



Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung.

In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben

Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

[Neuigkeiten](#) [Glossar](#) [Über uns](#)

[Über uns](#)

[Menschen](#) [Häufig gestellte Fragen \(FAQ\)](#) [Rechtslage](#) [Finanzierung](#) [Teilen](#) [Statistiken](#) [Themen](#) [Kontakt](#)

[Folgen](#)

[Folgen](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [RSS Feed](#) [E-Mail](#)

[Durchsuche HDBuzz](#)

 

 [Deutsch](#)

[Deutsch](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Mehr Informationen ...](#)

**Sind Sie auf der Suche nach unserem Logo?** Auf [Teilen](#) können Sie unser Logo sowie Informationen über die Nutzung herunterladen.

## Eine frühe Aufgabe für das mutierte Huntington-Gen - aber glauben Sie nicht jeder Überschrift

### Überraschendes zur Rolle des mutierten Huntington-Gens in der frühen Entwicklung des Gehirns. Grund zur Sorge?



Von [Dr Jeff Carroll](#) 10. Februar 2018 Übersetzt von [Rebecca](#) Bearbeitet von [Dr Tamara Maiuri](#) Ursprünglich veröffentlicht am 6. Februar 2018

Neue Hinweise zur ursprünglichen Rolle des Huntington-Gens tauchen in der Presse auf. Ein kürzlich erschienener Bericht bezieht sich auf Untersuchungen mit neuesten Methoden an laborgezuchteten Zellen. Wir möchten hier versuchen die erstaunliche neue Wissenschaft von erschreckenden Überschriften abzugrenzen.

## Tolle Forschung, aber die Berichterstattung na ja...

Vielleicht sind Sie auch schon auf Überschriften wie "Der erste "Dominostein" der Huntington-Krankheit fällt möglicherweise vor der Geburt" gestoßen oder haben gelesen, dass [Huntingtin-reduzierende Medikamente](#) "evtl. mehr Schaden [als](#) Positives anrichten". Solche Artikel berufen sich auf eine wissenschaftliche Veröffentlichung einer fesselnden Studie von Ali Brivanlou und Kollegen von der Rockefeller University. Unser Fazit dazu: interessante Technik, aber **daraus lassen sich keine Rückschlüsse auf das Testen von Huntingtin-reduzierenden Medikamenten an Patienten ziehen.**

'Neuronale Rosetten', die in einer Petrischale gezüchtet wurden, zeigen interessante Veränderungen wenn entweder eine der Kopien des Huntington-Gens die Mutation aufweist oder beide Kopien entfernt wurden.

Quelle: [Ruzo et al](#)

## Ein neues Werkzeug für die Huntington-Forschung

Brivanlou ist Entwicklungsbiologe - jemand, der sich damit beschäftigt, wie eine befruchtete menschliche Eizelle sich teilt und schließlich zu einem ausgewachsenen Menschen wird. Entwicklungsbiologen beschäftigen sich meist mit den frühesten Entwicklungsstadien, indem sie Zellen in einer Petrischale im Labor heranzüchten.

Kürzlich hat Brivanlous Laborteam Studien am Huntington-Gen und auf Grundlage des Gens erzeugten Eiweißen durchgeführt. Sein Team verfügt über eine großartige Expertise hinsichtlich der Schlüsseltechnologien, die zum Verständnis der Ergebnisse der Studie nötig sind.

So wie viele Forschergruppen weltweit verwendet auch Brivanlous Team die sogenannte **Genschere CRISPR/Cas9**, um die DNA von Zellen zu verändern.

Weiterhin ist die Gruppe unter den Weltbesten bei der Untersuchung von Zellen früher Embryonen auf ihrem Weg zum ausgewachsenen Lebewesen. Brivanlou hat erst vor Kurzem künstliche Embryonen in seinem Labor über 13 Tage hinweg wachsen lassen, der Rekord lag vorher bei 9 Tagen.

