

## Hereditary Disease Foundation (HDF) Conference 2022 – Tag 4

Lesen Sie aktuelle Informationen über klinische Studien und wissenschaftliche Forschung zu Huntington vom Tag 4 des HDF Milton Wexler Biennial Symposium 2022 #HDF2022



Von Dr Sarah Hernandez und Dr Rachel Harding 3. September 2022

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez Übersetzt von Rebecca  
Ursprünglich veröffentlicht am 2. September 2022

## DNA-Reparatur und CAG-Repeat-Instabilität

Die Auswirkung der HTT-Senkung auf CAG-Repeat-Expansionen

**W**illkommen zum letzten Tag der @hdfcures-Konferenz! Wir werden nur ein paar Vorträge von den heutigen Sitzungen teilen, die sich auf die DNA-Reparatur konzentrieren. Der erste ist von Jeff Carroll von HDBuzz selbst!



*Die HDBuzz-Redaktion versammelte sich in einer Pause zu einem Erinnerungsfoto an die Eröffnungsveranstaltung ihrer Partnerschaft mit der Hereditary Disease Foundation (HDF).*

Jeff wird über seine Arbeit zur HTT-Senkung berichten und darüber, wie dies die Stabilität der CAG-Zahl bei Huntington-Mäusen beeinflussen könnte. Man spricht bei der zusätzlichen Verlängerung der CAG-Wiederholungen auch von somatischer Instabilität, über die wir bereits auf HDBuzz geschrieben hatten.

Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die Anhäufung des Huntingtin-Proteinmoleküls (HTT) im Zellkern, in dem unser genetisches Material gespeichert ist, Aspekte der Huntington-Krankheit beeinflussen könnte. Dies könnte an den

Wechselwirkungen liegen, die HTT mit der DNA hat.

Es scheint, dass HTT an Gene bindet, von denen wir wissen, dass sie bei Huntington sehr wichtig sind. Interessanterweise scheint sich Huntingtin an das Ende von Genen zu binden, wo die Expression des Gens endet. Sehr gruselig!

Als die Forscher untersuchten, an welchen Genen Huntingtin zu hängen scheint, stellte sich heraus, dass es sich dabei hauptsächlich um Gene handelt, die bei der Huntington-Krankheit und bei Huntington-Tiermodellen eine geringere Expression aufweisen. Das ist zwar interessant, aber es ist noch nicht klar, was das alles zu bedeuten hat.

Jetzt schaltet Jeff einen Gang höher und untersucht die somatische Expansion in Mausmodellen. Sein Team fand heraus, dass bei einer Senkung des HTT-Spiegels das Ausmaß der Expansion in der Leber verringert wird, im Gehirn jedoch nicht derselbe Effekt zu beobachten ist.

Es stellte sich heraus, dass das auf HTT abzielende ASO dazu führt, dass der an der Genexpression beteiligte Prozess der "Transkription" der DNA des Huntington-Gens verworfen wird. Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die Transkription für die somatische Expansion wichtig ist, weshalb Jeff glaubt, dass dies der Grund sein könnte, warum das ASO die Expansion reduziert.

Jeffs Daten zeigen, dass die Senkung des HTT-Gens mit Hilfe eines anderen Instruments die somatische Instabilität verhindert, wenn nur die mutierte Form des HTT-Gens gesenkt wird. Dies ist eine großartige Nachricht, da auf dieser Tagung viel über den Beitrag der somatischen Instabilität zur Huntington-Krankheit gesprochen wurde und was dies für die Entwicklung von Therapien bedeuten könnte.

Es stellt sich heraus, dass die HTT-senkende ASO auch die somatische Instabilität bei anderen Genen mit vielen CAG-Wiederholungen verringert. Es ist noch nicht ganz klar, was hier vor sich geht, aber Jeff und sein Team sind dabei, diese interessanten Daten weiter zu verfolgen.

### **Die Rolle von Modifikatoren bei der CAG-Repeat-Expansion**

Unser nächster Vortrag stammt von Anna Pluciennik, die über ihre Arbeit zu DNA-Reparatur und CAG-Expansionen berichten wird. Anna Plucienniks Arbeit konzentriert sich darauf, zu verstehen, wie Fehler beim Ablesen der DNA zur Anhäufung von CAG-Wiederholungen führen können.

