

Wie viele sind zu viele? Erforschung der toxischen CAG-Schwelle im Gehirn der Huntington-Krankheit

In einer neuen Arbeit haben Londoner Forscher anhand von Mäusen die Anzahl der CAG-Wiederholungen eingegrenzt, die erforderlich sind, um Huntington-Symptome auszulösen. Ihre Arbeit weist auf weniger als 185 CAGs als Schwellenwert hin.

Von Dr Chris Kay | 21. April 2024 | Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez

Übersetzt von Rebecca

Medikamentenjäger haben sich besonders für die sich wiederholenden C-A-G-Buchstaben des genetischen Codes interessiert, die zur Huntington-Krankheit führen. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen nimmt in anfälligen Gehirnzellen mit der Zeit zu und könnte der Schlüssel zur Verlangsamung oder Aufhalten sein. Viele Wissenschaftler haben sich die Frage gestellt, was mit den Symptomen der Huntington-Krankheit geschieht, wenn wir diese Expansion stoppen. Eine Gruppe in London unter der Leitung von Dr. Gill Bates hat genau dies untersucht und versucht, den Schwellenwert der CAG-Wiederholungen zu bestimmen, der erforderlich ist, um die Krankheit auszulösen. Lassen Sie uns diskutieren, was ihr Team herausgefunden hat!

Wir sind alle nur Buchstabensuppe

Der genetische Code jedes lebenden Organismus besteht aus nur vier Buchstaben - C, A, G und T. Sie werden auf unterschiedliche Weise kombiniert, um jedes Gen in unserem Körper zu bilden. Das ist eine große Vielfalt für nur 4 Buchstaben!



Die CAG-Wiederholung, die die Huntington-Krankheit verursacht, vergrößert sich im Laufe

der Zeit in einigen Zellen, z. B. in empfindlichen Gehirnzellen. Einige Forscher glauben, dass wir die Huntington-Krankheit stoppen können, wenn wir die Vergrößerung des CAG-Repeats kontrollieren können.

Im Huntingtin-Gen, das zu Huntington führt, gibt es einen Abschnitt mit sich wiederholenden Buchstaben C-A-G. Menschen mit Huntington werden mit 36 oder mehr CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen geboren. Wir wissen, dass sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen mit zunehmendem Alter in einigen Zellen verschieben und wackeln kann und sich mit der Zeit vergrößert.

Diese fortlaufende CAG-Erweiterung wird als "somatische Instabilität" bezeichnet. Dies geschieht insbesondere in Gehirnzellen, die durch Huntington geschädigt sind. Es ist wichtig zu wissen, dass die Größe der CAG-Wiederholungen im Blut relativ stabil ist. So wird ein Bluttest, der im Alter von 18 Jahren 42 CAGs anzeigt, höchstwahrscheinlich auch im Alter von 50 Jahren noch 42 CAGs anzeigen. Aber die Gehirnzellen dieser Person könnten mehr als 100 CAG-Wiederholungen aufweisen, und einige wenige könnten sogar 200 Wiederholungen oder mehr haben.

Expansionen könnten der Schlüssel sein

Einige Wissenschaftler glauben, dass die Verhinderung der Vermehrung von CAG-Wiederholungen im Gehirn der Schlüssel zur vollständigen Verhinderung von Huntington sein könnte. Aber niemand weiß, wie viele CAGs im Gehirn zu viel sind oder ab welchem Alter die CAG-Zunahme einsetzt.

Mehrere wichtige genetische Studien der letzten Jahre haben nahegelegt, dass längere CAG-Wiederholungen eine Erklärung für das Absterben von Gehirnzellen bei Huntington liefern könnten. So weisen Menschen, die früher oder später als erwartet an Huntington erkranken, Veränderungen in Genen auf, die die somatische Instabilität der CAG-Wiederholungen in Huntingtin beeinflussen. Diese Gene werden als "Modifikatoren" bezeichnet - sie verändern das Alter, in dem jemand beginnt, Symptome von Huntington zu zeigen.