Zu Beginn der Entwicklung eines Menschen sind sich seine Zellen alle sehr ähnlich. Die Wissenschaftler sprechen hier von **Stammzellen**. Mit fortschreitender Zeit entwickeln sie unterschiedliche Eigenschaften, sie werden dann zum Beispiel zu Haut-, Muskel- oder Gehirnzellen (Neuronen). **Als Stammzellen** sind sie in der Lage sich in alle verschiedenen Zelltypen zu entwickeln, je nachdem welchen Bedingungen sie ausgesetzt sind.

Für die neue Studie kombinierte Brivanlous Team beide Techniken, indem die DNA von sehr jungen, noch nicht differenzierten, menschlichen Zellen verändert wurde, so genannten **embryonalen Stammzellen** (oder ESCs). Genauer gesagt, veränderten sie die DNA dieser Zellen, um die der Huntington-Krankheit zugrunde liegende Mutation nachzuentdecken.

Ausgehend von Zellen mit zwei gesunden Kopien des Huntington-Gens wurden mithilfe der Genschere Veränderungen vorgenommen. **Als** erstes wurde die CAG-Abfolge eines Huntington-Gens absichtlich verlängert, so wie es sich bei Menschen mit der Huntington-Krankheit verhält. Danach wurden beide Kopien des Gens vollständig entfernt.

Entstanden waren sehr interessante Bausteine - **Stammzellen**, die genetisch identisch sind bis auf die Tatsache, dass manche das gesunde Huntington-Gen haben, manche eine mutierte Kopie und manche überhaupt kein Huntington-Gen aufweisen.

Ein sehr cleveres System zur Untersuchung der sehr frühen Auswirkungen zum einen des gesunden und zum anderen des schädlichen Huntingtins.

## Was wurde durch die Studie herausgefunden?

„Wir wissen noch nicht, ob die Prozesse auch in echten Gehirnen so ablaufen, wo es eine Menge von Korrekturmechanismen für fehlerhafte Entwicklungen gibt.“

Mit den neu hergestellten Zellkulturen untersuchte Brivanlous Gruppe die ersten Stadien der Gehirnentwicklung. Diese spielt sich normalerweise versteckt im Inneren eines Embryos ab, aber die Wissenschaftler können den Prozess nachempfinden, indem sie Zellen in Petrischalen wachsen lassen, die sich dann zu Strukturen zusammenfinden, die dem frühen Gehirn ähneln, sie nennen sich **neuronale Rosetten**.

Im Fall des mutierten Huntington-Gens wiesen diese Rosetten Veränderungen auf: ihre äußere Form war verändert. Interessanterweise wurden ähnliche Veränderungen bei den Zellstrukturen ohne Huntington-Gen beobachtet. Hieraus könnte geschlossen werden, dass durch das mutierte Gen die gleichen schädlichen Fehler in der Entwicklung passieren wie durch das vollständige Abhandensein des Gens.

Bei den untersuchten Zellen fand Brivanlous Gruppe noch eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft. Die frühen Gehirnzellen oder **Neuronen** teilten sich nicht alle, wenn sie mit dem mutierten Gen versehen waren. Etwa 7 % der Teilprozesse gingen schief und es entstanden aneinanderhängende Zellen. Und wieder wurde eine ähnliche Schwierigkeit bei der Abwesenheit des Gens beobachtet: bei etwa 5 % der Teilungsprozesse schlug die vollständige Teilung fehl.

Für Wissenschaftler, die die Huntington-Krankheit verstehen wollen, ist das faszinierend - es scheint, **als** ob bei diesen Stammzellen im Labor das Verhalten der Mutationsgenträgerzellen ähnlich dem Verhalten der Zellen ohne Huntington-Gen ist. Brivanlous Team untersuchte noch eingehender, welches Stadium der Zellteilung bei den unterschiedlichen Zelltypen fehlerhaft war.

## Eine Rosette macht noch kein Gehirn

Wir haben bis hierhin alle Ergebnisse der Studie beschrieben. Die komplette Studie drehte sich um Zellen in einer Petrischale, die entweder isoliert oder in Form von Rosetten vorlagen.

