

Ultra-seltene Mutationen unterstreichen die Bedeutung des Huntington-Gens bei der Entwicklung des Gehirns

Neue Technologie ermöglicht, extrem seltene Mutationen im HK-Gen zu finden, andere als die, die die HK hervorrufen

Von Megan Krench 8. Januar 2017 Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

Übersetzt von Michaela Grein Ursprünglich veröffentlicht am 29. August 2016

Eine relativ neue Technologie namens Exom-Sequenzierung hat einige Familien mit neuartigen Mutationen in deren Huntington-Genen identifiziert. Diese sind anders als die Mutation, die die Huntington-Krankheit verursacht, aber erlauben es Forschern, die normale Rolle des Huntington-Gens besser zu verstehen.

Normale Funktion des Huntington-Gens

Die Mutation, die die Huntington-Krankheit verursacht, veranlasst, dass Gehirnzellen ein abnormales, mutiertes Protein herstellen, das die Wissenschaftler **Huntingtin** nennen. Wir wissen schon lange über die vielen Möglichkeiten, wie das mutierte Huntingtin-Protein die normalen Prozesse der Zellen beeinträchtigen kann. Beispielsweise kann mutiertes Huntingtin die Fähigkeit der Gehirnzellen beeinträchtigen, Dinge von einem Ende der Zelle zu dem anderen zu bewegen und die Fähigkeiten der Zellen, Energie zu erzeugen.



Mit gesamter Exom-Sequenzierung können die Wissenschaftler reduzieren, wie weit sie nach seltenen Mutationen suchen müssen - vom ganzen Feld bis hin zur Fokussierung nur auf die Ballen

Quelle: [By foxypar4 - originally posted to Flickr as Harvest Time, Alness \(Ross-Shire\), CC BY 2.0](#)

Worüber man weniger sicher ist, ist: Was genau soll *gesundes* Huntingtin in der Zelle an erster Stelle machen, und was passiert, wenn es nicht da ist, um seine Arbeit zu erledigen? (Mehr über die „Jagd nach der Funktion des Huntingtin“ können Sie hier lesen: <http://de.hdbuzz.net/221>.) Zwei

neue Entdeckungen heben hervor, wie das gesunde Huntingtin kritische Rollen in der Entwicklung unseres Gehirns und Nervensystems spielen kann, und geben uns neue Informationen, die zu beachten sind, wenn man Behandlungen für die Huntington-Krankheit entwickelt.

Bevor wir auf diese Ergebnisse eingehen, ist hier ein kurzer Crash-Kurs über die Technik, die dies möglich gemacht hat: **gesamte Exom-Sequenzierung**. Unsere DNA besteht aus über 3 Milliarden Buchstaben. Aber überraschenderweise liest die Zelle nur etwa 1,5 % der genetischen Blaupausen, um die Proteine herzustellen. Die 1,5 % unserer DNA, die die Proteine codiert, heißen **Exone**.

Sequenzierungstechnologien, die es den Wissenschaftlern ermöglichen, die in der DNA codierten Informationen zu lesen, haben sich in den letzten zehn Jahren sehr schnell entwickelt. Es ist jetzt möglich, dass die Forscher alle 3 Milliarden Buchstaben lesen, um den vollständigen genetischen Code einer Person zu erhalten. Forscher nennen dies **gesamte Genom-Sequenzierung**. Aber die Sequenzierung aller 3 Milliarden Buchstaben, um eine kleine Mutation zu suchen, ist wie die Suche nach einer Nadel in einem Heuhaufen. Um den Heuhaufen kleiner zu machen, können die Forscher stattdessen nur eine Teilmenge des Genoms sequenzieren - häufig nur die Untermenge der DNA einer Person, die die Proteine codiert, die **Exone**.

Dieser Prozess der Sequenzierung nur der Protein-kodierenden Bereiche wird als **gesamte Exom-Sequenzierung** bezeichnet und führt zu einem Heuhaufen, der etwa 1,5 % der Größe eines vollständigen Genom hat. Zwei unterschiedliche Forschungsgruppen sind unter Verwendung der **gesamten Exom-Sequenzierung** zufällig auf wichtige neue Erkenntnisse über die normale Funktion des Huntington-Gens gestoßen.

Seltene Huntington-Gen-Mutationen entdeckt

„Man ist sich nicht sicher, welche Auswirkungen die neuen, nicht-Huntington-spezifischen genetischen Mutationen auf das Huntingtin-Protein haben. Aber basierend auf der genetischen Region, wo die Mutationen auftreten und was man über die Struktur des Proteins weiß, ist es wahrscheinlich, dass die Mutationen die Menge an Huntingtin-Protein in der Zelle drastisch reduzieren.“

Die erste Gruppe von Forschern war auf der Suche nach genetischen Mutationen in einer Gruppe von neunzehn Menschen mit schweren Entwicklungsstörungen. Ihre Symptome, einschließlich geistiger Behinderung, begrenzter Sprach- und motorischer Fähigkeiten sowie wiederholte Bewegungen wie Handringen, waren charakteristisch für eine Krankheit namens Rett-Syndrom. Aber wie bei der Huntington-Krankheit, wird das Rett-Syndrom durch eine Mutation in einem bestimmten Gen verursacht - und diese Menschen hatten die Mutation nicht, die dafür bekannt ist, das Rett-Syndrom zu verursachen.

