

## Unterbrechungen erwünscht

CRISPR-basierter Ansatz namens „Base Editing“ wird untersucht, um potenzielle Behandlung für die Huntington-Krankheit zu entwickeln. Bearbeitung eines einzelnen Buchstabens im genetischen Code könnte eine Verzögerung des Ausbruchs bewirken.

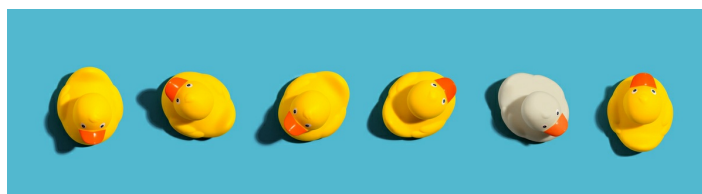
Von Dr Chris Kay | 14. Oktober 2024 | Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez  
Übersetzt von Rebecca

---

**W**issenschaftler, die nach neuen Wegen suchen, um die Huntington-Krankheit zu stoppen, haben sich auf die sich wiederholenden Buchstaben C-A-G des genetischen Codes konzentriert, die die Krankheit verursachen. Denn die genaue Art und Weise, wie sich diese C-A-G-Buchstaben wiederholen, kann einen großen Einfluss darauf haben, ob und wann jemand an Huntington erkrankt. Eine Gruppe in Boston unter der Leitung von Dr. Jong-Min Lee hat vor kurzem mit einer innovativen Technologie versucht, die Buchstaben der C-A-G-Wiederholung in Zellen, die in einer Schale gezüchtet wurden, und in Mäusen, die als Modell für Huntington dienen, zu verändern. Waren sie erfolgreich? Und was könnte dies für künftige therapeutische Ansätze bedeuten?

## Drei sich wiederholende Buchstaben - und eine Unterbrechung der Wiederholung

Der genetische Code jedes lebenden Organismus besteht aus vier Buchstaben - C, A, G und T. Sie werden auf unterschiedliche Weise kombiniert, um jedes Gen in unserem Körper zu bilden, wie Buchstaben auf jeder Seite eines Buches. Das ist eine große Vielfalt für nur 4 Buchstaben! Huntington wird durch eine Reihe sich wiederholender Buchstaben C-A-G im Huntingtin-Gen verursacht - wie drei Buchstaben, die sich auf einer bestimmten Seite des Buches wiederholen. Menschen, die an Huntington erkranken, werden mit 36 oder mehr CAG-Wiederholungen geboren, die mindestens 36 Mal hintereinander stehen, so wie auf dieser Seite: ...CAG CAG CAG CAG CAG...



*Die Huntington-Krankheit wird durch einen langen Abschnitt im genetischen Code verursacht, der die Buchstaben C-A-G wiederholt. Diese CAGs werden jedoch häufig am Ende der Wiederholungssequenz durch C-A-A unterbrochen. Diese 3-Buchstaben-„Wörter“ kodieren für denselben Proteinbaustein, sodass das aus dem genetischen Code hergestellte Protein dasselbe ist. Dennoch kann die C-A-A-Sequenz einen großen*

## *Unterschied beim Auftreten von Symptomen bedeuten.*

Bei den meisten Menschen haben diese sich wiederholenden CAG-Buchstaben jedoch einen leichten Fehler in der Nähe des Endes, der wie folgt aussieht: ...CAG CAG CAG **CAA** CAG. Sehen Sie diese drei CAA-Buchstaben? Die Wissenschaftler nennen dies die „CAG-Wiederholungsunterbrechung“, weil sie die sich wiederholenden CAG-Buchstaben „unterbricht“. Die CAG-Wiederholungsunterbrechung findet sich in der DNA von fast allen Menschen, auch von denen, die das Gen haben, das Huntington verursacht.

## **Zwei Worte, eine Bedeutung**

Die Buchstaben im genetischen Code sind in Dreiergruppen angeordnet, um „Wörter“ zu bilden, die für Bausteine zur Herstellung von Proteinen stehen. C-A-G kodiert für einen Proteinbaustein namens „Glutamin“. Aus diesem Grund haben Sie vielleicht schon einmal gehört, dass die CAG-Wiederholungen als „Polyglutamin“-Strecke bezeichnet werden - es gibt viele Glutamine in einer Reihe.

Aber C-A-G ist nicht das einzige Wort, das für Glutamin steht. C-A-A tut es auch! Das heißt, wenn die CAG-Wiederholung durch CAA unterbrochen wird, ändert das nichts an dem Wort, das für das Protein steht. Es kodiert immer noch für Glutamin.