Diese Wissenschaft ist erstaunlich und wirft wichtige Fragen darüber auf, wie viele Symptome der Huntington-Krankheit eventuell durch ganz unteschwellige Veränderungen im Gehirn entstehen.

Aber Sie merken schon, es ist bisher **nicht** die Rede davon, dass ähnliche Vorgänge in den Gehirnen von Huntington-Patienten zu finden sind. Es ist deshalb nicht die Rede davon, weil das in dieser Studie nicht gezeigt wurde und solche Fragen hier nicht gestellt wurden. Wir wissen noch nicht, ob die Prozesse auch in echten Gehirnen so ablaufen, wo es eine Menge von Korrekturmechanismen für fehlerhafte Entwicklungen gibt.

## Entwickelt sich das Gehirn bei der Huntington-Krankheit normal?

Sollte man sich also Sorgen machen, dass bei Menschen mit mutiertem Huntington-Gen die Entwicklung des Gehirns furchtbar schief geht? Aufgrund der Beweislage würden wir das nicht sagen. Die Beweise bringen eigentlich die Betroffenen selbst und nicht die Zellen in der Petrischale.

Erstens wurden bisher bei betroffenen Personen keine bedeutenden Persönlichkeits-, Intelligenz- oder Stimmungsbeeinträchtigungen festgestellt, solange der Ausbruch der Huntington-Krankheit noch weit in der Zukunft liegt. Das bedeutet, wenn es wahr ist, dass die Anwesenheit des mutierten Gens zu großen Schwierigkeiten bei der Gehirnentwicklung führt, liegen diese soweit im Verborgenen, dass sie selbst mit den sensibelsten Methoden der modernen Medizin noch nicht festgestellt werden konnten.

Unvorhergesehene Probleme könnten auftreten. Deswegen werden die Huntingtin-Verminderungsmedikamente in Studien getestet. Klinische Studien sind dazu ausgelegt, jegliche, mögliche Schwierigkeiten zu erkennen und darauf angemessen zu reagieren.

Zweitens beobachtete beispielsweise die TRACK-HD-Studie einer großen Anzahl von Huntington-Betroffenen für drei Jahre. Während dieser Zeit wurden intensive Untersuchungen vorgenommen, die auch die Erstellung von sehr detaillierten Hirnkartierungen umfassten. Eine Gruppe der Teilnehmer waren zwar Mutationsgenträger aber noch viele Jahre vom Ausbruch der Krankheit entfernt. Ihre Aufzeichnungen zeigen, wie ein Gehirn aussieht, wenn es sich in Anwesenheit eines mutierten Huntington-Gens entwickelt hat. Es bleibt festzuhalten, dass sich bei diesen Untersuchungen so gut wie keine Unterschiede zwischen diesen Gehirnen und den Gehirnen gesunder Kontrollpersonen zeigten. Sehr sensible, bildgebende Verfahren konnten winzige Veränderungen tief im Gehirn detektieren, allerdings nicht in den Regionen, die Brivanlou in seinen Stammzellmodellen untersuchte. Lange bevor die Huntington-Krankheit wahrscheinlich ausbrechen wird, wurden bei Studienteilnehmern keine Zunahmen von Apathie, problematischem Verhalten und Reizbarkeit und keine Veränderungen beim Gehen, bei Bewegungen, Einfühlbarkeit, Augenbewegung oder dem Halten eines angespannten Muskels bemerkt. Zusammengefasst zeigen und verhalten sich die Gehirne von Betroffenen etwa zehn Jahre vor dem Ausbruch der Krankheit vollständig normal. Außerdem wurden niemals nicht vollständig geteilte Zellpaare in von Huntington-Patienten gespendeten Gehirnen gefunden, im Gegensatz zu den berichteten Ergebnissen von Brivanlou.

Natürlich ist es möglich, dass sehr unterschwellige Veränderungen die Gehirne von Mutationsgenträgern von den bisherigen Tests nicht erfasst werden konnten. Aber bisher unterstützen die Ergebnisse ausführlicher Studien am Menschen nicht die Idee, dass etwas bei der Gehirnentwicklung mit dramatischen Auswirkungen falsch läuft.

