

## Knockouts für den Sieg: Wie expandierende CAGs Krankheiten verursachen

Eine neue Publikation zeigt einen Zusammenhang der CAG mit RNA-Veränderungen, insb. in von der HK betroffenen Gehirnzellen. Das „Ausschalten“ von DNA-Reparaturgenen, die bei der HK gestört sind, kann sich positiv auf die HK bei Mäusen auswirken.



Von Dr Leora Fox

14. April 2025

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Michaela Winkelmann

---

**D**ie Huntington-Krankheit (HK) wird durch zusätzliche Wiederholungen der DNA-Buchstaben CAG im genetischen Code des Huntingtin-Gens verursacht. Früher ging man davon aus, dass diese CAG-Wiederholungen in den meisten Geweben stabil sind, doch heute wissen wir zunehmend, dass die CAG-Instabilität zur Huntington-Krankheit beiträgt. Unter somatischer Instabilität versteht man das Konzept, dass sich CAG-Wiederholungen im Laufe der Zeit in einigen Zelltypen ausbreiten, insbesondere in Zellen, die bei der Huntington-Krankheit anfällig sind. Viele Wissenschaftler glauben, dass dieser Prozess eine Rolle bei der Beschleunigung der Entwicklung von Symptomen spielen könnte.

In einer aktuellen Arbeit werden einige der Mechanismen hinter diesem Phänomen untersucht und die Frage gestellt, wie die CAG-Expansion mit der Krankheit zusammenhängt und wie die Wissenschaft DNA-Reparaturgene zur Behandlung der Huntington-Krankheit nutzen könnte.

## Von Menschen zu Tieren... und zurück zu Menschen



*HDBuzz hat sich mit der somatischen Instabilität beschäftigt: Die CAG-Repeat-Expansion scheint zur Huntington-Krankheit beizutragen, und Wissenschaftler haben einige*

## *Möglichkeiten gefunden, sie zu bekämpfen.*

Unser derzeitiges Verständnis des Phänomens der CAG-Repeat-Expansion stammt aus umfangreichen Humanstudien, bei denen Teilnehmer mit der HK Proben und klinische Daten zur Verfügung gestellt haben. Ihre Beiträge ermöglichten es den Wissenschaftlern, subtile Unterschiede in der Genetik der Menschen mit dem Alter, in dem sie Symptome der Huntington-Krankheit entwickelten, in Verbindung zu bringen. Diese Studien, die als genomweite Assoziationsstudien (GWAS) bekannt sind, zeigten, dass bestimmte DNA-Variationen das Auftreten der Huntington-Krankheit stark beschleunigen oder verzögern können.

Viele der in diesen Studien identifizierten Gene, die eine weitere Erforschung rechtfertigen, gehören zu einer Familie von Genen, die bei der DNA-Reparatur helfen. In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Aktivitäten, die zu neuen Erkenntnissen über die Huntington-Krankheit und die Expansion der CAGs geführt haben. Hier eine kurze Zusammenfassung, bevor wir uns mit einigen neuen Daten zu diesem Thema befassen:

- Die DNA-Reparaturmaschinerie kann bei dem Versuch, überlange CAG-Wiederholungen zu „korrigieren“, Fehler machen - und sie versehentlich immer länger! machen
- Dies geschieht nicht in der großen Mehrheit der Zellen, scheint aber in einem Teil des Gehirns, dem Striatum, das Stimmung, Bewegung und Motivation steuert, häufig vorzukommen. Die Untersuchung der CAG-Expansion im Striatum könnte uns näher an das Verständnis heranführen, warum diese Zellen bei der HK so anfällig sind.
- Einige Studien haben ergeben, dass es einen Schwellenwert von etwa 150 CAG-Wiederholungen gibt, bei dem die Schädigung der Zelle zu beschleunigen beginnt.
- Experimentelle „Knockouts“ oder die genetische Entfernung von DNA-Reparaturgenen, von denen bekannt ist, dass sie Fehler bei CAGs machen, können die Ausbreitung von CAG-Wiederholungen in Labormodellen der HK verlangsamen oder sogar stoppen.
- Einige dieser Gene, wie z. B. Msh3, sind die Ziele von in der Entwicklung befindlichen menschlichen HK-Therapien - aber wir müssen noch mehr darüber wissen, wie sie die HK-Biologie beeinflussen und welche Folgen (positive und negative) das Ausschalten dieser Gene hat.

