

Stabilisierung des genetischen Stolperns könnte zur Verlangsamung der Huntington-Krankheit beitragen

Mithilfe der CRISPR-Technologie entdeckten Wissenschaftler Gene, die Einfluss auf C-A-G-Stolperstellen bei der Huntington-Krankheit haben

Von Dr Nicholas Caron | 11. Februar 2025 | Bearbeitet von Dr Rachel Harding
Übersetzt von Rebecca

In einer neuen Arbeit unter der Leitung von Forschern des Massachusetts General Hospital und der Harvard Medical School wurde mithilfe von CRISPR untersucht, welche Gene Einfluss darauf haben, wie sich die genetische C-A-G-Wiederholung, die die Huntington-Krankheit verursacht, im Laufe der Zeit verändern kann. Diese aufregende Studie hilft uns, die Abläufe der Huntington-Krankheit besser zu verstehen, und enthüllt einige potenzielle Ansätze für Therapien, die die Krankheit verlangsamen oder aufhalten könnten.

Genetische Stolpersteine können C-A-G-Wiederholungen verstärken

Die Huntington-Krankheit ist eine genetisch bedingte Hirnstörung, und jeder, der an Huntington erkrankt ist, hat eine Erweiterung der C-A-G-DNA-Buchstaben in seinem Huntington-Gen, auch Huntingtin oder HTT genannt. Mit der Zeit können diese C-A-G-Wiederholungen in einigen Arten von Gehirnzellen noch länger werden. Dieser Prozess wird als somatische Instabilität oder, genauer gesagt, als somatische Expansion bezeichnet. Die somatische Expansion tritt jedoch nicht in allen Zellen auf. Dieses Phänomen scheint vor allem bei mittelgroßen Nervenzellen aufzutreten, die bei Huntington am stärksten betroffen sind.



CRISPR ist ein leistungsfähiges Werkzeug, das wie ein winziges molekulares Schweizer Taschenmesser in der Zelle wirkt, um DNA zurechtzuschneiden und zu verändern.

Das Thema der somatischen Instabilität ist im Bereich der Huntington-Krankheit in den Vordergrund gerückt, da man davon ausgeht, dass sie ein Hauptfaktor für die Krankheit ist, der das Alter, in dem die ersten Symptome auftreten, herabsetzen kann. Diese Annahme wird durch große genetische Studien bei Menschen mit Huntington unterstützt, die darauf hindeuten, dass Gene, die für das Korrekturlesen des genetischen Codes verantwortlich sind, die somatische Instabilität beeinflussen können.

Milliarden von DNA-Stücken: Das Puzzle des Lebens

Jede Zelle im Körper trägt einen vollständigen Satz von DNA-Anweisungen in sich, die wie eine Blaupause für die Herstellung all dessen wirken, was der Körper zum Wachsen, Funktionieren und Überleben braucht. Man kann sich die DNA wie eine gedrehte Leiter vorstellen, deren zwei Stränge die Seiten der Leiter sind. Die Sprossen der Leiter bestehen aus Bausteinen, die als A (Adenin), T (Thymin), C (Cytosin) und G (Guanin) bezeichnet werden. Diese Bausteine verhalten sich wie Puzzleteile, die sich auf eine ganz bestimmte Weise zusammenfügen: A paart sich immer mit T, und C paart sich immer mit G.

Die DNA in jeder unserer Zellen enthält Milliarden dieser Buchstaben, und wie Sie sich vorstellen können, kommt es manchmal zu Fehlern oder Fehlanpassungen im DNA-Puzzle, die dazu führen, dass zwei Teile gepaart werden, die nicht richtig zusammenpassen. Glücklicherweise verfügen unsere Zellen über Reparatursysteme, die wie Mini-Puzzle-Meister arbeiten, die diese Fehler aufspüren, das falsche Teil entfernen und es durch das richtige ersetzen, damit das Puzzle oder die DNA wieder perfekt zusammenpasst.

Bei den langen C-A-G-Wiederholungen im Huntingtin-Gen kann es vorkommen, dass sich die beiden DNA-Stränge verschieben oder „verrutschen“. Ein Verrutschen der DNA in den C-A-G-Wiederholungsregionen ist so, als würde man sein Hemd zuknöpfen, aber einen Knopf auslassen - was zu einer Ausbeulung führt, die das gesamte Muster stört. Dies geschieht, weil die C-A-G-Abschnitte der DNA wie identische Puzzleteile sind, die in der falschen Weise zusammenkleben können.

„DNA-Slips sind so, als würde man sein Hemd zuknöpfen, aber einen Knopf auslassen, was zu einer Ausbeulung führt, die das gesamte Muster stört.“

Wenn dies geschieht, kann sich eine Schleife aus zusätzlichen CAGs in einem DNA-Strang bilden. Da die DNA-Reparatursysteme ständig nach Fehlern suchen, versuchen sie, wenn sie die Schleife aus zusätzlichen CAGs bemerken, diese zu beseitigen. Doch anstatt die zusätzlichen CAGs zu entfernen, „korrigieren“ sie manchmal den Strang, indem sie weitere Wiederholungen hinzufügen, damit alles zusammenpasst. Dies führt zur weiteren Zunahme der Anzahl an CAG-Wiederholungen im Huntingtin.

