

## Die C-A-G-Wiederholungsexpansion in die Schranken weisen

Eine neue Studie zeigt, dass die MSH3-Senkung mit einer ASO-Therapie die Ausbreitung von CAG-Wiederholungen in Gehirnzellen von HK-Patienten stoppen kann. Dies könnte ein Weg sein, um das Auftreten und Fortschreiten der Symptome zu verlangsamen.

Von Dr Nicholas Caron | 24. April 2025 | Bearbeitet von Dr Rachel Harding  
Übersetzt von Michaela Winkelmann

---

In einer neuen Studie unter der Leitung von Forschern des University College London wurde ein vielversprechender neuer Weg zur möglichen Verlangsamung der Huntington-Krankheit (HK) erforscht, indem die Menge eines wichtigen DNA-Reparaturproteins namens MSH3 reduziert wurde. Mit Hilfe von Antisense-Oligonukleotiden (ASO) - einer Art Gentherapie, die auf RNA abzielt - gelang es den Forschern, die Ausbreitung der C-A-G-Wiederholungen in im Labor gezüchteten Gehirnzellen von Menschen mit der Huntington-Krankheit zu stoppen. Ihre Ergebnisse weisen auf einen potenziellen Behandlungsansatz hin, der dazu beitragen könnte, das Auftreten von Symptomen und das Fortschreiten der HK zu verzögern.

## Wie expandierende C-A-G-Wiederholungen die HK antreiben können

Die Huntington-Krankheit ist eine genetisch bedingte Hirnstörung, die durch eine Verlängerung der C-A-G-Wiederholungen im Huntingtin-Gen (HTT) verursacht wird. Jeder Mensch erbt zwei Kopien des HTT-Gens, eine Kopie von jedem Elternteil. Während jeder Mensch einige C-A-G-Wiederholungen in seinen beiden HTT-Genkopien hat, erben Menschen mit der HK eine HTT-Kopie mit zu vielen C-A-Gs.



*Genetische Studien haben uns viel über die Huntington-Krankheit gelehrt und den*

*Wissenschaftlern neue mögliche Angriffspunkte für Medikamente aufgezeigt, die es zu untersuchen gilt.*

*Quelle: Benis Arapovic*

Die Forschung hat gezeigt, dass diese C-A-G-Wiederholungen in bestimmten Gehirnzellen, insbesondere in den mittelgroßen Nervenzellen - den bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffenen Zellen - im Laufe der Zeit weiter wachsen können, und zwar in einem Prozess, der als somatische Expansion bezeichnet wird.

Viele Wissenschaftler glauben, dass diese fortlaufende C-A-G-Expansion in bestimmten Gehirnzellen eine Rolle dabei spielt, wann die ersten Symptome auftreten. Aus diesem Grund haben Forscher nach Möglichkeiten gesucht, die somatische Expansion zu verlangsamen oder zu stoppen, in der Hoffnung, das Auftreten von Symptomen zu verzögern und das schnelle Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen.

## **Was können wir aus genetischen Studien über Angriffspunkte für Medikamente lernen?**

Große genetische Studien an Menschen mit der Huntington-Krankheit haben bestimmte Gene, die für das Korrekturlesen des genetischen Codes verantwortlich sind, darunter MSH3, mit dem Alter in Verbindung gebracht, in dem die ersten Symptome auftreten. Normalerweise trägt MSH3 dazu bei, kleine Fehler im genetischen Code zu korrigieren. Bei der Huntington-Krankheit kann es jedoch die Expansion von Wiederholungen fördern, so dass die CAG-Wiederholungen immer größer werden.

**„Viele Wissenschaftler glauben, dass diese ständige C-A-G-Erweiterung in bestimmten Gehirnzellen eine Rolle dabei spielt, wann die ersten Symptome auftreten.“**

Andere genetische Studien an Menschen mit der Huntington-Krankheit deuten ebenfalls darauf hin, dass eine Senkung von MSH3 eine vielversprechende Behandlung sein könnte. Interessanterweise wurde ein kleiner natürlicher genetischer Fehler im MSH3-Gen, der dazu führt, dass Menschen etwas weniger MSH3 produzieren, mit einem langsameren Fortschreiten der Krankheit, einer geringeren Ausbreitung der CAG-Wiederholungen und einer Verzögerung des Auftretens der Symptome um etwa ein Jahr bei Menschen mit der Huntington-Krankheit in Verbindung gebracht, die diese Variante haben.

Andere Arten von genetischen MSH3-Variationen, die zu einer noch stärkeren Verringerung des MSH3-Spiegels führen, wurden mit einer Verzögerung der HK-Symptome um mehr als 10 Jahre in Verbindung gebracht. Da MSH3 nicht überlebenswichtig ist und die meisten

Menschen, die mit niedrigeren MSH3-Spiegeln geboren werden, im Allgemeinen ein normales Leben führen, hat sich MSH3 als vielversprechendes Ziel für die Behandlung der Huntington-Krankheit erwiesen.

