehirnschäden bei der Huntington-Krankheit haben ein spezifisches Muster: nicht alle Teile des Gehirns degenerieren gleichermaßen. Die Teile des Gehirns, die besonders anfällig für das Absterben in der Huntington-Krankheit sind, werden Striatum und Gehirnrinde genannt.

Interessanterweise haben Wissenschaftler entdeckt, dass diese Gehirnregionen auch die Bereiche sind, die die signifikantesten Ebenen der Wiederholungs-Instabilität zeigen.

Da die Wiederholungslänge so eng mit dem Ausbruchsalter der Huntington-Krankheit assoziiert wird, könnte die Verlängerung der CAG-Wiederholung in diesen Gehirnregionen möglicherweise erklären, warum sie in der Krankheit selektiv verlorengehen. Um diese Idee weiter zu unterstützen, die Huntington-Patienten, die die schwersten Gehirnschäden zeigen, sind diejenigen mit den höchsten Ebenen der CAG-Wiederholungs-Instabilität.

Diese Ergebnisse werfen eine wichtige Frage auf: Warum haben manche Huntington-Patienten eine höhere genetische Instabilität im Gehirn? Welches Problem kommt zuerst, verursachen mehr Gehirnschäden erhöhte Instabilität oder verursacht Instabilität gar schlimmere Gehirnschäden?

In einem Versuch, dieses Problem direkt in Angriff zu nehmen, suchte das Team unter der Leitung von Dr. Christopher Pearson am Hospital for Sick Children in Toronto nach Genen, die Unterschiede in der genetischen Instabilität von einer Person zur nächsten kontrollieren könnten. In diesem Streben tauchte ein Gen namens MSH3 als erster Anwärter auf.

„Leider ist ein Nebenprodukt des Reparatur-Prozesses, dass zusätzliche CAG-Wiederholungen fälschlicherweise zu der Sequenz hinzugefügt werden können. Wie bei einer Lawine, je mehr Wiederholungen hinzugefügt wurden, desto größer wird das ursprüngliche Problem. Dies ist die Wurzel der genetischen Instabilität.“

Der Beweis

Um nach Genen Ausschau zu halten, die die genetische Instabilität kontrollieren könnten, fügten die Forscher ein kleines, aber giftiges Fragment des Huntington-Gens in zwei verschiedenen **Stämme** von Mäusen. Verschiedene Stämme von Mäusen sind ein bisschen wie Menschen aus verschiedenen Familien oder verschiedene Hunderassen - obwohl sie alle Mäuse sind, haben sie unterschiedliche genetische Hintergründe.

Die Forscher haben herausgefunden, dass die Instabilität des Huntington-Gens in einem Stamm von Mäusen (genannt B6) aufgetreten ist, aber nicht in dem anderen (genannt CBY). Aus früherer Forschung auf genetische Instabilität, die durch das Pearson Labor und andere durchgeführt wurde, vermuteten die Forscher, dass die dramatischen Unterschiede zwischen den Mäusen auf Abweichungen in einem bestimmten biologischen Prozess hinauslaufen könnte, die sogenannte **Fehler-Reparatur** und insbesondere auf einen ihrer wichtigsten Akteure, das MSH3-Protein.

Um zu testen, ob die genetischen Unterschiede in MSH3 die Veränderung in der Wiederholungs-Instabilität verursachen, übertrugen die Wissenschaftler das MSH3-Gen aus den CBY-Mäusen (die zuvor keine Verlängerung der CAG-Wiederholung zeigten) in den B6-Stamm und umgekehrt.

Die Ergebnisse waren dramatisch. Das Umdrehen der Gene zwischen den Maus-Stämmen verursachte eine vollständige Umkehrung der Wiederholungs-Instabilität. Die CBY-Mäuse, die zuvor immun waren gegen die Erhöhungen der Wiederholungslänge, waren jetzt die mit der höchsten Belastung, während der B6-Stamm wenig Wiederholungs-Instabilität zeigte. Die Wirkung resultierte aus dem MSH3-Gen!

