Könnte das Stoppen der CAG-Expansion eine neue Behandlung der Huntington-Krankheit darstellen?

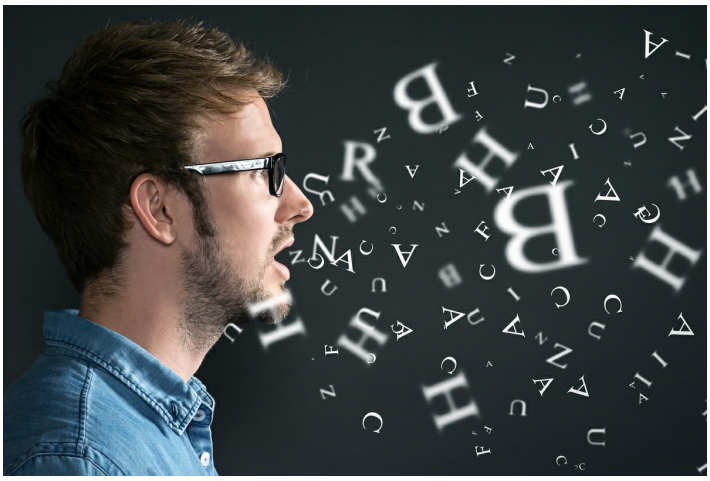
Dem Gen MSH3 wird zurzeit in der Huntington-Forschung viel Aufmerksamkeit geschenkt. Nach neuen Erkenntnissen könnte eine Senkung des MSH3-Gens die Ausbreitung der CAG-Wiederholungen stoppen, was einen neuen therapeutischen Weg eröffnen würde.

Von Dr Sarah Hernandez | 7. Oktober 2023 | Bearbeitet von Dr Leora Fox | Übersetzt von Rebecca | Ursprünglich veröffentlicht am 5. Oktober 2023

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit einer Forschergruppe der UMass Chan Medical School unter der Leitung von Dr. Daniel O'Reilly und Dr. Anastasia Khvorova wurden genetische Strategien zur Senkung eines anderen Proteins als Huntingtin eingesetzt. Dieses Mal hatten es die Forscher auf ein Gen namens MSH3 abgesehen. Dies ist ein Gen, das in letzter Zeit in der Huntington-Forschung viel Aufmerksamkeit erregt hat. Was hat es mit dem ganzen Hype auf sich? Und bedeutet dies, dass wir die Huntingtin-Senkung aufgegeben haben?

CAG stottert

Eine der interessantesten Erkenntnisse der Huntington-Forschung der letzten Jahre ist die so genannte “somatische Instabilität”, die manchmal auch als “somatische Expansion” bezeichnet wird. Sie bezieht sich auf die ständige Ausdehnung des CAG-Repeats in “somatischen” Zellen, also Zellen des Körpers. Man kann es sich wie ein molekulares Stottern der CAGs im Huntingtin-Gen vorstellen.



Die CAG-Wiederholung im Huntingtin-Gen, die die Huntington-Krankheit verursacht, kann sich in einigen Zellen mit der Zeit vergrößern, wie ein molekularer Stotterer. Dies wird als "somatische Instabilität" oder "somatische Expansion" bezeichnet. Dies geschieht insbesondere in Zellen, die bei der Huntington-Krankheit anfällig für das Absterben sind, wie z. B. Gehirnzellen.

Diese ständige Expansion findet jedoch nicht in allen Zellen statt. Die CAG-Wiederholungen scheinen in bestimmten Zellen und Geweben, z. B. im Blut, recht stabil zu sein. Das bedeutet, dass die Anzahl der CAG-Wiederholungen bei einem Gentest im Alter von 18 Jahren mit 50 Jahren höchstwahrscheinlich gleich bleibt und das ganze Leben lang unverändert bleibt. Bestimmte Zellen scheinen jedoch im Laufe des Lebens an CAG-Wiederholungen zuzunehmen. Das sind in der Regel genau die Zellen, die bei Huntington am anfälligsten sind - die Gehirnzellen.

Im Jahr 2003 führte Dr. Peggy Shelbourne eine bahnbrechende Arbeit mit Gehirnproben durch, die großzügig von Menschen gespendet wurden, die an HD gestorben waren. Ihre Arbeit zeigte, dass bestimmte Bereiche des Gehirns eine massive CAG-Exposition aufweisen.