## Ein genetischer Ansatz zur Verringerung von MSH3

In dieser Studie untersuchten die Forscher, ob Medikamente, die den Spiegel des MSH3-Proteins senken, die Ausbreitung der C-A-G-Wiederholungen verlangsamen könnten. Dazu verwendeten sie ASOs, kurze synthetische DNA-ähnliche Moleküle, die an die MSH3-Botschaft in der Zelle binden und die Produktion des MSH3-Proteins verhindern sollen, so dass der Spiegel dieses Proteins sinkt.



*Wurde der MSH3-Spiegel gesenkt, bremste dies die Ausweitung der C-A-G-Wiederholung.*

In Laborschalen züchteten die Forscher mittelgroße Stachelneuronen, eine Art von Gehirnzellen, die im Striatum zu finden sind - dem Bereich, der bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffen ist. Diesen Zellen wurde ASO verabreicht, was zu einem starken Rückgang der MSH3-Spiegel führte. Der Effekt, den die Wissenschaftler feststellten, war dosisabhängig, d. h. je mehr ASO sie zugaben, desto stärker wurde der MSH3-Spiegel in diesen Zellen gesenkt.

## MSH3-Senkung bremst die Ausbreitung der C-A-G-Wiederholung

Wichtig ist, dass die Studie ergab, dass die Senkung des MSH3-Spiegels die Ausbreitung der C-A-G-Wiederholungen in diesen Neuronen stoppte. Je mehr MSH3 gesenkt wurde, desto mehr verlangsamte sich der Expansionsprozess. Bei einer sehr hohen MSH3-Senkung hörten die CAG-Wiederholungen nicht nur auf zu expandieren, sondern begannen sogar zu schrumpfen. Dies ist ein sehr interessantes Ergebnis, da es darauf hindeutet, dass

Medikamente, die MSH3 senken, in der Lage sein könnten, einige der genetischen Veränderungen, die bei der Huntington-Krankheit auftreten, rückgängig zu machen, was sehr vorteilhaft sein könnte.

Um zu untersuchen, wie diese Therapie in lebenden Organismen funktionieren könnte, entwickelten die Forscher ein spezielles Mausmodell, das das menschliche MSH3-Gen trägt. Dies war von entscheidender Bedeutung, da das getestete ASO speziell auf die menschliche Version von MSH3 abzielt, so dass das Modell das geplante künftige Ziel des Medikaments - MSH3 beim Menschen - genau widerspiegeln musste.

**„Sie injizierten das ASO direkt in das Gehirn dieser Mäuse und stellten fest, dass die MSH3-Konzentration in mehreren Hirnregionen, darunter auch im Striatum - dem bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffenen Bereich, erfolgreich gesenkt werden konnte.“**

Sie injizierten das ASO direkt in die Gehirne dieser Mäuse und stellten fest, dass die MSH3-Spiegel in mehreren Hirnregionen erfolgreich gesenkt werden konnten, darunter auch im Striatum - dem Bereich, der bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffen ist. Das bedeutet, dass sich das Medikament im Gehirn der Mäuse wirksam ausbreiten konnte und in die Gehirnzellen vieler verschiedener Regionen gelangte. Besonders wichtig ist, dass das ASO gut vertragen wurde und bei den Mäusen keine Anzeichen von Toxizität im Zusammenhang mit der Senkung von MSH3 zeigte.

## **Was dies für die Huntington-Forschung und künftige Behandlungen bedeutet**

Diese Ergebnisse sind ein starker Beweis dafür, dass die gezielte Beeinflussung von MSH3 durch ASOs eine sichere und wirksame Methode sein könnte, um die Ausbreitung der C-A-G-Wiederholungen bei der Huntington-Krankheit zu verlangsamen, zu stoppen oder sogar rückgängig zu machen. Indem das Wachstum dieser Wiederholungen verhindert wird, könnte diese Strategie möglicherweise das Auftreten von Symptomen verzögern und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen.

Mehrere Biotech-Unternehmen, darunter Rgenta Therapeutics, LoQus23, Latus Bio und Harness Therapeutics, arbeiten derzeit an Therapien, die auf die somatische Expansion bei der Huntington-Krankheit abzielen, und auf MSH3 abzielende ASOs könnten eine wichtige Ergänzung zu diesen Bemühungen sein. Wir erwarten, dass wir im Laufe des Jahres auf der Tagung der Huntington Study Group, die im Oktober dieses Jahres in Nashville, Tennessee, stattfindet, mehr von vielen dieser Unternehmen hören werden.

Während diese Studie an im Labor gezüchteten Neuronen und Mäusen durchgeführt wurde, wäre der nächste Schritt die Erprobung dieses Ansatzes in klinischen Studien am Menschen, um festzustellen, ob er eine brauchbare Behandlungsoption für Menschen mit

der Huntington-Krankheit sein könnte. Bleiben Sie auf dem Laufenden, wenn diese Forschung weiter voranschreitet!

---

*Nicholas Caron ist ein bezahlter Mitarbeiter der University of British Columbia und von Incisive Genetics, Inc. Rachel Harding hat keine Konflikte zu melden. 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

**Therapie** Behandlungen

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

**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 12. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/429>