## **Aufbau des Experiments**

**„Ein Fortschritt dieser Arbeit besteht darin, dass die Autoren zeigen, wie das Ausschalten der Gene, die die CAG-Expansion verhindern, auch Auswirkungen auf die Gehirnzellen und die Bewegung der Maus haben kann.“**

Die Autoren einer kürzlich erschienenen Arbeit unter der Leitung von X. William Yang von der University of California, Los Angeles (UCLA), haben einen direkten und gründlichen Ansatz gewählt, um die Verbindung zwischen DNA-Reparaturgenen, CAG-Expansion,

Gesundheit der Gehirnzellen und sogar Verhalten zu untersuchen.

Sie wählten eine Reihe von neun Genen aus, die in den GWAS-Studien am Menschen identifiziert wurden und die Teil der Maschinerie sind, die eine bestimmte Art von DNA-Reparatur durchführt, die Art, die das „Oops“ der CAG-Verlängerung verursacht. Dann nutzten sie spezielle Mausgenetik und Zuchtverfahren, um HK-Mäuse zu erzeugen, denen eine oder beide Kopien dieser DNA-Reparaturgene fehlen.

Bei jeder dieser HK-Mäuse, denen Gene wie Msh3, Pms1, Mlh1 und andere fehlen, konnten sie mehr darüber erfahren, wie sich eine Störung der DNA-Reparatur auf die CAG-Verlängerung, die Produktion von RNA-Botschaften (die Spezialität des Labors), die Bildung von toxischem Huntingtin und andere Merkmale der HK auswirken könnte. Sie waren überrascht zu erfahren, dass einige Knockouts tiefgreifende positive Auswirkungen hatten, während andere überhaupt keine Wirkung zeigten. Diese Erkenntnisse sind für unser Verständnis der Biologie der Huntington-Krankheit und für die Entwicklung von Therapeutika von großem Wert.

## **RNA-Veränderungen rückgängig machen**

Unsere DNA wird von spezialisierten Maschinen abgelesen oder „transkribiert“, um RNA-Botschaften zu erzeugen, die schließlich zur Herstellung von Proteinen, den Bausteinen des Lebens, verwendet werden. Es gibt einen ganzen Wissenschaftszweig, der den Ort und die Menge der RNA-Botschaften erforscht, die von verschiedenen Genen erzeugt werden - das ist das Gebiet der Transkriptomik.

Wissenschaftler können das „Transkriptom“ einer gesunden Maus definieren, indem sie Tausende von Genen untersuchen und fragen, welche Gene normalerweise in verschiedenen Zellen ein- und ausgeschaltet werden und wie viel von jeder RNA-Botschaft vorhanden ist. Dann können sie untersuchen, wie sich dies bei einer Maus mit der HK im Laufe der Zeit verändert, oder sie können experimentieren, um herauszufinden, was dazu beitragen könnte, die RNA-Werte der Maus wieder zu normalisieren.

Das Yang-Labor arbeitete mit einem Mäusotyp, der als Modell für die Huntington-Krankheit dient und der im Vergleich zu normalen Mäusen erhebliche Veränderungen in seinem Transkriptom aufweist. Viele Gene produzieren mehr oder weniger RNA als vorgesehen, insbesondere in den mittleren Stachelneuronen, den Zellen, die bei der Huntington-Krankheit am anfälligsten sind. Als das Yang-Labor die Hälfte von Msh3 und Pms1 in ihrem HK-Mausmodell „ausschaltete“, konnten sie eine teilweise Umkehrung der RNA-Veränderungen in den mittleren Stachelneuronen feststellen. Wenn Msh3 oder Pms1 vollständig entfernt wurden, kehrten sich die RNA-Veränderungen fast vollständig um und hielten oft bis zu einem Jahr an (ein halbes Leben für eine Labormaus!). Das Ausschalten einiger anderer Gene - Msh2 und Mlh1 - hatte ebenfalls einige Umkehreffekte, die jedoch moderater ausfielen. Einige Gen-Knockouts hatten überhaupt keine Wirkung.