Um zu versuchen, dieses Rätsel zu lösen, haben die Forscher die gesamte Exom-Sequenzierung verwendet, um nach den Mutationen in jedem Gen zu suchen, die diese Symptome erklären könnten. Sie identifizierten mehrere neue Mutationen in diesen Individuen, aber eine Person ist

besonders relevant für unsere Geschichte hier bei HDBuzz: eine Frau mit Mutationen in beiden Kopien ihrer Huntington-Gene. Die Frau hatte keine Huntington-Krankheit, weil ihre Huntington-Gen-Mutationen anders waren als die Art, die die Huntington-Krankheit verursacht. Und während die meisten Träger der Huntington-Krankheit die Mutation nur in einem Huntingtin-Gen haben, trugen beide Kopien der Huntington-Gene dieser Frau diese neuartigen Mutationen.

Zur gleichen Zeit als diese Studie geschah, war eine weitere Gruppe von Forschern auf der Suche nach der Ursache für eine Entwicklungsstörung in einer ecuadorianischen Familie. Die Familie bestand aus zwei gesunden Eltern, einem gesunden Kind und drei Kindern mit schweren Entwicklungsverzögerungen. Zu den Symptomen der betroffenen Kinder zählten wenig oder keine Sprechkenntnisse, dramatisch beeinträchtigte motorische Fähigkeiten und wiederholte Bewegungen wie Handringen. Keines hatte eine Mutation in dem Gen, das das Rett-Syndrom verursacht.

Um zu versuchen, die zugrunde liegende Mutation zu entdecken, führten diese Forscher die gesamte Exom-Sequenzierung der ecuadorianischen Familie durch. Sie entdeckten, dass die entwicklungsverzögerten Kinder Mutationen in beiden Kopien ihrer Huntington-Gene hatten. Wieder waren es neue Mutationen - nicht die spezifische Mutation, die die Huntington-Krankheit verursacht.

In beiden Studien haben die Forscher auch die gesamte Exom-Sequenzierung der gesunden Eltern der Menschen mit den Entwicklungsstörungen durchgeführt. In beiden Elternpaaren trugen Mutter und Vater jeweils ein mutiertes Huntington-Gen. Allerdings war ihre andere Kopie des Huntington-Gens gesund. In der ecuadorianischen Familie hatte das Geschwister, das keine Entwicklungsverzögerungen hatte, auch eine Kopie des mutierten Huntington-Gens und eine gesunde Kopie. Die einzigen Menschen, die die Entwicklungsstörungen hatten, waren diejenigen, die zwei mutierte Huntington-Gene geerbt hatten.



Die Forscher identifizierten schließlich bisher unbekannte Mutationen im Huntington-Gen, die schwere Entwicklungsstörungen verursachen

Quelle: [Pixabay](#)

Man ist sich nicht sicher, welche Auswirkungen die neuen, nicht-Huntington-spezifischen genetischen Mutationen auf das Huntingtin-Protein haben. Aber basierend auf der genetischen Region, wo die Mutationen auftreten und was man über die Struktur des Proteins weiß, ist es wahrscheinlich, dass die Mutationen die Menge an Huntingtin-Protein in der Zelle drastisch

reduzieren. Diese Art von Mutation (namens Verlust der Funktion) ist anders als die Art der Mutation, die die Huntington-Krankheit verursacht. Bei der Huntington-Krankheit führt die Mutation zur Produktion eines toxischen, abnormalen Huntingtin-Protein - aber es hat keinen Einfluss auf die Menge an Huntingtin-Protein, die hergestellt wird.

Also - nur um es klar zu machen - diese Mutationen sind **nicht** die gleichen wie die Mutationen im Fall der Huntington-Krankheit. Aber zufällig passieren sie im Huntington-Gen und so helfen sie uns besser zu verstehen, was das Huntington-Gen macht, darüber hinaus, dass es bei den Menschen mutiert ist, die die Huntington-Krankheit entwickeln.

Was lernen wir daraus?

Diese Studien haben uns einige wichtige Dinge über Huntingtin gelehrt. Erstens zeigen sie, dass nur ein einziges Exemplar des „gesunden“ Huntingtins ausreichend ist, damit sich das Gehirn normal entwickelt und funktionieren kann. Das weiß man, weil es den Eltern und Geschwistern, die ein „gesundes“ Huntingtin-Gen hatten, gut ging, obwohl ihre andere Kopie mutiert war.

