

## Verstehen von Expansionen auf der Ebene der einzelnen Zelle

Wissenschaftler haben die CAG-Erweiterungen in Gehirnen von Menschen mit Huntington untersucht, um festzustellen, welche Zellen davon betroffen sind

Von Dr Rachel Harding 13. März 2024

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Leora Fox Übersetzt von Rebecca  
Ursprünglich veröffentlicht am 12. März 2024

---

In zwei aktuellen Studien untersuchten Forscher, wie verschiedene Teile des Gehirns durch CAG-Expansionen bei der Huntington-Krankheit auf der Ebene einzelner Gehirnzellen beeinträchtigt werden. Die Wissenschaftler untersuchten postmortale Gehirne von Menschen mit und ohne Huntington, um molekulare Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen, dem Kortex und dem Striatum, zu verfolgen. Diese Studien haben neue Erkenntnisse darüber geliefert, was zur Erkrankung beiträgt.

## Bestimmte Hirnregionen sind anfällig für Schäden bei Huntington

Schon seit langem wissen wir, dass einige Hirnregionen bei Menschen mit Huntington stärker betroffen sind als andere. Bestimmte Arten von Gehirnzellen in diesen anfälligen Teilen des Gehirns neigen dazu, schneller abzusterben als andere, ein Prozess, der als Degeneration bezeichnet wird.



*Post-mortem-Gehirnproben bieten äußerst wertvolles Material, das der Forschung hilft, genau zu ergründen, was bei Huntington-Patienten vor sich geht*

Die Gründe dafür, warum einige Zellen stärker betroffen sind als andere, sind jedoch nicht ganz klar. Viele Forscher aus der ganzen Welt haben versucht, dies herauszufinden. So will man verstehen, wie genau die Huntington-Krankheit fortschreitet, und uns Hinweise finden,

wie wir sie behandeln können.

In zwei kürzlich erschienenen Arbeiten aus demselben Labor der Rockefeller University in New York haben Wissenschaftler die molekularen Veränderungen, die in verschiedenen Arten von Gehirnzellen bei Huntington auftreten, sehr genau untersucht. Anhand von großzügig gespendeten postmortalen Gehirnproben von Menschen mit und ohne Huntington trennte das Team das Hirngewebe sorgfältig in einzelne Zellen auf.

Die beiden Studien konzentrierten sich auf unterschiedliche Teile des Gehirns: die erste auf eine Region namens Kortex, die zweite auf Zellen, die das Striatum und das Kleinhirn bilden. Jede Hirnregion besteht aus vielen verschiedenen Zelltypen. Es wurden spezielle Marker verwendet, um alle Zellen zu sortieren und herauszufinden, welche Zellen zu welchem Typ gehören. Anschließend konnten alle möglichen molekularen Veränderungen der verschiedenen Zelltypen mit Hilfe modernster Genetik-Technologien gemessen werden.

## **Verknüpfung der somatischen Expansion mit dem Beginn von Symptomen**

**„Dank der enormen Fortschritte in der DNA-Sequenzierungstechnologie können wir jetzt sehen, wie hoch die CAG-Anzahl in jeder einzelnen Zelle ist.“**

Eine der Veränderungen, die die Wissenschaftler in jeder Zelle untersuchten, war die CAG-Anzahl im Huntingtin-Gen. Die Huntington-Krankheit ist auf genetischer Ebene definiert. Betroffen sind Menschen, die mehr als 36 sich wiederholende C-A-G-DNA-Buchstaben in ihrem Huntingtin-Gen haben, wobei die meisten Huntington-Patienten HD 40-50 CAGs haben, während Menschen ohne die Krankheit etwa 18 CAGs haben.

Seit einiger Zeit wissen wir, dass diese CAG-Zahl in bestimmten Zelltypen nicht stabil ist und sich im Laufe des Lebens verändert, oft sogar deutlich erhöht. Dieser Prozess der CAG-Zunahme in einigen Zellen wird als somatische Expansion bezeichnet. Es ist wichtig zu wissen, dass Blutzellen im Vergleich zu anderen Zelltypen eine stabile CAG-Wiederholungszahl aufweisen. Wenn Sie also im Alter von 18 Jahren einen Gentest erhalten haben, wird diese Zahl mit ziemlicher Sicherheit die gleiche sein, wenn Sie im Alter von 50 Jahren erneut getestet werden.

