

# Neue Einblicke in die genetischen Modifikatoren bei der Huntington-Krankheit

Eine neue Studie von Forschern der Thomas Jefferson University geht der Frage nach, wie genetische Modifikatoren der Huntington-Krankheit im Detail funktionieren.

Von Dr Rachel Harding | 31. August 2023 | Übersetzt von Michaela Winkelmann  
Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

---

**G**enetische Modifikatoren können den Zeitpunkt des Auftretens der Huntington-Symptomen beeinflussen. Einige dieser Gene kodieren für verschiedene Arten von molekularen Maschinen, deren normale Aufgabe es ist, unsere DNA zu reparieren, wenn sie gebrochen oder beschädigt ist. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Wissenschaftlern der Thomas Jefferson University enthüllt Details darüber, wie diese molekularen Maschinen dabei helfen, geschädigte DNA-Strukturen zu reparieren, die bei der Huntington-Krankheit auftreten können, und offenbart einen komplizierten Balanceakt.

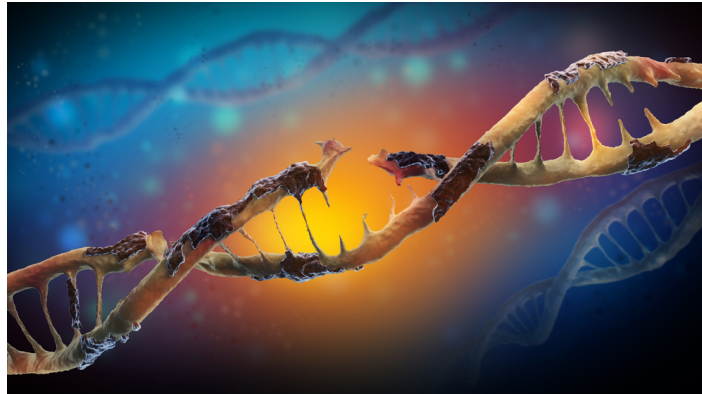
In diesem Artikel gehen wir darauf ein, was die Wissenschaftler herausgefunden haben, wie dies uns helfen kann zu verstehen, wie verschiedene Modifikatoren den Verlauf der Huntington-Krankheit verändern, und wie diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapien beitragen könnten.

## Genetische Modifikatoren der Huntington-Krankheit verändern das Alter, in dem die Symptome auftreten

Jeder Fall der Huntington-Krankheit wird durch dieselbe genetische Veränderung verursacht: die Verlängerung eines langen Abschnitts der Buchstaben "CAG" im Huntingtin-Gen. Ein faszinierendes Rätsel in der Huntington-Forschung ist die Tatsache, dass bei Menschen mit der exakt gleichen CAG-Anzahl die Symptome oft in sehr unterschiedlichem Alter auftreten können.

Um besser zu verstehen, warum dies der Fall ist, untersuchten Wissenschaftler in einer Reihe von Studien DNA-Proben von Tausenden von Menschen mit der Huntington-Krankheit und untersuchten, welche kleinen Buchstabenveränderungen in ihrem DNA-Code mit einem früheren oder späteren Auftreten der Symptome einhergingen.

Die in diesen Studien identifizierten Gene werden als genetische Modifikatoren bezeichnet, da sie den Verlauf der Huntington-Krankheit anders beeinflussen, als man aufgrund des CAG-Wertes allein erwarten könnte. Interessanterweise kodieren viele der in diesen Modifikatorstudien identifizierten Gene für molekulare Maschinen (Proteine), deren normale Aufgabe in der Zelle darin besteht, die DNA zu reparieren, wenn sie gebrochen oder beschädigt ist.



*Molekulare Maschinen, die an der Reparatur beschädigter DNA beteiligt sind, spielen eine wichtige Rolle bei der Funktionsweise bei der Huntington-Krankheit*

Zwei solcher Modifikatoren sind FAN1 und MSH3, die im Mittelpunkt dieser Forschungsstudie stehen. MSH3 funktioniert jedoch nicht allein, sondern nur in Verbindung mit einem anderen Molekül namens MSH2. Hefe allein reicht nicht aus, um das Brot aufgehen zu lassen, sie muss mit Wasser und Mehl zusammengebracht werden, um aktiv zu sein und richtig zu funktionieren. In ähnlicher Weise braucht MSH3 MSH2, um zu funktionieren, und die Baugruppe, die sie zusammen bilden, wird MutS Beta genannt, was Pluciennek und Kollegen in ihren Experimenten untersucht haben.

## **DNA-Reparatur ist ein zweischneidiges Schwert**

Das Huntingtin-Gen enthält eine lange Kette von "C-A-G"-DNA-Buchstaben, die sich immer wiederholen. Bei Menschen ohne Huntington-Krankheit liegt dieser CAG-Wert in der Regel unter 35, aber bei Menschen mit Huntington-Krankheit ist der CAG-Wert höher als 35.

Lange Aneinanderreihungen der CAG-Buchstaben im DNA-Code können seltsame Formen und Strukturen mit Fehlanpassungen in der DNA-Helix bilden, von denen einige als Ausstülpungen bezeichnet werden. Maschinen zur Reparatur von DNA-Schäden erkennen und bearbeiten diese Fehlanpassungen und Ausstülpungen, um zu versuchen, sie in normal aussehende DNA-Stränge zurückzuverwandeln. Wenn Zellen ihre DNA nicht richtig reparieren können, kann eine Reihe von Problemen auftreten, darunter auch die Entstehung von Krebs.

