

Neue genetische Untersuchung der Huntington-Krankheit liefert wichtige Medikamentenziele

Genetische Studie bestätigt: Unterschiede in DNA-Reparatur-Genen beeinflussen das Alter bei Ausbruch der HK-Symptome



Von Dr Leora Fox

15. Januar 2017

Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Ursprünglich veröffentlicht am 2. Mai 2016

Es ist ein großes Rätsel, warum verschiedene Menschen mit der gleichen Huntington-Mutation manchmal Symptome in sehr unterschiedlichem Alter entwickeln. Im vergangenen Jahr gab uns eine riesige genetische Analyse einige interessante Hinweise, und jetzt konzentrieren sich die Forscher auf die vielversprechendsten Ergebnisse. Eine aktuelle Studie zeigt, dass kleine Veränderungen innerhalb der Gene, die die beschädigte DNA reparieren können, eine große Wirkung auf das Alter des Beginns der Huntington-Krankheit und verwandten Krankheiten haben können.

Verfolgung der Gründe für unterschiedliches Alter beim Symptombeginn

Die Huntington-Krankheit ist eine erbliche Erkrankung, so dass eine Person, deren Eltern- oder Großeltern die Erkrankung hat, selbst das Risiko hat, eines Tages Symptome zu entwickeln. Gerade diejenigen, die durch die genetische Untersuchung wissen, dass sie positiv sind und das Huntington-Gen in sich tragen, stehen vor einer großen und einschüchternden Unbekannten: Wann werden die Symptome beginnen sich zu entwickeln?



DNA-Schaden ist eine physische Veränderung der DNA, wie ein Bruch in der verdrehten

An der Wurzel der Huntington-Krankheit liegt ein winziges genetisches Stottern, ein wiederholter Abschnitt von CAG-Buchstaben im DNA-Code, der zu lang ist, um richtig zu funktionieren. Die Länge dieses wiederkehrenden Segmentes gibt uns einen Hinweis darauf, wann die Symptome beginnen könnten - im Durchschnitt führen längere Mutationen zu früheren Ausbrüchen. Aber das ist nicht die ganze Geschichte, dass Ärzte in der Lage sein würden, genau vorherzusagen, wann die Huntington-Krankheit auftreten wird. Oft können Menschen mit der gleichen Mutationslänge, sogar diejenigen, die nah verwandt sind, sich beim Beginn der Symptome um Monate, Jahre oder sogar Jahrzehnte unterscheiden.

Um dieses Phänomen zu verstehen, haben Huntington-Forscher neue genetische Hinweise verfolgt, in der Hoffnung weitere Behandlungsziele aufzudecken, die die Entwicklung der Symptome verzögern könnten. Durch die Analyse großer Populationen von freiwilligen Patienten und Familien mit der Huntington-Mutation haben Wissenschaftler Unterschiede in anderen Genen entdeckt, die das Alter des Beginns der Huntington-Krankheit beeinflussen könnten, diese sind bekannt als genetische Modifikatoren.

Wir berichteten im vergangenen Jahr über eine Genom-weite Assoziationsstudie (GWAS), die auf viele mögliche Modifikatoren blickte und eine ganz neue Forschungsumgebung bei den genetischen Ungleichheiten eröffnete, die die Symptome beschleunigen oder verzögern könnten. Eine neuere Studie konzentrierte sich auf eine Reihe von Genen, die für die Ausbesserung beschädigter DNA wichtig sind. Sie zeigte auf, dass kleine Änderungen an der Maschinerie zur Selbstreparatur das Alter des Ausbruchs der Huntington-Krankheit und verwandten erblichen Krankheiten beeinflussen können.

