

Wiederholungen regulieren: Kontrolle über CAG-Wiederholungen könnte Fortschreiten der Huntington-Krankheit verlangsamen

Viele Krankheiten werden durch sich wiederholende DNA-Sequenzen verursacht. Das Verständnis der Regulierung dieser, könnte der Schlüssel für die Entwicklung von Therapeutika gegen Huntington sein. Ein Team aus Toronto hat mehr dazu herausgefunden.



Bearbeitet von [Dr Jeff Carroll](#)

1. Dezember 2023

Von [Dr Sarah Hernandez](#)

Übersetzt von [Rebecca](#)

Ursprünglich veröffentlicht am 30. November 2023

Die "somatische Expansion" ist ein aktuelles Thema in der Huntington-Forschung. Somatische Expansion ist ein Prozess, bei dem sich die CAG-Wiederholungen in einigen Zellen während des Alterns verlängern. Es wird vermutet, dass er das frühe Auftreten von Huntington-Symptomen beeinflusst. Eine Gruppe von Forschern aus Toronto, Kanada, hat kürzlich Proteine identifiziert, die bei der Regulierung dieses Prozesses eine wichtige Rolle spielen könnten. Zu verstehen, wie diese Proteine die somatische Expansion bei der Huntington-Krankheit regulieren, könnte der Schlüssel zur Entwicklung von Therapeutika für CAG-Wiederholungskrankheiten sein.

Wiederholung ist (der) Schlüssel

Die Huntington-Krankheit wird als "CAG-Repeat-Expansionskrankheit" bezeichnet - sie wird durch eine erhöhte Anzahl von CAG-Repeats im Huntingtin-Gen verursacht. Jeder Mensch hat das Huntingtin-Gen - tatsächlich hat sogar jeder Mensch eine sich wiederholende CAG-Sequenz in seinem Huntingtin-Gen. Es ist nur so, dass Menschen, die an Huntington erkranken, *mehr* CAGs im Huntingtin-Gen haben als gesunde Menschen.



Der CAG-Repeat, der die Huntington-Krankheit verursacht, vergrößert sich mit der Zeit in den Gehirnzellen, was als "somatische Expansion" bezeichnet wird. Das Verständnis der Proteinakteure, die hinter der somatischen Expansion stehen, könnte zur Entwicklung von Therapeutika für HD führen.

Aber Huntington ist nicht die einzige Krankheit, die durch CAG-Wiederholungen verursacht wird. Es gibt über 70 verschiedene Krankheiten, die mit der Zerstörung von Nervenzellen einhergehen und durch sich wiederholende DNA-Abschnitte verursacht werden! In gewisser Weise ist das auch gut so, denn wir können die Forschungsergebnisse zu diesen anderen Krankheiten heranziehen und Ähnlichkeiten finden, um mehr über die Huntington-Krankheit zu erfahren.

Eine Gemeinsamkeit mit vielen dieser Krankheiten, die durch sich wiederholende DNA-Sequenzen verursacht werden, ist die so genannte "somatische Instabilität", auch "somatische Expansion" genannt. Dabei handelt es sich um ein biologisches Phänomen, bei dem sich eine sich wiederholende DNA-Spur in einigen Zellen mit zunehmendem Alter der Person vergrößert. Es wird angenommen, dass diese ständige Vergrößerung des krankheitsverursachenden CAG-Trakts bei Huntington zum beschleunigten Fortschreiten der Krankheit beiträgt. HDBuzz hat kürzlich über die somatische Expansion geschrieben, [wie Sie hier nachlesen können](#).

Bei der Huntington-Krankheit findet die somatische Expansion des CAG-Repeat-Trakts im Huntingtin-Gen bevorzugt in Gehirnzellen statt. Insbesondere in Gehirnzellen, die anfällig für das Absterben sind, wenn jemand mit HD altert. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass wir, wenn wir die ständige Ausdehnung der CAGs im Huntingtin-Gen in den Griff bekommen, in der Lage sein könnten, die Gehirnzellen gesund zu erhalten und das Auftreten von Symptomen zu verzögern. In einer perfekten Welt wäre es sogar möglich, dies in den Bereich "nie" zu verschieben. Doch dazu müssen wir zunächst die komplizierten biologischen Details hinter der somatischen Expansion bei Huntington verstehen.

Wie genau werden die CAGs hinzugefügt?

Die DNA besteht aus zwei komplementären Strängen des genetischen Materials, die eine

Doppelhelix bilden. Dies mag Bilder eines sich sanft drehenden, ineinander verschlungenen Bandes aus dem Biologieunterricht der achten Klasse hervorrufen. Jeder Strang enthält Buchstaben des genetischen Codes - C, A, G oder T -, die wie Klemmbausteine in den genetischen Code des komplementären Strangs eingreifen.