„Einige Wissenschaftler sind der Ansicht, dass die Verhinderung der Vermehrung von CAG-Wiederholungen im Gehirn der Schlüssel zur vollständigen Unterbindung der Huntington-Krankheit sein könnte.“

Interessant ist, dass die Modifikatorgene meist an demselben Prozess im Körper beteiligt sind, der als Mismatch-Reparatur bezeichnet wird und von dem bekannt ist, dass er die somatische Instabilität des CAG-Repeats beeinflusst. Sehr verdächtig! Dies deutet darauf hin, dass die somatische Instabilität des CAG-Repeats bei der Huntington-Krankheit von großer Bedeutung ist.

Da die somatische Instabilität in Gehirnzellen dazu beitragen kann, wie diese Zellen absterben, und da Mismatch-Reparatur-Gene die somatische Instabilität beeinflussen, sind Huntington-Forscher jetzt sehr an Medikamenten interessiert, die auf Mismatch-Reparatur-Gene abzielen. Vielleicht können wir die somatische Instabilität der CAG-Wiederholung in anfälligen Gehirnzellen aufhalten, indem wir das richtige Mismatch-Reparatur-Gen angreifen. Die Hoffnung ist, dass ein solches Medikament die Krankheit verlangsamen oder stoppen könnte.

Ein Zahlenspiel

Es stellt sich heraus, dass wir die somatische Instabilität im Gehirn aufhalten *können!* Zumindest können wir das bei Mäusen, zumindest im Moment. Mehrere Pharmaunternehmen entwickeln Huntington-Medikamente, die auf Mismatch-Reparatur-Gene und somatische Instabilität bei Huntington abzielen (z. B. LoQus23, Rgenta und Voyager Pharmaceuticals).



Forscher auf der ganzen Welt arbeiten daran, die CAG-Expansion zu stoppen. Für die Planung von Studien ist es entscheidend, genau zu wissen, wann die CAG-Wiederholungen gestoppt werden müssen und wie lang sie sein dürfen, bevor sie Krankheiten verursachen.

Aber niemand weiß wirklich, wie lang eine CAG-Wiederholung sein muss, um Gehirnzellen zu schädigen, oder wie früh man die somatische Instabilität bei Menschen für eine Behandlung der Huntington-Krankheit ausschalten muss. Jüngste Studien an Huntington-Mäusen haben versucht, diese Fragen zu beantworten, indem sie die Auswirkungen der Unterbrechung der somatischen Instabilität bei Huntington-Mäusen mit unterschiedlichen CAG-Wiederholungslängen untersucht haben.

Der Vorteil von Huntington-Mäusen besteht darin, dass sie mit viel mehr CAG-Wiederholungen geboren werden als Menschen mit Huntington - denn die Forscher wollen, dass die Mäuse die Symptome viel schneller entwickeln als Menschen. Eine Mausart, die als Modell dient und "Q111" genannt wird, hat zum Beispiel über 100 CAG-Wiederholungen. Ein anderes Huntington-Mausmodell mit der Bezeichnung "Q175" hat etwa 185 CAG-Wiederholungen. Sowohl die Q111- als auch die Q175-Huntington-Mäuse zeigen in weniger als einem Jahr Symptome der Erkrankung.