Diese Erkenntnis unterstützt auch, was wir bei zwei anderen Menschen mit seltenen Huntingtin-Mutationen beobachtet haben, die verursachten, dass eine Kopie des Gens inaktiviert oder ausgeschaltet wurde. Menschen mit einer inaktiven Mutation waren gesund, solange ihre andere Kopie des Huntington-Gens ok war. Wir haben auch die gleiche Art von Ergebnissen gesehen, wenn wir Huntingtin bei Mäusen studieren. Mäuse, bei denen eine Kopie des Huntington-Gens fehlt, sind gesund, solange ihre andere Kopie noch intakt ist. Zusammen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass nur eine Kopie des funktionalen Huntington-Gens ausreichend ist für die Durchführung der meisten seiner wesentlichen Funktionen.

„Diese Entdeckungen haben uns gelehrt, dass es eine entscheidende Rolle für Huntingtin bei der Entwicklung des Gehirns gibt. Jede Person mit der Verlust-der-Funktion-Mutationen in beiden Kopien ihrer Huntingtin-Gene wurde mit schweren Entwicklungsstörungen diagnostiziert.“

Als nächstes haben uns diese Entdeckungen gelehrt, dass es eine entscheidende Rolle für Huntingtin bei der Entwicklung des Gehirns gibt. Jede Person mit der Verlust-der-Funktion-Mutation in beiden Kopien ihrer Huntingtin-Gene wurde mit schweren Entwicklungsstörungen diagnostiziert. Die gesamte Exom-Sequenzierung zeigte keine anderen Mutationen, die wahrscheinlich der Täter waren. Daher haben diese seltenen, unglücklichen Fällen uns einen Einblick in die normale Funktion des Huntingtin gegeben und was mit dem Gehirn passiert, wenn es unzureichend Huntingtin zur Unterstützung der normalen Hirnentwicklung gibt.

Gen-Stummschaltung für Huntington - noch OK?

Das Verständnis der normalen Funktionen von Huntingtin ist seit langem ein Schwerpunkt der Huntington-Forschungs-Gemeinschaft. Zu wissen, was Huntingtin in der Zelle macht, kann zu neuen Erkenntnissen über die Huntington-Krankheit führen, oder Ideen generieren, um Behandlungen zu entwickeln. Wichtig ist, dass die normale Funktion von Huntingtin für eine experimentelle Huntington-Behandlung namens Gen-Stummschaltung relevant ist. (Lesen Sie mehr über Gen-Stummschaltung in diesem Beitrag: <http://de.hdbuzz.net/204>.)

Die Gen-Stummschaltung verringert den Spiegel des Huntington-Gens, um die Produktion des mutierten, toxischen Huntingtin-Proteins zu verhindern. Angesichts dessen, was jetzt über die kritische Rolle des Huntingtin in der Entwicklung des Gehirns bekannt ist, ist es wichtig, die Huntington-Patienten sorgfältig zu überwachen, die die Gen-Stummschaltung-Behandlung erhalten. Es bedeutet auch, dass wir das Alter der Huntington-Träger, die sich der Huntington-Gen-Stummschaltung unterziehen, strategisch bewerten müssen - der Versuch, das Huntington-Gen im Gehirn von sehr jungen Menschen zum Schweigen zu bringen, würde ernste Sicherheitsbedenken aufwerfen.

Aber da die überwiegende Mehrheit der Huntington-Patienten Erwachsene sind, deren Gehirn bereits voll entwickelt ist, ist es unwahrscheinlich, dass die Gen-Stummschaltung zu den Problemen führen wird, die bei diesen Patienten beobachtet wurden, die während der gesamten Entwicklung niedrige Huntingtin-Spiegel aufwiesen. Forscher und Ärzte werden sicher all dies im Auge behalten, während der klinischen Studien mit Medikamenten zur Gen-Stummschaltung.

Und natürlich wäre keine dieser Erkenntnisse möglich gewesen, wenn es nicht die gesamte Exom-Sequenzierung gewesen wäre. Diese leistungsfähige Technik erlaubte es den Forschern ultra-seltene Mutationen zu identifizieren, die unser Verständnis vieler Krankheiten voranbringen - einschließlich der Huntington-Krankheit. Diese neue Forschung beleuchtet die entscheidende Rolle von Huntingtin bei der Entwicklung des Gehirns, ergänzt unser Wissen über Huntington und hilft uns, Gen-Stummschaltung-Studien zu planen, die für die Teilnehmer sicherer sind.

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

GLOSSAR

gesamte Exom-Sequenzierung Decodierung der Exone, die etwa 1,5 % der DNA einer Person, die die Anweisungen enthalten, für die direkt Herstellung der Proteine

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

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

Exone Der kleine Anteil unserer DNA, der direkt verwendet wird für die Anweisungen, wie Proteine herzustellen sind

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2018. 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 27. Juni 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/225>

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.