Um festzustellen, was die Diskrepanz verursachen könnte, betrachteten die Forscher die genetischen Sequenzen des MSH3-Gens von beiden Maus-Stämmen. Innerhalb des CBY-Stammes wurde eine einzige Mutation identifiziert, die gefunden wurde, um eine signifikante Wirkung auf die Funktion des MSH3 zu haben. Diese einzelne Mutation verursachte, dass das MSH3-Protein instabil und schnell von der Zelle abgebaut wurde. Als Ergebnis würde jedes MSH3 durch die Zellen schnell abgebaut werden und entsorgt, wodurch die Gesamthöhe erheblich reduziert wird.

Diese Feststellungen legen zwei Dinge nahe: dass wenn eine Person auf natürliche Weise eine ähnliche Mutation in ihrem MSH3-Gen trägt, könnte sie vielleicht auch reduzierte CAG-Wiederholungs-Instabilität haben und damit eine bessere Prognose der Krankheit, und zweitens, dass die Herstellung von Medikamenten, die auf MSH3 zielen, wertvoll sein könnte für die Behandlung der Huntington-Krankheit, unter der Annahme, dass die Instabilität wichtig ist.

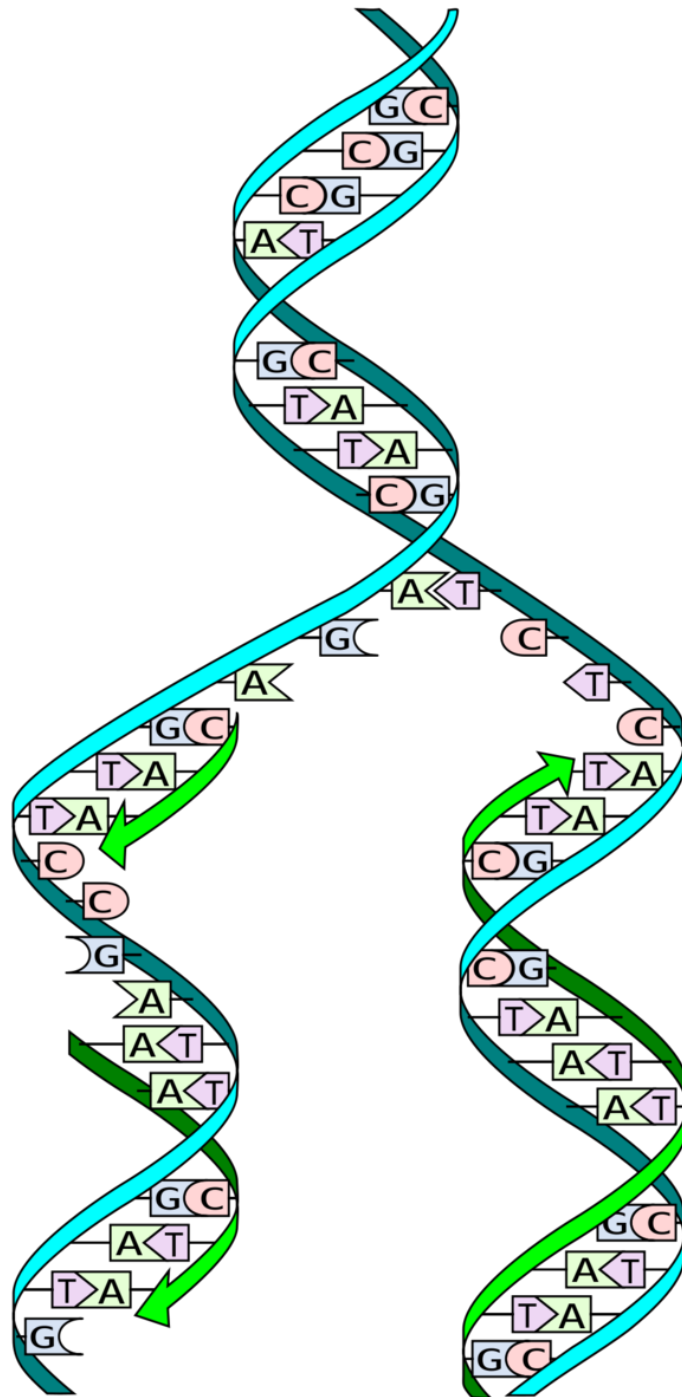
Fehler-Reparatur und das MSH3-Protein

Also was genau macht MSH3, und wie könnte es in der Lage sein, Einfluss auf die Prognose der Huntington-Krankheit zu nehmen? Um dies am besten zu erklären, müssen wir ein wenig über den recht wichtigen biologischen Prozess lernen, der oben erwähnt wurde, die **DNA-Fehler-Reparatur**.

DNA-Reparatur im Allgemeinen ist ein notwendiger Prozess, der unseren Zellen erlaubt, Fehler oder Mutationen, die in unserem genetischen Code entstehen, zu korrigieren. Diese Mutationen können durch mehrere Ereignisse verursacht werden, teilweise von den normalen zellulären Aktivitäten und einige von Umweltschäden, wie UV-Licht oder Chemikalien. Einige genetische Insulte können Brüche in der DNA verursachen, während andere einzelne Mutationen einschleusen - Veränderungen in der Reihenfolge der Buchstaben in der DNA.