Die Huntington-Krankheit ist Teil einer Familie von genetischen Krankheiten

Der DNA-Code ist der wesentliche Satz von Anweisungen in einer Zelle, der die Details liefert, wie jedes einzelne Stück der Maschinerie zu bauen ist, das benötigt wird, um reibungslos zu funktionieren. DNA-Moleküle haben zwei Stränge, die sich gegenseitig wie eine verdrehte Leiter oder „Doppelhelix“ krümmen. Jeder Strang hat ein unterstützendes Rückgrat, das einen Code enthält, der in der Sprache der Nukleinsäuren Adenin ‚A‘, Guanin ‚G‘, Cytosin ‚C‘ und Thymin ‚T‘ geschrieben ist.

„Eine gemeinsame Rolle zwischen den Poly-Q-Erkrankungen, bemerkt in einer kürzlichen klinischen Studie, ist eine Reihe von Genen, die existieren, um die beschädigte DNA auszubessern.“

Je drei Basen bilden eine Informationseinheit, die die Grundlage für die Schaffung einer Aminosäure ist, die Bausteine der Proteine. Das Muster C-A-G bildet die Aminosäure namens Glutamin, die oft mit dem Buchstaben Q bezeichnet wird. Menschen mit der

Huntington-Krankheit haben übermäßige CAG-Wiederholungen im Huntington-Gen und besitzen daher zusätzliche Glutamine (Q's) im Huntingtin-Protein. Aus diesem Grund wird die Huntington-Krankheit manchmal als Polyglutamin oder Poly-Q-Störung bezeichnet.

In der Tat ist die Huntington-Krankheit nicht die einzige Polyglutamin-Störung - mehrere andere erbliche Krankheiten werden durch CAG-Wiederholungen in verschiedenen Teilen des Genoms verursacht. Zwei Beispiele sind Spinocerebelläre Ataxie (englisch: spinocerebellar ataxia, abgekürzt mit SCA), zu der Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht und der Koordination gehören, und Spinobulbäre Muskelatrophie (englisch: spinal bulbar muscular atrophy, abgekürzt mit SBMA), die in der Regel Männer betrifft und Muskelschwäche und Hormon-Ungleichgewichte verursacht. Eine Gemeinsamkeit zwischen den CAG-Wiederholungs-Erkrankungen ist, dass längere Wiederholungen früheres Alter des Symptom-Beginns verursachen. Und es stellt sich heraus, dass einige der gleichen genetischen Modifikatoren, die zum Timing der Huntington-Symptome beitragen, bei anderen Poly-Q-Krankheiten eine ähnliche Rolle spielen.

Die Erforschung der DNA reparierenden Gene nach Hinweisen auf den Symptombeginn

Eine gemeinsame Rolle zwischen den Poly-Q-Erkrankungen, bemerkt in einer kürzlichen klinischen Studie, ist eine Reihe von Genen, die existieren, um die beschädigte DNA auszubessern. Um dies zu studieren, verließen sich Wissenschaftler auf eine große Gruppe von Freiwilligen mit der Huntington-Krankheit und anderen Polyglutamin-Störungen, die bereits Bewegungssymptome hatten. Die Forscher verwendeten die CAG-Wiederholungslänge jedes Teilnehmers, um ein „vorhergesagtes“ Alter des Auftretens zu berechnen und verglichen es mit dem tatsächlichen Alter des Ausbruchs. Dann analysierten sie kleine Unterschiede in den DNA-Reparatur-Genen jeder Person. Sie wollten verstehen, welche kleine genetische Veränderung am ehesten das Alter verändert, dass die Symptome bei der Huntington-Krankheit und anderen CAG-Wiederholungs-Erkrankungen auftreten.

Aber warum haben wir eigentlich Gene, die uns helfen, andere Gene ... zu reparieren? Und in welcher Beziehung stehen die zur Huntington-Krankheit, wenn sie die Huntington-Mutation nicht reparieren?