„Neue wissenschaftliche Forschungen scheinen darauf hinzudeuten, dass wir, wenn wir die ständige Vermehrung der CAGs im Huntingtin-Gen in den Griff bekommen, in der Lage sein könnten, Gehirnzellen gesund zu halten und das Auftreten von Symptomen zu verzögern.“

Wenn Zellen ein Protein herstellen müssen, das von einem bestimmten Gen kodiert wird, werden die DNA-Stränge abgewickelt und die Klemmbausteine entriegelt. Nach der Herstellung des Proteins schnappen die DNA-Stränge wieder zusammen, wobei die komplementären Stränge ihre ursprünglichen alphabetischen Partner wiederfinden.

Wenn die DNA jedoch eine sich wiederholende Sequenz enthält, wie z. B. einen langen Strang von CAGs, der sich immer und immer wieder wiederholt, kann es schwierig sein, genau zu erkennen, welches Klemmbaustück wo hingehört. Dies kann dazu führen, dass sich ein Teil des genetischen Codes falsch ausrichtet und mit dem komplementären Strang nicht an der richtigen Stelle zusammenpasst. Dadurch entsteht eine Schlaufenstruktur - ein Strang ist schön gerade und der andere hat ein Schlaufenstück der DNA ohne Gegenstück. Das ist in der Zellbiologie ein großes Tabu...

Es gibt einen Grund, warum man bei dem Wort "Doppelhelix" an ein glattes, ineinander verschlungenes Band denkt. DNA-Stränge binden sich *immer* an ihren komplementären Partner. Die DNA ist nie einsträngig. Wenn dies der Fall ist, greifen Proteine sofort ein, indem sie DNA aus der Schlaufen-Struktur herausschneiden oder hinzufügen, die ansonsten die elegante, sanft gewundene natürliche Form der DNA bedroht.

Um sicherzustellen, dass die DNA-Stränge wieder perfekt mit ihren alphabetischen Partnern übereinstimmen, werden oft zusätzliche Buchstaben hinzugefügt - so wie man zusätzliche Bausteine hinzufügt, um sicherzustellen, dass jeder mit den passenden Teilen auf der anderen Seite übereinstimmt. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass beide DNA-Stränge auf jeder Seite passende Gegenstücke haben. Für das Huntingtin-Gen kann dies bedeuten, dass zusätzliche CAG-Wiederholungen hinzugefügt werden und die CAG-Wiederholungsexpansion länger wird. Das Ergebnis ist häufig ein früheres Auftreten von Huntington-Symptomen. Zu verstehen, wie die Zelle entscheidet, ob sie DNA-Buchstaben an einer Schleifenstruktur abschneidet oder hinzufügt, könnte der Schlüssel zum Verständnis der somatischen Expansion und zu ihrer Kontrolle sein.

Zelluläre Editierentscheidungen



Wenn jeder DNA-Block durch ein andersfarbiges Klemmbaustein dargestellt wird, kann man sie leicht zuordnen, wenn man die beiden Stränge auseinanderzieht. Aber wenn man 35 oder mehr gleichfarbige Bausteine in einer Reihe hat, kann man den Überblick darüber verlieren, welcher Baustein genau zu dem anderen gehört, wenn man sie getrennt hat. Das Gleiche gilt, wenn die DNA auseinanderfällt und sich neu bildet - sich wiederholende DNA-Abschnitte können falsch ausgerichtet werden.

Forscher am Hospital for Sick Children (SickKids) in Toronto, Kanada, haben vor kurzem Proteine identifiziert, die eine Schlüsselrolle bei der Entscheidung der Zelle spielen, ob sie die DNA von ungewollten Schlaufen abschneidet oder einfach weitere DNA anfügt. Diese Arbeit, die von Dr. Terence Gall-Duncan und Dr. Christopher Pearson geleitet wird, wurde kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift *Cell* veröffentlicht. Die Arbeit des SickKids-Teams trägt zu unserem Verständnis der somatischen Instabilität bei der Huntington-Krankheit bei und identifiziert Proteine, die für therapeutische Zwecke genutzt werden könnten.

Das Team hat die Wissenschaft hinter einem Protein namens RPA - Replikationsprotein A - aufgeschlüsselt. Die Aufgabe von RPA in der Zelle besteht darin, an die DNA zu binden, wenn die Helix abgewickelt wird und einsträngig ist. Es gibt eine andere Version von RPA, die nur bei Menschen und Affen vorkommt und eine alternative Version von RPA mit der

Kurzbezeichnung Alt-RPA bildet. Beide Versionen, RPA und Alt-RPA, binden an DNA-Schleifen, wie sie entstehen, wenn die CAGs im Huntingtin-Gen ihren Partner nicht finden können, wenn die DNA-Stränge getrennt werden.