Fehler-Reparatur-Proteine wie MSH2, MSH3 und MSH6 suchen nach zwei verschiedenen Arten von genetischen Fehlern: "Fehler", die auftreten, wenn die DNA in Zellen kopiert werden, die sich teilen, und kleine Schleifen, die sich innerhalb der DNA nach einem einzelnen Strangbruch bilden können.

Die CAG-Wiederholungen, die die Huntington-Krankheit verursachen, sind besonders anfällig für die Bildung dieser kleinen Schleifen der DNA. Der Grund dafür liegt im Zusammenhang mit den grundlegenden Eigenschaften der DNA, die es möglich machen, dass sie innerhalb der Zelle kopiert werden kann.



Während der "Replikation" von DNA werden zwei komplementäre Stränge der "Doppel-Helix" getrennt und neue Stränge durch aufeinanderfolgende Zugabe von komplementären DNA-Buchstaben gebaut - perfektes Duplizieren der Doppel-Helix in dem Prozess.

Quelle: Madeleine Price Ball

Viele Menschen haben gehört, dass DNA eine „Doppel-Helix“ ist. Dies bedeutet im Grunde, dass es aus zwei Strängen gemacht ist, die eine gewickelte Struktur bilden. Diese DNA-Stränge werden oft als Kopien voneinander beschrieben oder spiegelbildlich, aber dies ist nur teilweise wahr.

Die DNA besteht aus nur 4 verschiedenen Genbausteinen namens Nucleotiden hergestellt, die Cytosin (C), Guanin (G), Adenosin (A) und Thymin (T) heißen. C hat eine natürliche Affinität für G, während A von T angezogen wird.

Wenn die DNA repliziert wird, wird die Doppel-Helix auseinandergezogen in zwei einzelne Stränge. Spezialisierte molekulare Maschinen, die sogenannte „Polymerasen“, lesen dann den genetischen Code, jeweils einen Buchstaben zu einem Zeitpunkt, erzeugen einen neuen zweiten Strang und wiederum eine neue Kopie der DNA.

Dazu nutzen die Polymerasen die natürliche Affinität der Nukleotide. Zum Beispiel wenn die Maschinerie ein C in der genetischen Sequenz erreicht, rekrutiert sie ein G in den wachsenden DNA-Strang hinein, und wenn sie ein T entdeckt, verbindet sie es mit einem A. Deshalb sagen wir, dass die beiden DNA-Stränge keine exakten Kopien der jeweils anderen sind. Sie liefern die Informationen, um den zweiten Strang herzustellen, sind aber keine Nachbildung.