Interessanterweise war die Hirnregion, die diese massiven CAG-Wiederholungen aufwies, auch die anfälligste für die Huntington-Krankheit - ein Gebiet namens Striatum. Viele Jahre nach dieser Entdeckung war nicht klar, wie diese CAG-Expansionen zustande kommen und was sie für das Fortschreiten der Huntington-Krankheit bedeuten.

Was steuert das Alter des Ausbruchs?

Dann, im Jahr 2015, wurde eine weitere bahnbrechende Arbeit veröffentlicht, diesmal vom Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. In dieser umfangreichen Studie wurde die gesamte genetische Ausstattung von über 4 000 Menschen mit Huntington untersucht. Dadurch erhielten die Forscher eine Fülle von Daten, die umfangreichste Stichprobe genetischer Informationen, die die Welt je von Personen mit dem Gen für Huntington erhalten hatte.

> **„Bestimmte Zellen scheinen im Laufe des Lebens an CAG-Wiederholungen**

> **zuzunehmen. Diese Zellen sind in der Regel genau diejenigen, die bei Huntington am anfälligsten sind - die Gehirnzellen. “**

Das GeM-HD-Konsortium war daran interessiert, kleine genetische Veränderungen zu finden, die dazu beitragen können, wie früh oder spät jemand die Symptome der Huntington-Krankheit entwickelt - Gene, die wir als “genetische Modifikatoren” bezeichnen. Die Identifizierung von Varianten, die das Alter des Auftretens von Symptomen verändern, könnte Ziele für Therapeutika aufdecken.

Was das Gem-HD-Konsortium herausgefunden hat, hat alle von den Socken gehauen. Die Modifikatorgene, die das Alter des Symptomausbruchs veränderten, waren fast alle an einem einzigen biologischen Prozess beteiligt! Die Entdeckung von Modifikatoren, die auf diese Weise gehäuft auftreten, war völlig unerwartet, aber auch unglaublich aufschlussreich. Die Gene waren an einem Prozess namens DNA-Reparatur beteiligt.

Molekulare Korrekturleser

Proteine sind die molekularen Maschinen, die unsere Zellen antreiben, und sie werden mit Hilfe von genetischen Botenstoffen, der RNS, hergestellt, die wiederum aus unserer DNS hervorgeht. Jedes Mal, wenn ein neues Protein produziert oder erneuert werden muss, kann es zu Fehlern in diesem Prozess kommen. DNA-Reparaturmoleküle sind die Korrekturleser, die nach Fehlern suchen. Diese molekularen Korrekturleser (auch DNA-Reparaturmoleküle genannt) überprüfen die Nachricht, um sicherzustellen, dass beim Übersetzungsprozess von der DNA zum Protein keine Fehler auftreten.

Manchmal gibt es kleine genetische Veränderungen in DNA-Reparaturgenen, die dazu führen, dass sie besser oder schlechter funktionieren. Wirklich gute DNA-Reparaturgene leisten hervorragende Arbeit beim Korrekturlesen des Huntingtin-Gens, so dass bei der Herstellung des Proteins keine Fehler gemacht werden und die CAG-Wiederholungsgrößen stabil bleiben. DNA-Reparaturgene, die beim Korrekturlesen zu Fehlern neigen, können jedoch den Überblick darüber verlieren, wie viele CAGs übersetzt werden sollten. Dies kann dazu führen, dass Fehler durchrutschen und die CAG-Wiederholungslänge mit der Zeit zunimmt.

DNA-Reparaturgene arbeiten wie molekulare Korrekturleser, die sicherstellen, dass bei der

Übersetzung von Proteinen keine Fehler gemacht werden. Schlechte Korrekturleser lassen zusätzliche CAG-Wiederholungen hineinschlüpfen, wodurch Symptome der Huntington-Krankheit früher auftreten. Die Kontrolle der Korrekturleser und die Blockierung der CAG-Expansion könnten der Schlüssel zur Verhinderung der Symptome sein.

Die Studie des GeM-HD-Konsortiums zeigte, dass einige Menschen winzige genetische Unterschiede aufwiesen, die wahrscheinlich dazu führten, dass ihre DNA-Reparaturgene besser korrekturlesen konnten, was zu einem späteren Auftreten der Symptome führte. Dieses Ergebnis ergänzte schließlich die Arbeit von Dr. Peggy Shelbourne, die die DNA-Reparaturgene mit der somatischen Expansion in Verbindung brachte, die in den Gehirnen von Menschen beobachtet wurde, die an HD gestorben waren. Die Forscher sind nach wie vor begeistert von dieser Erkenntnis, denn sie deutet darauf hin, dass wir das Auftreten von Huntington-Symptomen möglicherweise verzögern können, wenn wir die Expansion der CAG-Wiederholung kontrollieren können.