Die Mitglieder des Yang-Labors sind weltweit Experten auf dem Gebiet der Untersuchung

der HK-Transkriptomik, und sie verwendeten mehrere hochmoderne Labortechniken sowie verschiedene statistische Ansätze, um ihre Ergebnisse zu bestätigen. Sie untersuchten die RNA-Konzentrationen in vielen Zellen bis hinunter auf die Ebene einzelner Zellen und untersuchten auch, wie fest die DNA um ihre „Spule“, das so genannte Chromatin, gewickelt war. In allen Fällen schien das Ausschalten von Msh3 und Pms1 die HK-bedingten Veränderungen umzukehren.



*Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit den Erkenntnissen vieler anderer HK-Forscher. Es gibt zwar noch viele Fragen dazu, wie genau die CAG-Repeat-Expansion zum Fortschreiten der Huntington-Krankheit beiträgt, aber da sich viele Wissenschaftler auf diesen Bereich konzentrieren, hoffen wir, bald Antworten zu erhalten.*

## **Beruhigung von CAGs und Klumpen**

Parallel dazu maß das Yang-Labor das Ausmaß der somatischen Instabilität - die Verlängerung der CAG-Wiederholungen - in verschiedenen Teilen des Gehirns und des Körpers. Bei diesem Typ von HK-Mäusen werden die CAG-Wiederholungen mit der Zeit länger, insbesondere in den Zellen des Striatums. Tatsächlich hat die Gruppe die Geschwindigkeit, mit der sich die CAGs in diesen anfälligen Gehirnzellen der Mäuse ausdehnen, statistisch bestimmt: Sie beträgt etwa 8,8 CAG-Wiederholungen pro Monat. (Diese Expansionsraten gelten NICHT für Menschen - diese Mäuse haben zu Beginn 140 Wiederholungen und sind für Experimente bestimmt.)

Das spannende Ergebnis ist, dass diese Rate stark zurückging, wenn die Mäuse weniger oder kein Msh3 oder Pms1 hatten. Das Entfernen beider Msh3-Kopien verlangsamte die Rate sogar auf 0,3 zusätzliche CAG-Wiederholungen pro Monat, und das bis zu einem Alter von 20 Monaten - das ist im Grunde eine stabile Wiederholungslänge bei einer alten Maus!

Gleichzeitig beobachteten Yang und Kollegen, dass HK-Mäuse mit nur halbem oder gar keinem Msh3 oder Pms1 auch viel weniger Klumpen des Huntingtin-Proteins im Striatum aufwiesen. Die Bildung dieser Klumpen ist ein klassisches Merkmal der Huntington-Krankheit, von dem viele Wissenschaftler vermuten, dass es für die Gehirnzellen giftig sein könnte. Die Entfernung von Msh3 verhinderte die Bildung von Huntingtin-Klumpen auch in

anderen Bereichen des Gehirns. Die Menge an verklumptem Huntingtin schien mit der Menge an abnormalen RNA-Veränderungen übereinzustimmen, die sie zuvor festgestellt hatten.

Darüber hinaus konnten sie Ergebnisse aus anderen Laboren bestätigen, die zeigen, dass es einen Schwellenwert von CAG-Wiederholungen - etwa 150 - zu geben scheint, oberhalb dessen die Zelle anfängt, mehr Stress zu empfinden. Sie brachten diesen Schwellenwert mit höheren RNA-Veränderungen in Verbindung: Die CAG-Expansion beschleunigt und verschlimmert diesen Stress.