Manchmal sind diese molekularen Maschinen ziemlich schlampig und können die Dinge sogar verschlimmern, indem sie weitere CAGs in das Huntingtin-Gen einfügen, ein Prozess, der als somatische Expansion bezeichnet wird. Insbesondere MutS Beta springt nachweislich auf CAG-Extrusionen auf und kann lange CAG-Wiederholungen mit der Zeit noch länger machen. FAN1 hingegen schneidet die beschädigten DNA-Stücke viel besser heraus und sorgt dafür, dass der DNA-Code ohne zusätzliche CAGs erhalten bleibt.

## **Der Kampf der molekularen Maschinen!**

In dieser neuen Studie untersuchten Pluciennek und Kollegen, wie die verschiedenen molekularen Maschinen, FAN1 und MutS Beta, zu diesen CAG-Extrusionen gelangen und wie sie sie reparieren.

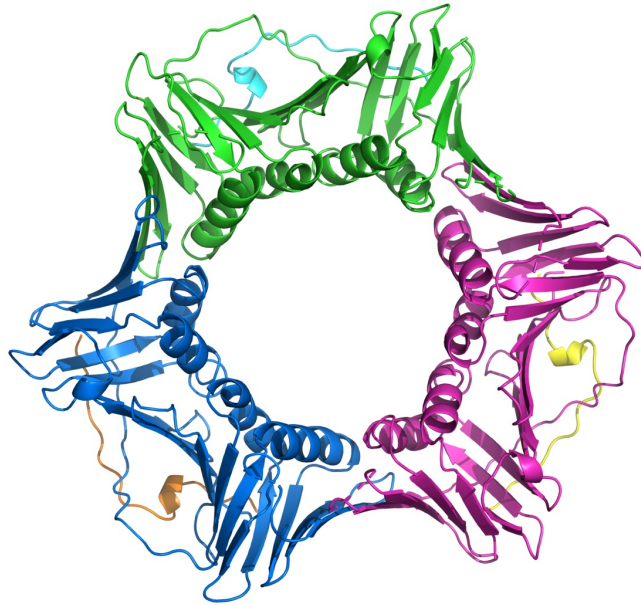
Zunächst zeigte das Team, dass FAN1 an den CAG-Extrusionen arbeiten kann, aber nicht allein; andere DNA-Reparaturproteine müssen ebenfalls anwesend sein und die chemischen Bedingungen müssen genau richtig sein. Einer der wichtigsten Partner für FAN1 ist ein cool aussehendes, sternförmiges Protein namens PCNA, das sich an den DNA-Strang klammert und anderen Proteinen wie FAN1 hilft, ebenfalls aufzusteigen.

Als Nächstes wiesen die Wissenschaftler nach, dass MutS Beta FAN1 von den DNA-Ausstülpungen abdrängen und dessen Arbeit verhindern kann. Interessanterweise stellte das Team fest, dass das genaue Gleichgewicht von MutS Beta und FAN1 sehr wichtig dafür ist, welche molekulare Maschine an den Extrusionen arbeiten kann. Ist mehr FAN1 als MutS Beta vorhanden, gewinnt FAN1 und kann sich an die Arbeit machen, um Schäden an der DNA zu reparieren.

## **Aber was bedeutet das für die Huntington-Forschung?**

Auch wenn das Verständnis der genauen Funktionsweise dieser molekularen Maschinen weit davon entfernt zu sein scheint, ein Heilmittel für die Huntington-Krankheit zu finden, können die Auswirkungen dieser Art von Wissenschaft für die Entdeckung von Medikamenten sehr wichtig sein.

Die Identifizierung der genetischen Modifikatoren der Huntington-Krankheit liefert den Wissenschaftlern einige der besten Anhaltspunkte für die Entwicklung neuer Arzneimittel. Diese Genlisten liefern entscheidende Erkenntnisse darüber, welche Proteine ein- oder ausgeschaltet werden könnten, in der Hoffnung, die Huntington-Symptome zu verzögern.



*PCNA ist ein sternförmiges Protein, das FAN1 bei der DNA-Reparatur hilft.*

Dank Tausender Huntington-Patienten und ihrer Familien, die DNA für die Forschung gespendet haben, konnten die Wissenschaftler herausfinden, dass sowohl FAN1 als auch MutS Beta das Alter des Ausbruchs der Huntington-Krankheit beeinflussen können. Die neue Arbeit von Pluciennek und Kollegen beleuchtet einige der coolen Details von zwei dieser Modifikatoren und den heiklen Balanceakt zwischen FAN1 und MutS Beta während der Reparatur von CAG-Extrusionen.

Studien wie diese werden wiederum Arzneimittelforschern helfen, die sich auf diese Stoffwechselwege konzentrieren, bessere Studien durchzuführen, wenn sie versuchen, neue Medikamente gegen die Huntington-Krankheit zu verfeinern und zu entwickeln.

---

*Die Autoren haben keine Interessenkonflikte zu vermelden. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

## **GLOSSAR**

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2024. 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. Januar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/349>