Zweimal messen, einmal schneiden: Mit CRISPR Gene hinter genetischen Stolpersteinen aufspüren

In dieser Arbeit setzten die Forscher CRISPR ein, um bestimmte Gene in einem Mausmodell für Huntington auszuschalten. CRISPR ist ein leistungsfähiges Werkzeug, das wie ein winziges molekulares Schweizer Taschenmesser in der Zelle wirkt, um jede beliebige DNA zu schneiden oder zu verändern, solange ein „Homing“-Signal (oder PAM-Site) in der Nähe ist. Glücklicherweise sind diese Homing-Signale fast überall im Genom zu finden, so dass Forscher coole Wege finden, CRISPR zu nutzen, um buchstäblich jedes Gen in der Zelle zu verändern!

Dieses Werkzeug wird eingesetzt, um Tippfehler in Genen zu korrigieren, einschließlich des Huntingtin-Gens bei der Huntington-Krankheit (wenn Sie einen Link zu einem anderen Artikel über CRISPR bei Huntington haben). Es kann auch verwendet werden, um bestimmte Gene auszuschalten, wodurch die Menge des von ihnen produzierten Proteins verringert wird.

Die Forscher konzentrierten sich auf Gene, die an den DNA-Reparatursystemen der Zellen beteiligt sind, da frühere Studien nahelegten, dass einige dieser Gene eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Stabilität von C-A-G-Wiederholungen spielen, indem sie sie entweder länger oder kürzer machen.

Mit CRISPR schalteten sie mehr als 50 dieser Gene in Mäusen mit Huntington aus und maßen dann die Auswirkungen auf die Veränderungen der C-A-G-Wiederholungen im Striatum, dem bei Huntington am stärksten betroffenen Teil des Gehirns, sowie in der

Leber.



Wenn bestimmte Gene durch CRISPR ausgeschaltet wurden, verlangsamte sich die Verlängerung der Huntington-C-A-G-Wiederholung.

Expandieren und kontrahieren: Wie DNA-Reparaturgene die CAG-Wiederholungen wie ein Akkordeon spielen

Die Studie bestätigte, dass mehrere Gene im DNA-Mismatch-Reparaturweg, wie MSH2, MSH3 und MLH3, Proteine bilden, die die Expansion der C-A-G-Wiederholung fördern können. Wenn diese Gene ausgeschaltet wurden, wurden weniger dieser Proteine gebildet und die Expansion verlangsamte sich erheblich. Dies unterstreicht das Potenzial, diese Proteine als Angriffspunkte für Medikamente gegen Huntington zu nutzen.

Andererseits führte das Ausschalten bestimmter Gene wie FAN1 und PMS2 zu einer schnelleren Ausbreitung der C-A-G-Wiederholungen. Dies deutet darauf hin, dass eine Steigerung der Produktion dieser Proteine dazu beitragen könnte, die C-A-G-Expansion zu verlangsamen.

Interessanterweise hatte das Ausschalten von DNA-Reparaturgenen je nach Gewebe unterschiedliche Auswirkungen. So verursachten einige Gene in der Leber eine stärkere Expansion der C-A-G-Wiederholungen als im Striatum. Dies zeigt, warum es wichtig ist, diese Veränderungen in den Geweben zu untersuchen, die am stärksten von der Krankheit betroffen sind.

Diese Studie zeigt, wie leistungsfähig CRISPR sein kann, um Gene, die die C-A-G-Repeat-Instabilität beeinflussen, direkt am lebenden Tier zu testen. Sie ermöglicht es den Wissenschaftlern, Dutzende von Genen auf einmal zu untersuchen, was vorher nicht möglich war.

„Die Ergebnisse dieser Studie helfen uns, die Ursachen der Huntington-Krankheit besser zu verstehen, und weisen auf neue potenzielle Angriffspunkte

für Medikamente hin, die die Expansion von C-A-G verlangsamen und die Symptome verzögern könnten. “

C-A-G-Expansionen nutzbar machen

Die Ergebnisse helfen uns, die Ursachen der Huntington-Krankheit besser zu verstehen, und weisen auf neue potenzielle Angriffspunkte für Medikamente hin, die die Expansion von C-A-G verlangsamen und die Symptome hinauszögern könnten. Tatsächlich gibt es eine Menge Leute, die genau das jetzt tun!

Rgenta Therapeutics und LoQus23 Therapeutics sind zwei Unternehmen, die Medikamente entwickeln, mit denen die Produktion von Proteinen ausgeschaltet werden soll, die die C-A-G-Wiederholung verlängern, was dazu beitragen könnte, die somatische Expansion im Gehirn zu verlangsamen.

Ein weiteres Unternehmen, Latus Bio, plant, mit Hilfe harmloser Viren DNA-ähnliche Moleküle, so genannte microRNA, zu verabreichen, die den Spiegel eines Proteins senken können, das die somatische Expansion verstärken kann.

Harness Therapeutics arbeitet an der Entwicklung spezieller DNA-Moleküle, so genannter Antisense-Oligonukleotide oder ASOs, die die Produktion von FAN1 ankurbeln sollen, einem Protein, das die C-A-G-Wiederholung tatsächlich verkürzen kann.

Diese Behandlungsansätze befinden sich noch im Forschungsstadium, daher sollten Sie HDBuzz auf dem Laufenden halten, wenn diese Programme Fortschritte machen.

Nicholas Caron ist ein bezahlter Mitarbeiter der University of British Columbia und von Incisive Genetics, Inc. Rachel Harding hat keine Interessenskonflikte anzugeben. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Antisense Die Hälfte der DNA-Doppelhelix, die meist als Reservekopie dient, aber manchmal Botenmoleküle produziert

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

ASOs Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

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

Erstellt am 18. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/409>