## **Vorbeugung von Gehirn- und Verhaltensveränderungen**

Wir lieben Mathe und Regenbogengrafiken mit mehreren Feldern, aber es ist noch cooler, eine Verbindung zwischen Genetik und Verhaltensgesundheit zu sehen. Diese Arbeit stellt einen Fortschritt dar, da die Autoren zeigen, wie das Ausschalten der Gene, die die CAG-Expansion verhindern, auch Auswirkungen auf die Gehirnzellen und die Bewegung der Mäuse haben kann.

Diese Art von HK-Mäusen neigt dazu, Veränderungen in den Verbindungen zwischen Neuronen, den so genannten Synapsen, sowie eine Vergrößerung der Stützzellen, der Astrozyten, zu zeigen. Die Mäuse haben auch Probleme mit ihrem Gang und ihrer Bewegung. Als die Forscher jedoch Msh3 ausschalteten, beobachteten sie bei den Mäusen keine dieser HK-bezogenen Veränderungen mehr. Dies ist ein weiterer Beweis für die Rolle von Msh3 bei der Huntington-Krankheit und deutet darauf hin, dass es ein gutes Ziel für Medikamente ist.

**„Veröffentlichungen wie diese sind das Ergebnis jahrelanger gemeinsamer Arbeit eines großen Teams, die durch häufige Beiträge einer internationalen Gemeinschaft von HK-Wissenschaftlern geprägt wurde.“**

Es sei darauf hingewiesen, dass dies nicht der Hauptschwerpunkt der Studie war - sie untersuchten nur einige Merkmale der Gehirngesundheit und eine Verhaltensaufgabe -, aber es ist dennoch eine vielversprechende Verbindung.

## **Kleine Schritte machen künftige Behandlungen möglich**

Sie haben wahrscheinlich bemerkt, dass HDBuzz schon seit einiger Zeit (laut und häufig) auf die somatische Instabilität hinweist und dass wir viele ähnliche Botschaften präsentiert haben: Die CAG-Repeat-Expansion scheint zur HK beizutragen, und Wissenschaftler haben

einige Möglichkeiten gefunden, sie zu bekämpfen. Auch diese Arbeit bildet keine Ausnahme; wieder einmal sind Gene wie Msh3 und Pms1 die Übeltäter, die im Gehirn eines bestimmten Typs von HK-Mäusen mit großem Nutzen „ausgeschaltet“ werden können.

All diese einzelnen Fortschritte mögen klein erscheinen, aber Veröffentlichungen wie diese sind das Ergebnis jahrelanger Zusammenarbeit eines großen Teams, das durch häufige Beiträge einer internationalen Gemeinschaft von HK-Wissenschaftlern geprägt wurde. Wir haben uns entschieden, diese Arbeit besonders hervorzuheben, weil sie eine Verbindung zwischen der CAG-Expansion, abnormalen RNA-Botschaften und Veränderungen der Gehirngesundheit und des Verhaltens herstellt.

Die Autoren weisen darauf hin, dass wir noch viel mehr Informationen benötigen, um den Zusammenhang zwischen Msh3 und Pms1 und den Symptomen der Huntington-Krankheit wirklich zu verstehen. Sie räumen auch ein, dass Mäuse keine Menschen sind, wie wir es immer tun. Insbesondere diese Mäuse beginnen ihr Leben mit 140 CAGs in jeder Zelle ihres Körpers, was viel mehr ist als bei den meisten Fällen von jugendlicher HK beim Menschen. Die CAG-Wiederholungen vermehren sich beim Menschen nicht annähernd so schnell wie bei diesen Versuchsmäusen.

Nichtsdestotrotz sind ihre Daten, zusammen mit denen anderer Labors, die unermüdlich daran arbeiten, die HK zu verstehen, ein starkes Argument für die Entwicklung von Therapien auf der Grundlage von Msh3 und Pms1. Und diese Bemühungen sind tatsächlich im Gange!

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## **GLOSSAR**

**RNA** Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

**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 14. April 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/426>