Jetzt gehen wir zurück zu den CAG-Wiederholungen. Wenn ein Strang der DNA in der Nähe oder innerhalb einer langen CAG-Wiederholung bricht, kann es diesen Strang befreien, um eine Schleife zu bilden durch die natürliche Affinität der C's und G's innerhalb seiner Sequenz.

Die zwei Fehler-Reparatur-Proteine MSH2 und MSH3 kommen zusammen, um diese Arten von DNA-Schleifen zu suchen und zu reparieren. Leider ist ein Nebenprodukt der Reparatur, dass zusätzliche CAG-Wiederholungen fälschlicherweise zu der Sequenz hinzugefügt werden können. Wie eine Lawine, je mehr Wiederholungen hinzugefügt werden, desto größer wird das ursprüngliche Problem. Dies ist die Wurzel der genetischen Instabilität.

Also was genau passiert in den CBY-Mäusen, dass sie gegen die Verlängerung der Wiederholung resistent macht? Denken Sie daran, die Forscher fanden heraus, dass die CBY-Mäuse eine Mutation in der genetischen Sequenz des MSH3 hatten, die verursacht hatte, dass das Protein instabil wird. Mit weniger verfügbarem MSH3, um die DNA-Schleifen in den CAG-Wiederholung des Huntington-Gens zu finden und zu korrigieren- möglicherweise zusätzliche CAG in den Prozess hinzufügen – kommt die genetische Instabilität zum Stillstand.

Was kommt als nächstes?

Was bedeutet all dies für die Huntington-Patienten? Gerade jetzt, ist alles was man vermutet, dass einer der Gründe, warum es eine Variation des Ausbruchsalters zwischen Menschen mit gleichen Wiederholungslängen gibt, wegen der unterschiedlichen Fähigkeit ihrer MSH3-Proteine diese DNA-Schleifen zu korrigieren sein könnte. Wenn Menschen, die eine ähnliche Mutation tragen, die ähnlich der in den Mäusen identifizierten ist, könnten sie einen verzögerten Verlauf der Erkrankung haben.

In der Theorie zeigt die Studie auch, dass wenn wir die Aktivität des MSH3-Proteins bei Huntington-Patienten verändern würden könnten, könnten wir die Menge der Wiederholungs-Instabilität in ihrem Huntington-Gen verändern. Wenn die Wiederholungs-Instabilität wichtig ist für die Entwicklung der Huntington-Krankheit, könnte dies die Entwicklung der Krankheit theoretisch verlangsamen.

Die Herausforderung beim Zielen auf MSH3 ist jedoch, dass die DNA-Reparatur ein wichtiger Prozess für alle Zellen im Körper ist. Wenn die Mutationen in den Genen nicht effizient korrigiert werden können, haben sie das Potenzial sich anzusammeln und zu Krebs zu führen. Es bleibt abzuwarten, ob die Störung der MSH3-Aktivität genug toleriert werden könnte, um den Ausbruch der Huntington-Krankheit zu verhindern ohne andere schwere Krankheiten zu verursachen.

Diese Studie macht keine Versprechen über das therapeutische Potenzial der Forschung, aber sie haben sicherlich Interesse an der Verfolgung von MSH3 bei Patienten geweckt. Je mehr wir über die verschiedenen Gene wissen, die die Huntington-Krankheit beeinflussen können, desto besser können die Informationen verwendet werden, um eine verbesserte Versorgung der Patienten durch eine genauere Krankheitsprognose bereitzustellen.

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

GLOSSAR

CAG-Wiederholung Der Abschnitt der DNA am Anfang des Huntington-Gens, der die Sequenz CAG viele Male wiederholt enthält und ungewöhnlich lang ist bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2019. 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 26. Januar 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/130>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.