**„Besonders interessant bei Menschen ohne die CAG-Repeat-Unterbrechung ist, dass sie viel früher als erwartet an Huntington erkranken - etwa 12 Jahre früher. Und Menschen mit einer extra Unterbrechung scheinen später an Huntington zu erkranken - vielleicht 5 Jahre später.“**

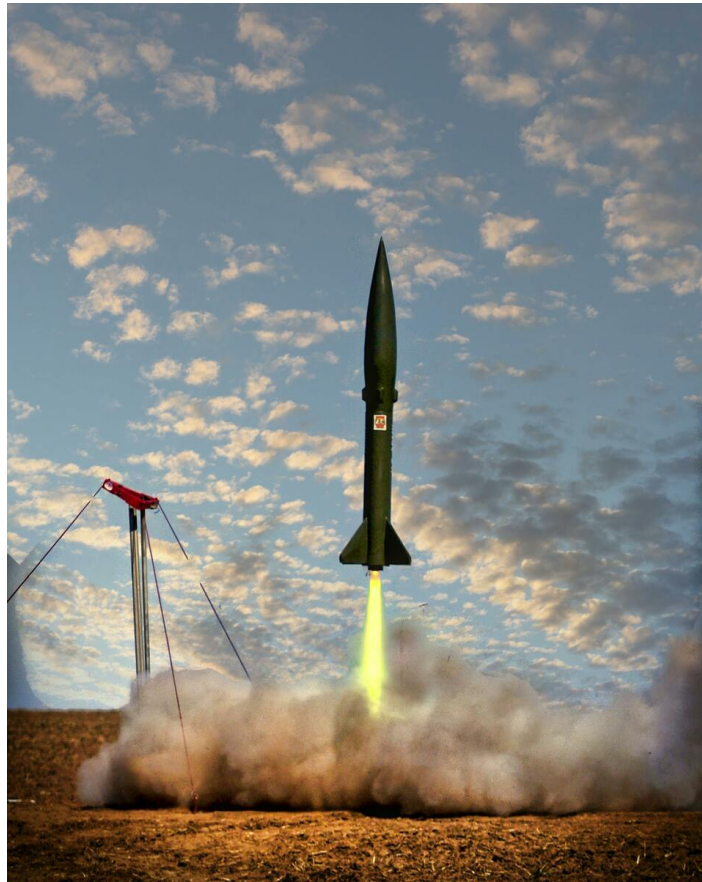
Bemerkenswert ist, dass bei einem Gentest auf Huntington eine bestimmte Anzahl von Wiederholungen (z. B. 42) angegeben wird, wobei es sich um die reinen CAG-Wiederholungen handelt. Dabei werden etwaige CAG-Wiederholungen, die in Ihrem genetischen Code vorkommen können, nicht berücksichtigt. Es können mehr Glutamine vorhanden sein, aber die CAG-Wiederholungsstrecke beträgt ohne Unterbrechung 42.

## **Mehr Unterbrechungen bitte**

Vor nicht allzu langer Zeit entdeckten Huntington-Forscher, dass einige Menschen mit Huntington keine CAG-Repeat-Unterbrechung haben - und einige haben sogar eine zusätzliche Unterbrechung im CAG-Repeat!

Besonders interessant bei Menschen ohne die CAG-Repeat-Unterbrechung ist, dass sie viel früher als erwartet an Huntington erkranken - etwa 12 Jahre früher. Und Menschen mit einer extra Unterbrechung scheinen später an Huntington zu erkranken - vielleicht 5 Jahre später. Die CAA-Buchstaben, die die wiederholten CAG-Buchstaben unterbrechen, könnten also etwas Besonderes sein. Der Verlust der Unterbrechung in der Mitte der CAG-

Buchstaben könnte dazu führen, dass Huntington-Symptome früher auftreten - und eine zusätzliche Unterbrechung in der Mitte der CAG-Buchstaben könnte dazu führen, dass Huntington-Symptome später auftreten.