Definition der Schwelle

Die Forscher glauben, dass dieser Schwellenwert von etwa 100 CAGs die Anzahl der Wiederholungen sein könnte, die erforderlich ist, um Gehirnzellen bei Menschen mit Huntington abzutöten. Was passiert also, wenn man die somatische Instabilität in diesen Mausmodellen ausschaltet? Geht es den Mäusen dann besser? Die Antwort für Mäuse, die mit 185 CAG-Wiederholungen geboren wurden, lautet überraschenderweise nein. Sie entwickeln weiterhin eine Huntington-Krankheit, selbst wenn die somatische Instabilität gestoppt wird.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus dem Labor von Dr. Gill Bates am University College London wurden Q175-Mäuse mit etwa 185 CAG-Wiederholungen so verändert, dass ihnen das Mismatch-Reparatur-Gen MSH3 fehlte. MSH3 ist ein vorrangiges Ziel für die Suche nach Medikamenten gegen Huntington, da die somatische Instabilität vollständig aufhört, wenn MSH3 nicht mehr vorhanden ist.

„Es könnte also notwendig sein, die somatische Instabilität in den Gehirnzellen zu stoppen, bevor sie 100 CAG-Wiederholungen erreichen, damit diese Strategie bei Menschen funktioniert.“

Wie erwartet, hörte die somatische Instabilität in den Gehirnen der Q175-Mäuse fast vollständig auf, als MSH3 ausgeschaltet wurde. Aber diese Mäuse entwickelten *immer noch* Merkmale der Huntington-Krankheit, obwohl MSH3 ausgeschaltet und die somatische Instabilität der CAG-Wiederholung gestoppt wurde.

Was könnte das bedeuten? Sollte die Unterbindung der somatischen Instabilität nicht verhindern, dass die Mäuse die Krankheit entwickeln? Gills Gruppe begründet dies damit, dass Mäuse, die mit 185 CAG-Wiederholungen geboren werden, bereits zu viele Wiederholungen im Gehirn haben, so dass es wahrscheinlich notwendig sein wird, die Expansionen unter 185 CAG zu stoppen, um Huntington bei Menschen zu behandeln.

Dies deckt sich mit den Schlussfolgerungen einer früheren Studie, in der MSH3 in Q111-Mäusen mit 100 CAG-Wiederholungen eliminiert wurde, also weniger als die von Gill untersuchten 185 CAG-Wiederholungen. In dieser anderen Studie zeigte Dr. Vanessa Wheeler, dass Q111-Mäuse ohne MSH3 keine somatische Instabilität aufweisen *und* bessere zelluläre Marker für Huntington haben. Es könnte also notwendig sein, die somatische Instabilität in den Gehirnzellen zu stoppen, bevor sie 100 CAG-Wiederholungen erreichen, damit diese Strategie beim Menschen funktioniert.

Wann sollten wir die Huntington-Krankheit behandeln?

Dies wirft die Frage auf, die sich viele Menschen in letzter Zeit stellen: Wann sollten wir Huntington behandeln? Wie früh müsste eine Person mit Huntington behandelt werden, um zu verhindern, dass ihre Gehirnzellen die Schwelle von 100 CAG-Wiederholungen überschreiten? Einige Gehirnzellen scheinen 100 CAG-Wiederholungen zu haben, bevor die Menschen messbare Symptome der Huntington-Krankheit zeigen. Es kann also notwendig sein, Menschen zu behandeln, bevor sie Symptome entwickeln.

Die Behandlung von Menschen, bevor sie Symptome der Huntington-Krankheit entwickeln, wirft viele schwierige Fragen auf, auf die noch niemand eine Antwort hat. Viele brillante Wissenschaftler untersuchen jetzt jedoch die CAG-Wiederholungen direkt im Gehirn von Menschen mit Huntington, um Antworten zu finden. Diese Erkenntnisse über die Schwelle der CAG-Toxizität werden den Wissenschaftlern bei der Entwicklung besserer Medikamente und bei den bevorstehenden klinischen Studien helfen, die auf die somatische Instabilität als potenzielle Huntington-Therapie abzielen.

Sarah ist Mitarbeiterin der Hereditary Disease Foundation (Stiftung für Erbkrankheiten), für die ein Forscher, der an diesem Artikel mitgewirkt hat, im wissenschaftlichen Beirat sitzt. 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

Therapie Behandlungen

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 3. Mai 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/363>