## Muss über die Behandlungsmöglichkeiten der Huntington-Krankheit neu nachgedacht werden?

Die dramatischste Interpretation von Brivanlous Ergebnissen wäre, dass die Huntington-Mutation Veränderungen bei der Entwicklung des Gehirns hervorruft, die direkt zu den Symptomen der Krankheit viele Jahre später führen. Brivanlou selbst tendiert zu dieser Interpretation, denn er schreibt auf seiner Webseite:

„Man sollte die Behandlungsansätze der Huntington-Krankheit überdenken. [...] zu dem Zeitpunkt, an dem eine betroffene Person Symptome entwickelt, ist es für eine Medikation vielleicht schon zu spät. Man muss zurück zu den frühesten Prozessen gehen, die die Kettenreaktion starten, die letztlich zum Ausbruch der Krankheit führt, sodass die neuen Therapien auf die Ursachen ausgerichtet sind und nicht auf deren Konsequenzen.“

Beunruhigend!

Und doch sollte man bedenken, dass keiner jener Prozesse bisher im Gehirn nachgewiesen wurden. Auch wenn es sie tatsächlich gibt, *hat man nicht bewiesen, dass sie irgendeine Verbindung zum Auftreten der Krankheit haben*. Viel Arbeit muss noch getan werden, bevor wirklich verstanden werden kann, ob es sich hier um eine Kuriosität dieses speziellen medizinischen Modells handelt, oder ob tatsächlich etwas entdeckt wurde, das zu der Fehlfunktion der Hirnregionen, die die Krankheit verursachen, führt.

## Sicherheit geht vor

Müssen wir nun Jahre lang warten, bis Brivanlous Befürchtungen überprüft worden sind? Wir denken nicht, denn es gibt eine große Anzahl von erfolgreichen Tierstudien zur **Huntingtin-Verminderung**.

In diesen Studien werden ausgewachsenen Tieren Medikamente verabreicht. Wenn die Huntington-Krankheit aber eine Entwicklungsstörung wäre, könnte so etwas gar nicht funktionieren - es wäre zu spät, den Dominostein vor dem Umfallen zu bewahren.

Immer und immer wieder haben Experimente vieler wissenschaftlicher Gruppen gezeigt, dass die Einschränkung der Aktivität des Huntington-Gens zu **Verbesserungen** der Huntington-ähnlichen Symptome von Tiermodellen führt. Es gibt einige Literaturübersichtsartikel (Review-Artikel), die solche Ergebnisse zusammenfassen. Für Interessierte haben wir sie im Abschnitt rechts oben zum Nachlesen verlinkt. Sie stellen die Rechtfertigung der fortgesetzten Forschung an Huntingtin-vermindernden Therapien dar.

„Wäre die Huntington-Krankheit also eine Entwicklungsstörung des Gehirns, hätte die Behandlung erwachsener Tiere keine Auswirkung. Aber die positive Auswirkung ist vorhanden. Der Gedanke, dass Störungen bei der Entwicklung des Gehirns die Auslöser für die Krankheit sind, bewahrheitet sich in Tiermodellen also nicht.“

Wäre die Huntington-Krankheit also eine Entwicklungsstörung des Gehirns, hätte die Behandlung erwachsener Tiere keine Auswirkung. Aber die positive Auswirkung ist vorhanden. Der Gedanke, dass Störungen bei der Entwicklung des Gehirns die

Auslöser für die Krankheit sind, bewahrheitet sich in Tiermodellen also nicht.

Einige Berichte über die Arbeit von Brivanlou legen nahe, dass Huntingtin-vermindernde Behandlungen gefährlich sein könnten - denn die [Stammzellen](#) im Labor, die überhaupt kein Huntington-Gen mehr besaßen zeigten ähnliche Fehlbildungen wie die mit mutiertem Gen.