Die Experimente in dieser neuen Arbeit zeigen, dass die CAG-Ausdehnungen größer werden, wenn die Zellen mehr Alt-RPA haben. Wenn jedoch die Standardversion von RPA vorhanden ist, werden weniger CAG-Erweiterungen hinzugefügt. Es scheint also so zu sein, dass Alt-RPA die zelluläre Entscheidung kontrolliert, DNA zu DNA-Schleifen hinzuzufügen, während RPA entscheidet, sie zu zerschneiden!

Interessant ist auch die Tatsache, dass Alt-RPA nur bei Affen und Menschen vorkommt, und zwar in sehr hohen Konzentrationen beim Menschen - der einzigen Spezies, die an HD leidet. Dies könnte ein Anfang sein, um zu verstehen, warum Huntington speziell und nur Menschen betrifft.

Das Team führte eine groß angelegte Interaktionsstudie durch, um andere Proteine zu identifizieren, mit denen RPA und Alt-RPA interagieren. Sie fanden heraus, dass Alt-RPA speziell mit Proteinen interagiert, die die Instabilität der CAG-Wiederholungen regulieren! Eines der auffälligsten Proteine, das speziell mit Alt-RPA interagiert, ist MSH3.

„Sie fanden heraus, dass Alt-RPA speziell mit Proteinen interagiert, die die Instabilität der CAG-Wiederholungen regulieren! “

MSH3 ist ein wichtiger Regulator für das Alter des Auftretens der Symptome bei der Huntington-Krankheit und wurde ursprünglich anhand von Proben identifiziert, die von Tausenden von Huntington-Familien für eine Studie namens Gem-HD zur Verfügung gestellt wurden. Die große Anzahl von Proben aus HD-Familien aus Studien wie GeM-HD und Enroll-HD hat die Identifizierung von Genen, die das Alter des Symptombeginns beeinflussen, wie MSH3, rasch vorangebracht. Diese neue Arbeit der Gruppe von SickKids könnte das Bindeglied sein, um zu verstehen, wie MSH3 dazu beiträgt, die somatische Expansion des Huntingtin-Gens zu kontrollieren.

Das Team testete die Auswirkungen einer Veränderung der RPA-Konzentration bei Mäusen, die ein Modell für eine der Huntington-Krankheit ähnliche Krankheit darstellen - die spinocerebellare Ataxie (SCA1), die ebenfalls durch eine CAG-Wiederholung verursacht wird. Als sie die Konzentration der Standardversion von RPA erhöhten, verbesserten sich die Symptome der SCA1-Mäuse, einschließlich der Instabilität der CAG-Wiederholungen.

Was bedeutet das alles für HD?

Mehrere Unternehmen arbeiten derzeit an Medikamenten zur Behandlung von Huntington, die auf MSH3 als Modifikator der somatischen Instabilität abzielen. Voyager Therapeutics arbeitet an der Entwicklung eines harmlosen Virus, das auf MSH3 ausgerichtet ist und in das Blut injiziert werden kann, um das Gehirn zu erreichen. LoQus23 Therapeutics arbeitet

daran, MSH3 mit Hilfe kleiner Moleküle zu bekämpfen, die als Tablette eingenommen werden können. Pfizer ist ebenfalls auf den MSH3-Zug aufgesprungen und testet Medikamente, die in die klinische Erprobung gehen sollen.

Diese neuen Ergebnisse des SickKids-Teams bedeuten jedoch noch nicht, dass wir RPA oder Alt-RPA in die Medikamentenliste aufnehmen können. Als nächstes müssen weitere Tierversuche folgen, beispielsweise ein Maus-Modell für die Huntington-Krankheit, um zu sehen, ob die Veränderung dieser Proteine das Verhalten und die molekularen Auswirkungen im Zusammenhang mit der Huntington-Krankheit verbessern kann. Sie bringen die Forschungswelt jedoch dem Verständnis des genauen Mechanismus näher, der die somatische Instabilität steuert. Wenn man genau weiß, wie die Zelle die Entscheidung trifft, DNA hinzuzufügen oder abzuschneiden, wenn sich eine Schleifenstruktur bildet, kann man mehr Medikamente entwickeln, die in Studien getestet werden können, nicht nur solche, die auf MSH3 abzielen.

Sarah ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation, die mehrere in dieser Publikation aufgeführte Forscher finanziell unterstützt hat oder unterstützt. 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 10. Januar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/353>