DNA-Reparatur-Gene setzen eine eingebaute Mannschaft aus Handlanger-Proteinen auf, um Dinge aufzuräumen

Erstens ist es wichtig, die Unterscheidung zwischen den DNA-Schäden und der DNA-Mutation zu machen. Mutationen sind gewöhnlich angeborene Variationen in der Grundsequenz der DNA, die sich von der Norm unterscheiden und Krankheiten verursachen können, wie zusätzliche CAG-Wiederholungen oder ein fehlendes Stück, das zu einem fehlenden Protein führt. Die DNA-Schädigung ist eine physische Veränderung der DNA: üblicherweise ein Bruch in der verdrehten Leiter, die die Basenpaare unterstützt, oder irgendeine unnötige biologische Schmiere, die an dem Code festhängt und ihn unlesbar macht.

Dies geschieht VIEL öfter, als man vielleicht denkt, angesichts dessen, dass der genetische Code für das Schicksal der Zelle ungeheuer wichtig ist - in der Tat kann eine minimale Schädigung unserer DNA zwischen zehntausend und einer Million Mal pro Tag auftreten. Der Schaden kommt in erster Linie von reaktivem Sauerstoff, einem Nebenprodukt der normalen Art und Weise wie unsere Körper Energie herstellen und verbrauchen, aber es kann auch durch Umweltfaktoren wie chemische Belastung oder zu viel Sonne verursacht werden.

Wenn der genetische Code von diesen Arten von physischem Trauma leidet, liefern DNA-Reparatur-Gene die Informationen, die erforderlich sind, um den Schaden zu erkennen und eine eingebaute Mannschaft von Handlanger-Proteinen aufzustellen, um die Dinge aufzuräumen. Die Zelle kann die Maschinerie fördern, um Brüche zu unterbrechen, ungewollte Bindungen zu trennen oder unnötige chemische Zusätze zu entfernen. In den Zellen, die sich teilen und vermehren, räumen Reparier-Gene die DNA während einer zeitlich festgelegten Pause im Teilungsprozess auf, so dass der Schaden nicht an eine neue Zelle weitergegeben wird.

Alternative genetische „Rechtschreibung“ beeinflusst das Alter des Ausbruchs

In der letztjährigen Genom-weiten Assoziationsstudie (GWAS) entdeckten Huntington-Forscher viele verschiedene genetische Modifikatoren, die mit früher oder später auftretenden Bewegungssymptomen verbunden waren, einschließlich der DNA-Reparatur-Gene. In der aktuellen Studie konzentrierte sich eine Gruppe von Wissenschaftlern und Klinikern auf die wichtigsten dieser Reparatur-Gene, und führten eine konzentrierte Analyse bei 1.500 Freiwilligen aus der ganzen Welt durch. In der neuen Studie wurden Menschen mit anderen CAG-Wiederholungsstörungen aufgenommen, um die Verbindung zwischen dem Alter des Symptombeginns und den Genen, die bei der DNA-Reparatur beteiligt sind, zu bestätigen und zu stärken.

„Was klar ist, ist, dass die Selbstheilung des Genoms wichtiger ist, als wir es uns bei Polyglutamin-Erkrankungen vorgestellt haben, und winzige genetische Veränderungen in den DNA-Reparatur-Genen können bei Menschen zu einem früheren oder späteren Auftreten der Symptome führen.“

In jedem DNA-Reparatur-Gen, das sie untersuchten, konzentrierten sie sich auf winzige Veränderungen an einer einzelnen Nuklein-Base (wie ein A anstelle eines G). Diese Ein-Buchstaben-Rechtschreib-Unterschiede werden Einzelnukleotid-Polymorphismus (englisch: Single Nucleotide Polymorphism) oder SNPs (ausgesprochen „Snips“) bezeichnet. SNPs sind sehr verbreitet: sie kommen zu Tausenden vor, überall im Genom jeder Person, und sie sind in der Regel inkonsequent für die Genfunktion. Genauso wenn ich das Wort „definitiv“ falsch buchstabiere, werden Sie definitiv verstehen, was ich meine. Diese abgewandelten genetischen „Schreibweisen“ treten ziemlich häufig auf, so haben natürlich Huntington-Genträger leicht unterschiedliche Sequenzen in bestimmten Genen, die an der DNA-Reparatur beteiligt sind.