Wenn ein Gen viele CAGs hat, wie das Huntington-Gen, rutscht die DNA heraus und bildet eine kleine Schleife. Diese kleine DNA-Schleife wird von molekularen Maschinen in der Zelle erkannt, die diese Wiederholungen vermehren können.

Normalerweise können die Zellen dies reparieren, aber bei Krankheiten wie Huntington scheint es auch Probleme mit den Proteinen zu geben, die diese Ausrutscher reparieren. Wenn wir mehr über diese DNA-Ausrutscher an den CAGs und die Proteine, die die DNA

reparieren, verstehen, könnte uns das etwas über die Ursache von Huntington verraten.

Interessanterweise sind viele Gene, die das Alter des Ausbruchs der Huntington-Krankheit verändern - "Modifikatoren" -, auch Proteine, die die DNA reparieren. Es hängt also alles zusammen!

Eines dieser Modifikatorproteine, an dem Anna interessiert ist, heißt FAN1. Anna und ihr Team können das FAN1-Protein im Labor herstellen und untersuchen, mit welchen anderen Molekülen es möglicherweise zusammenarbeitet. Sie fanden heraus, dass FAN1 nur dann mit der DNA interagiert, wenn CAG-Slipouts vorhanden sind. Ihr Labor führt eine Vielzahl von Experimenten durch, um andere Proteine zu finden, die für diesen Prozess erforderlich sind.

Wenn das Team genau weiß, was vor sich geht und welche Proteine beteiligt sind, kann es herausfinden, ob es diesen Prozess unterbrechen kann, um die Ausrutscher zu reduzieren. Letztendlich hoffen sie, dass dies dazu beitragen könnte, die CAG-Expansionen bei Huntington zu reduzieren.

### **Unterschiedliche Formen und Fragmente des Eiweißes Huntingtin**

Der letzte Vortrag der Konferenz wird von Gill Bates gehalten, die das HTT-Spleißen im Hinblick auf HTT-senkende Therapeutika beleuchten wird. Das HTT-Spleißen ist ein Thema, über das wir in letzter Zeit durch die jüngsten Studien zu PTC-518 und Branaplam viel gehört haben.

Spleißen ist der schicke wissenschaftliche Name für den Prozess, durch den genetische Botschaften verarbeitet und zerhackt werden, bevor sie in Proteinmoleküle umgewandelt werden. Wenn die Huntingtin-Botschaft unterschiedlich gespleißt wird, werden unterschiedliche Formen oder Fragmente des Huntingtin-Proteinmoleküls gebildet.

Das Team von Dr. Bates untersuchte viele dieser verschiedenen Formen und Fragmente, um systematisch zu erforschen, was sie jeweils tun. Interessanterweise fanden sie heraus, dass es ein bestimmtes Fragment gibt - "Exon 1" genannt -, das sehr wichtig sein könnte.

Dieses Exon-1-Fragment enthält die CAG-Wiederholungen, aber es fehlt ein Großteil des restlichen HTT-Gens. Es scheint also, dass dieses spezielle Fragment einen Großteil der Probleme von Huntington verursacht.

Da Wissenschaftler Molekülen gerne spezifische Namen geben, sobald sie wissen, dass sie wichtig sind, wurde dieses Exon-1-Fragment des Huntingtin-Proteins HTT1a genannt.

Mit verschiedenen Werkzeugen haben sie im Labor gezeigt, dass HTT1a auch als kleines Proteinfragment hergestellt wird und in verschiedenen Mausmodellen von Huntington zu finden ist. Als sie Gehirne von Menschen mit Huntington untersuchten, die großzügig gespendet wurden, fanden sie dort ebenfalls dieses kleine HTT1a-Fragment.

Es scheint, dass das HTT1a-Proteinfragment wichtig ist, um die Bildung von toxischen Proteinklumpen, so genannten Aggregaten, einzuleiten. Aggregate sind ein häufiges Merkmal der Huntington-Krankheit, sowohl bei Menschen als auch bei unseren Tier- und Zellmodellen der Huntington-Krankheit.

Dr. Bates hat sich auf die Entwicklung von Instrumenten konzentriert, die speziell das kleine HTT1a-Protein untersuchen. Dies war schwierig, da HTT-Proteinfragmente wie HTT1a im Labor schwer zu handhaben und herzustellen sind, da sie ziemlich klebrig sind.