MSH3 steuert CAG-Stottern

Wissenschaftler zielen jetzt auf DNA-Reparaturgene in verschiedenen Tiermodellen für Huntington ab. Ein Gen von Interesse heißt MSH3. HDBuzz hat vor kurzem über MSH3, seine molekularen Partner und ihre Beteiligung an der CAG-Expansion geschrieben was Sie hier nachlesen können. MSH3 prüft die Art der genetischen Struktur, die durch CAG-Wiederholungen entsteht. Wissenschaftlern ist es gelungen, die Expansion von CAG-Wiederholungen zu blockieren, indem sie die MSH3-Konzentration senkten. Dabei wurden ähnliche genetische Methoden wie bei der Senkung von Huntingtin eingesetzt.

Die von Dr. Khvorova geleitete Arbeit, die kürzlich veröffentlicht wurde, hat nun den nächsten Schritt getan, um zu sehen, ob das Ausschalten von MSH3 mit einem Medikament bei Mäusen, die als Modell für die Huntington-Krankheit dienen, dieselbe Wirkung hat wie die genetische Manipulation. Ihr Medikament enthält ein kleines Stück genetisches Material, das MSH3 im Gehirn angreift und zum Schweigen bringt. Spannenderweise fanden sie heraus, dass eine einzige Dosis ihres MSH3-gerichteten Medikaments, das in das Gehirn verabreicht wird, die CAG-Wiederholungsexpansion in verschiedenen Modellen der Huntington-Mäuse bis zu vier Monate lang blockieren kann!

> **„Sie fanden heraus, dass eine einzige Dosis ihres MSH3-gerichteten Medikaments, das in das Gehirn verabreicht wird, die Ausbreitung der CAG-Wiederholungen in verschiedenen Modellen von Mäusen mit Huntington bis zu vier Monate lang blockieren kann! “**

Das Potenzial eines Medikaments, das die somatische Expansion blockiert, ist zwar aufregend, aber die Autoren räumen ein, dass noch weitere Sicherheitsstudien erforderlich sind, bevor ihre Medikamente, die auf MSH3 abzielen, bei Menschen eingesetzt werden können. Diese neue Studie zeigt, dass ihr Medikament nur auf das MSH3-Botenmolekül abzielt und andere Gene verschont. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um

festzustellen, ob andere DNA-Reparaturgene auf Proteinebene betroffen sind. Die Forscher weisen auch auf die Bedeutung von Langzeitsicherheitsstudien hin, um sicherzustellen, dass ihre Medikamente keine schädlichen Auswirkungen auf die Gehirnzellen haben. Weitere Experimente sind erforderlich, um festzustellen, ob die Verringerung der somatischen Instabilität die Huntington-ähnlichen Symptome bei Mäusen verbessert.

Ausweitung unserer Ziele

Auch wenn andere Zielmoleküle wie MSH3 in unserem Kampf gegen die Huntington-Krankheit willkommen sind, bedeutet dies nicht, dass Huntingtin als Ziel aufgegeben wird. Wir wissen zweifelsohne, dass das Huntingtin-Gen die einzige Ursache für die Huntington-Krankheit ist. Daher ist es nach wie vor sinnvoll, Medikamente zu entwickeln, die an der Ursache der Krankheit ansetzen. In diesem Sinne gehen die Versuche von Roche, Wave Life Sciences und Vico Therapeutics, die ihre Huntingtin-senkenden Medikamente testen, weiter.

Wenn die Experimente an Mäusen, die auf MSH3 abzielen, erfolgreich sind, könnten kombinatorische Therapien, die die Ursache der Krankheit bekämpfen und gleichzeitig die CAG-Repeat-Expansion blockieren, den nötigen Doppelschlag gegen Huntington darstellen. Zweifellos wird man in der Huntington-Forschung noch viel über DNA-Reparaturgene (molekulare Korrekturleser) hören, und wahrscheinlich wird es in naher Zukunft Versuche geben, die auf CAG-Expansionen abzielen.

Sarah ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation, die mehrere in dieser Publikation genannte Forscher finanziell unterstützt hat oder unterstützt. Leora ist Mitarbeiterin der Huntington's Disease Society of America, die Beziehungen und Geheimhaltungsvereinbarungen mit den in diesem Artikel genannten Unternehmen unterhält. 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 2011-2024. 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

Erstellt am 7. Mai 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/350