In den Tiermodellen der Huntington-Forschung wurde das Gegenteil bewiesen. Anstatt gesünder zu werden, wie in den Huntingtin-Verminderungs-Studien beobachtet wurde, hätte es den Tieren sonst schlechter gehen müssen. Zudem wurden auch Tieren mit zwei gesunden Kopien des Gens Medikamente verabreicht und bei diesen Hunden, Schweinen und Affen zeigten sich keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Auch hierzu haben wir oben einige Review-Artikel verlinkt.

Schließlich zeigte [wie im Dezember 2017 berichtet](#), bereits eine Gruppe freiwilliger Studienteilnehmer, dass die Behandlung mit dem Huntingtin-Minderungsmedikament IONIS-HTTRx über drei Monate hinweg unbedenklich war. Die gleichen Freiwilligen werden uns bald wissen lassen, ob die Unbedenklichkeit auch über längere Zeiträume gegeben ist, denn es gibt eine Fortsetzung der HTTRx-Studie. Die detaillierten Ergebnisse der ersten HTTRx-Studie werden in naher Zukunft veröffentlicht werden.

Es *könnte* immer zu unerwarteten Schwierigkeiten kommen, deshalb gibt es die aufwendigen Studien in mehreren Phasen. Es gibt Studien, die auf eine gewisse Vorsicht hinweisen. Eine davon ist in [einem vorherigen HDBuzz-Artikel](#) von uns beschrieben worden. Sie zeigt auf, dass die vollständige Entfernung von Huntingtin in ausgewachsenen Mäusen zu neurologischen und Verhaltensauffälligkeiten führen kann.

Eine weitere Studie der Gruppe um den Wissenschaftler Frisen fand heraus, dass - abweichend von der geläufigen Meinung, Neuronen könnten sich nicht erneuern - neue Gehirnzellen im Striatum (das ist der von der Huntington-Krankheit betroffene Bereich) zu finden sind. Diese jungen Neuronen finden sich allerdings bei fortgeschrittener Huntington-Krankheit nicht mehr. Daher wird angenommen, dass Huntingtin eine Rolle in der sogenannten **adulten Neurogenese** spielt. Wenn das so ist, kann das Risiko, dass das Entfernen von Huntingtin diesen Prozess beeinträchtigt, nicht ignoriert werden.

Es gibt also Gründe, um weiterhin vorsichtig zu sein, aber die neueste Studie ist nicht annähernd so beängstigend wie die Überschriften suggerieren. Die Huntingtin-Verminderungsmedikamente, die aktuell getestet werden wirken dosisabhängig und umkehrbar und entfernen das Huntingtin nicht vollständig. In der Auslegung der klinischen Studien wird dafür Sorge getragen, dass jedwede Auffälligkeiten erfasst werden und entsprechend darauf reagiert wird.

## Nachricht zum Mitnachhausenehmen

Nach Meinung von HDBuzz ist die Arbeit von Brivanlou wissenschaftlich reizvoll und gut durchgeführt. Sie zeigt, dass einzelne Zellen in einer Petrischale ähnliches Verhalten zeigen sowohl beim Vorhandensein eines mutierten Huntington-Gens [als](#) auch bei vollständiger Abwesenheit der beiden Genkopien. Dadurch werden wichtige Fragen darüber aufgeworfen, was die eigentliche Aufgabe des Huntington-Gens ist und wie die Huntington-Krankheit sich auf diese Aufgabe auswirkt.

Allerdings glauben wir, dass es falsch ist, die Ergebnisse so zu interpretieren, dass die Huntington-Krankheit im Kern eine Entwicklungsstörung des Gehirns ist. Dieser Gedanke wird durch bisherige Forschung an betroffenen Personen nicht unterstützt und es müsste durch viel zusätzliche Arbeit sorgfältig geprüft werden, ob solch eine Behauptung aufgestellt werden kann. Die Studie stellt auch keine Grundlage zur Vorhersage der Wirkung der Huntingtin-Verminderung dar - wohingegen für diese Fragestellung **relevante Forschung** besagt, dass die Unbedenklichkeit gegeben ist.