Interessanterweise stellen sie bei bestimmten Mausmodellen der Huntington-Krankheit fest, dass die Konzentrationen des HTT mit voller Länge mit dem Alter der Mäuse abnehmen, die HTT1a-Klumpen jedoch zunehmen. Dies deutet darauf hin, dass das HTT1a-Fragment in dem Maße zunimmt, wie die Mäuse kränker werden.

Gills Team versucht auch, das wirklich riesige HTT-Proteinmolekül in voller Länge zu messen. Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, dies zu tun, aber fast alle diese Experimente werden durch eine Mischung aus expandiertem und nicht expandiertem HTT ungenau.

All diese Arbeiten sind sehr wichtig, denn alle klinischen Studien zur Senkung des HTT-Spiegels stützen sich auf diese Grundlagen, um herauszufinden, ob ihr Medikament wirkt oder nicht, indem sie Veränderungen des HTT-Spiegels in verschiedenen Proben messen.

Ein wichtiger Punkt, auf den Gills Arbeit hinweist, ist, dass es wirklich entscheidend ist, verschiedene Formen des HTT-Proteins zu messen - sowohl in voller Länge als auch Fragmente, die sehr toxisch zu sein scheinen und zur Krankheit beitragen.

Eine interessante Frage, die Gill stellte, war, was passiert, wenn wir eine Maus herstellen könnten, die das toxische HTT1a-Fragment nicht produziert, da es bei der Huntington-Krankheit so wichtig zu sein scheint?

Gills Team hat einige clevere genetische Tricks angewandt, um eine Maus zu erzeugen, die nur das HTT-Protein in voller Länge, nicht aber das HTT1a-Fragment produziert.

Wenn sie diese Mäuse mit demselben Stamm vergleichen, der HTT1a aufweist, und die Bildung von Proteinverklumpungen im Gehirn untersuchen, stellen sie fest, dass sich diese Verklumpungen tatsächlich bilden, allerdings viel später als erwartet und in geringerem Ausmaß.

Dies könnte zwar darauf hindeuten, dass Mäuse auch ohne HTT1a toxische Proteinklumpen bilden können, aber der Vorbehalt bei dieser Interpretation ist, dass bei diesen Mäusen noch eine sehr geringe Menge HTT1a vorhanden war. Diese geringe Menge könnte also für diese Pathologie verantwortlich sein.

Kein Experiment ist perfekt, aber diese Ergebnisse deuten stark darauf hin, dass ein erheblicher Teil der mit dem HTT-Protein verbundenen Toxizität auf das HTT1a-Fragment zurückzuführen ist.

Das war's mit unserer Berichterstattung von der @hdfcures-Konferenz! HDBuzz freut sich darauf, über künftige HDF-Symposien zu twittern. Wir hoffen, dass es Ihnen Spaß gemacht hat, der Konferenz zu folgen, und wir freuen uns darauf, bald mehr über die Huntington-Forschung mit Ihnen zu teilen!

Um mehr über die Hereditary Disease Foundation zu erfahren, besuchen Sie ihre Website. Wenn Sie mehr über die auf der #HDF2022 diskutierte Wissenschaft erfahren möchten, nehmen Sie an einem Live-Webinar (auf Englisch) am 15. September um 12 Uhr EST teil! Registrieren Sie sich hier Sie können der HDF auch auf Facebook, Instagram und Twitter folgen, um sicherzustellen, dass Sie zukünftige Webinar-Updates nicht verpassen.

---

*Sarah Hernandez ist Angestellte der Hereditary Disease Foundation. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## GLOSSAR

**Transkription** Der erste Schritt der Herstellung eines Proteins aus dem Rezept, das in einem Gen gespeichert ist. Transkription bedeutet eine Arbeitskopie des Gens von RNA herzustellen, einem chemischen Botenstoff ähnlich der DNA.

**Aggregate** Klumpen von Proteinen, die sich innerhalb von Zellen bei der Huntington-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen bilden

**Zellkern** Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

**Spleißen** das Zerschneiden von RNA Nachrichten, um nicht kodierende Regionen zu entfernen und kodierende Regionen zu verknüpfen.

**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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/333>