*„Base Editing“ ist eine neue, hochmoderne CRISPR-basierte Technologie, die es Forschern ermöglicht, einen einzelnen Buchstaben im genetischen Code mit der Präzision einer zielsuchenden Rakete zu bearbeiten. Mit dieser Technik arbeiten Huntington-Forscher daran, CAG in CAA umzuwandeln, in der Hoffnung, den Symptombeginn zu verzögern.*

*Quelle: Rags Fehrenbach*

Könnte das Hinzufügen zusätzlicher CAG-Wiederholungsunterbrechungen in die DNA von Menschen mit Huntington dazu beitragen, die Symptome zu verzögern oder zu verlangsamen? Die DNA eines Menschen zu verändern, ist keine leichte Aufgabe, aber eine Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Dr. Lee beschloss, einen innovativen Ansatz zu versuchen, um mehr CAG-Wiederholungsunterbrechungen in Zellen einzuführen, die in einer Schale und in Mäusen gezüchtet wurden, um zu sehen, ob dies auch bei Menschen möglich wäre.

## **Veränderung der Grundlagen**

Die Gruppe von Dr. Lee hat sich mit Dr. Ben Kleinstiver, einem Experten für „Base Editing“, zusammengetan, um ihre Idee des Hinzufügens weiterer CAG-Wiederholungsunterbrechungen zu erproben. Was ist Base Editing? Im Grunde handelt es sich um eine neue Technologie, die es ermöglicht, einen bestimmten Buchstaben auf einer

bestimmten Seite des Buches zu ändern. Sie ist auf einen bestimmten Buchstaben ausgerichtet wie eine Zielsuchrakete. Die Technologie basiert auf den Entdeckungen von CRISPR, die zur Entwicklung von Arzneimitteln verwendet wurden, die vor kurzem von den Behörden zugelassen wurden. Das Base Editing basiert im Wesentlichen auf CRISPR. Ok, ich höre auf mit den schlechten Wortspielen.

Das Base Editing ist eine druckfrische Technologie, so dass die Wissenschaftler noch an den Feinheiten arbeiten. Sie wissen nicht genau, welche Bestandteile des Base Editing am besten funktionieren, um bestimmte Buchstaben in DNA-Sequenzen zu verändern. Deshalb hat die Gruppe von Dr. Lee verschiedene Kombinationen von Zutaten ausprobiert, um zu sehen, was in Zellen in einer Schale passiert, die eine CAG-Wiederholung haben, die der Wiederholung bei Menschen mit dem Gen für Huntington ähnelt.

**„Bei einigen Kombinationen von Basenbearbeitungszutaten wurden bei bis zu 50 % der Zellen in einer Schale CAA-Unterbrechungen zur CAG-Wiederholungssequenz hinzugefügt. Das ist ziemlich erstaunlich! “**

Bei einigen Kombinationen von Basenbearbeitungszutaten wurden bei bis zu 50 % der Zellen in einer Schale CAA-Unterbrechungen in die CAG-Wiederholungssequenz eingefügt. Das ist ziemlich erstaunlich! Die Wissenschaftler können noch nicht genau kontrollieren, wo diese Unterbrechungen in die CAG-Wiederholungssequenz eingefügt werden, aber einige der Buchstabenänderungen sahen sogar so aus wie die zusätzliche Unterbrechung, die wir bei Menschen mit verzögertem Auftreten von Huntington-Symptomen sehen.

## **Noch nicht ganz reif für die Primetime**

Alle Zutaten zu bekommen, damit die Basenbearbeitung bei Menschen funktioniert, ist eine große Aufgabe, ähnlich den Hürden, die CRISPR-Therapeutika für die Huntington-Krankheit überwinden müssen. Das ist wirklich schwierig, wenn man versucht, all diese Zutaten ins Gehirn zu bekommen, wo Menschen mit dem Gen für die Huntington-Krankheit sie brauchen.

Aber Wissenschaftler sind hartnäckige Menschen und Dr. Lees Gruppe ließ sich von der Herausforderung nicht abhalten. Seine Gruppe probierte die besten Kombinationen von Basenbearbeitungszutaten an Mäusen aus, die die CAG-Wiederholung von Menschen mit dem Gen für die Huntington-Krankheit haben, wobei es einige frühe Anzeichen dafür gab, dass der Ansatz, Unterbrechungen hinzuzufügen, funktionieren könnte.

Wir werden in Zukunft zweifellos mehr über diese Arbeit hören und mehr darüber erfahren, ob das Hinzufügen von Unterbrechungen zur CAG-Wiederholung ein neuer vielversprechender Ansatz zur Verlangsamung der Huntington-Krankheit wäre. Bleiben Sie dran!

---

*Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. [Weitere Informationen zu](#)*

## **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

**Glutamin** Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

**CRISPR** Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

**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 29. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/383>