In der Wissenschaft geht es immer darum ungeklärte Tatsachen aufzudecken und ihre Ursache zu ergründen. Neue Ideen sind willkommen, aber man sollte nicht mehr in seine Ergebnisse hineininterpretieren, [als](#) sie eigentlich besagen. Wie Carl Sagan sagt: "Es lohnt sich, mit offenen Augen und Ohren durchs Leben zu gehen, aber nicht so weit offen, dass einem das Gehirn dabei rausfällt."

Der HDBuzz Mitbegründer Dr. Ed Wild ist einer der Forscher im Ionis-HTTRx-Programm und Mitglied des wissenschaftlichen Beratergremiums von Ionis und Roche. Daher wurde dieser Artikel von Dr. Jeff Carroll verfasst. Carroll blickt auf eine lange wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Ionis Pharmaceuticals zurück, der Firma, die die genannte Huntingtin-Minderungsstudie durchführt, er ist allerdings am Studienprogramm nicht beteiligt. Tamara Maiuri hat keine Interessenskonflikte offenzulegen. Mehr Informationen zu unserer Offenlegungserklärung finden Sie in unseren FAQ. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)



Erfahren Sie mehr

[Originalveröffentlichung von Ruzo, Brivanlou und Kollegen \(Zugriff auf den gesamten Artikel erfordert Kauf oder Abschluss eines Abonnements\) Review: Gene suppression strategies for dominantly inherited neurodegenerative diseases: lessons from Huntington's disease and spinocerebellar ataxia \(uneingeschränkter Zugriff\) Review: Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease \(Zugriff auf den gesamten Artikel erfordert Kauf oder Abschluss eines Abonnements\) Review: Choosing an](#)

[animal model for the study of Huntington's disease](#) (Zugriff auf den [gesamten Artikel](#) erfordert Kauf oder Abschluss eines Abonnements) [Neurogenesis in the striatum of the adult human brain \(study by the Frisen group\)](#) (uneingeschränkter Zugriff)

Themen

[Zellmodell](#) [Gen-Stummschaltung](#) [Huntingtin-Funktion](#) [Huntington-Gen](#) [Genombearbeitung](#) [CRISPR](#) [Reparatur der DNA](#)

[Mehr ...](#)

Verwandte Artikel

## [Wenn Aussetzer gut sind: genetischer Schluckauf, der gegen die Huntington-Krankheit schützt](#)

**23. März 2019**

## [Huntington's Disease Therapeutics Conference 2019 - Tag 3](#)

**17. März 2019**

## [UniQure will die Huntington-Krankheit mit einem Virus besiegen - und macht wichtige Fortschritte](#)

**31. Januar 2019**

[Vorherige](#)[Nächste](#)

- Glossar
- **Stammzellen** Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können
- **CRISPR** Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise
- **ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.
- [Lesen Sie weitere Definitionen im Glossar](#)

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung.

In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben

Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## **HDBuzz**

[Neuigkeiten](#)

[Ältere Sonderbeiträge](#)

[Über uns](#)

[HDBuzz Finanzierungspartner](#)

[Diese Seite enthält Inhalte von HDBuzz](#)

[\\*\\*new\\_to\\_research\\*\\*](#)

## **Menschen**

[\\*\\*meet\\_the\\_team\\*\\*](#)

[\\*\\*help\\_us\\_translate\\*\\*](#)

## **Folgen Sie HDBuzz**

Melden Sie sich für unsere monatliche Zusammenfassung per E-Mail an, indem Sie Ihre E-Mail-Adresse unten eingeben. Weitere Optionen erhalten Sie unter [Mailingliste](#)



© HDBuzz 2011-2019. Die Inhalte von HDBuzz können unter der [Creative Commons Lizenz](#) frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Bitte lesen Sie unsere [Nutzungsbedingungen](#) für weiterführende Informationen.

© HDBuzz 2011-2019. 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 12. April 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/252>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.