Da viele Menschen den gleichen trivialen DNA-Druckfehler teilen, können wir beginnen zu verstehen, wie er eine Krankheit wie die Huntington-Krankheit beeinflussen kann. Insgesamt zeigten die jüngsten Ergebnisse, dass Einzelbasen-Veränderungen an den DNA-Reparatur-Genen das Alter bei Symptom-Beginn bei den Teilnehmern mit CAG-Wiederholungsstörungen sowohl in positiver als auch in negativer Richtung beeinflussten. Die Forscher legten einen Schwerpunkt auf mehrere häufige SNPs; beispielsweise eins in einem DNA-Reparatur-Protein, das unpassend gepaarte DNA-Stränge löst. In diesem einen kleinen Punkt, der Unterschied zwischen einem G versus einem C, bedeutet es im Durchschnitt 1,4 Jahre späteren Beginn der Huntington-Symptome. Für dieselben CAG-Wiederholungslängen waren einige der SNPs mit einem späteren Beginn assoziiert, einige mit einem früheren Beginn.

DNA-Reparatur als ein mögliches

Behandlungsziel

Wir kennen noch nicht die Gründe, warum diese kleinen Veränderungen in den DNA-Reparatur-Genen zu erheblichen Diskrepanzen im Alter des Beginn bei Poly-Q-Störungen führten. Dennoch ist es aufregend, direkte genetische Hinweise aufzuzeigen, dass eine Verschiebung des Symptombeginns möglich ist.

Eine Erklärung dafür ist, dass unterschiedliche SNPs dazu führen könnten, dass die DNA-Reparatur-Gene etwas besser oder etwas schlechter funktionieren. Wenn diese Mechanismen beeinträchtigt werden, können sie Chaos bei allen Arten von Funktionen anrichten, was manchmal zu super-teilenden Zellen (der Grundursache von Krebs) oder zu vorzeitigem Zelltod führt. Wenn die DNA-Reparatur gut ausgeführt wird, sind die Zellen vor Schäden geschützt und könnten eher überleben. Gehirnzellen können sich nicht teilen oder regenerieren, so dass bei einer zugrunde liegenden Erkrankung wie der Huntington-Krankheit die DNA-Reparatur-Gene ein wichtiger Abwehrmechanismus sind, um Schäden und Zelltod zu vermeiden.

Was klar ist, ist, dass die Selbstheilung des Genoms wichtiger ist, als wir es uns bei Polyglutamin-Erkrankungen vorgestellt haben, und winzige genetische Veränderungen in den DNA-Reparatur-Genen können bei Menschen zu einem früheren oder späteren Auftreten der Symptome führen. Wenn wir diese neuartigen genetischen Informationen nutzbar machen, werden wir besser auf die Entwicklung von Medikamenten vorbereitet sein, die die schädlichen SNPs überwinden oder die DNA-Reparatur steigern können, um den Symptombeginn zu verzögern.

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

GLOSSAR

Spinozerebelläre Ataxie Eine Familie von Erkrankungen, die zu einer charakteristischen Bewegungsstörung führt. Viele Typen der spinozerebellären Ataxie werden durch die gleiche Mutation wie bei der Huntington-Krankheit verursacht - eine CAG-Verlängerung.

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

Aminosäure die Bausteine aus denen die Proteine gemacht sind

Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

SBMA Spinobulbäre Muskelatrophie, eine weitere neurodegenerative Krankheit, die durch zu viele CAG verursacht wird

SCA Spinozerebelläre Ataxie, eine weitere neurodegenerative Krankheit, die durch zu viele CAG verursacht wird

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/217>