Die somatische Expansion wurde zu einem wichtigen Thema in der Huntington-Forschung, als Studien über genetische Modifikatoren, d. h. Merkmale, die das Alter des Auftretens von Symptomen verändern, auf genau die Gene hinwiesen, von denen wir annehmen, dass sie die somatische Expansion steuern. Dies deutet darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen der Größe der CAG-Zahl im Laufe des Lebens einer Person mit Huntington und dem Zeitpunkt des Auftretens von Krankheitssymptomen gibt.

Dank der enormen Fortschritte in der DNA-Sequenzierungstechnologie können wir jetzt untersuchen, wie groß die CAG-Nummer in jeder einzelnen Zelle ist. Und genau das hat das Team von Rockefeller getan. Und was haben sie herausgefunden?



*Viele Wissenschaftler untersuchen die somatische Expansion und vergleichen ihre Daten und Ergebnisse, um herauszufinden, wie dieser Prozess bei Huntington abläuft.*

*Quelle: Joseph Mucira*

## **Cooler Schlüsse aus dem Kortex**

In der ersten Studie, die Anfang dieses Jahres veröffentlicht wurde, haben die Wissenschaftler in einen Teil des Gehirns, den so genannten Kortex, hineingezoomt - den äußeren Teil des Gehirns mit all den Falten. Studien, in denen detaillierte Gehirnschans von Menschen mit Huntington durchgeführt wurden, haben eine Ausdünnung dieses Teils des Gehirns gezeigt. Sie haben auch festgestellt, dass die Verbindungen zwischen den Gehirnzellen in diesem Teil des Gehirns im Verlauf der Krankheit verloren gehen und dass die Zellen dazu neigen, früh abzusterben. Die Veränderungen in der Hirnrinde verursachen den kognitiven Verfall und die psychiatrischen Symptome, unter denen viele Menschen mit Huntington leiden.

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass eine bestimmte Art von Gehirnzellen, die so genannten kortikostriatalen Projektionsneuronen der Schicht 5a (puh, was für ein Zungenbrecher!), bei Menschen mit Huntington verloren gehen. Diese Zellen sterben sowohl bei Menschen als auch bei Affen früh im Verlauf der Krankheit ab. Diese Zellen befinden sich zwar in der faltigen Hirnrinde, sind aber mit dem Zentrum des Gehirns, dem Striatum, verbunden - der Region, die bei Huntington am anfälligsten ist.

Interessanterweise stellte das Team fest, dass die Anzahl der CAG in vielen verschiedenen Arten von Nervenzellen im Kortex zunimmt, auch in denen, die relativ gesund bleiben. Die CAG-Zunahme wurde in den anfälligen Gehirnzellen der Schicht 5a beobachtet, aber auch in anderen Zellen, den so genannten Betz-Zellen, die von der Huntington-Krankheit nicht so stark betroffen sind. Daraus schlossen die Forscher, dass ein Anstieg der CAG-Zahl allein nicht ausreicht, um Zellen krank zu machen.

„Als das Team die CAG-Zahl in den einzelnen Zelltypen untersuchte, stellte es fest, dass die MSN den größte Zunahme an CAG-Wiederholungen hatten. “

## Studie überrascht im Striatum

In der zweiten Studie konzentrierten sich die Forscher auf das Striatum, eine Hirnregion im Zentrum unseres Kopfes. Es ist der Teil des Gehirns, der am stärksten von Huntington geschädigt wird. In diesem Teil des Gehirns befindet sich eine Art von Gehirnzellen, die so genannten MSN (Medium Spiny Neurons), von denen die Forscher wissen, dass sie bei Menschen mit Huntington am ehesten absterben.

Als das Team die CAG-Zahl in einzelnen Zelltypen aus diesem Teil des Gehirns untersuchte, stellte es fest, dass die MSN den größten Anstieg ihrer CAG-Zahl aufwiesen. Aber auch andere Zellen im Striatum, die bei der Huntington-Krankheit nicht so stark betroffen sind, wie z. B. ein Typ von Nervenzellen namens ChAT+, wiesen große Veränderungen in ihrer CAG-Zahl auf.

Die Forscher untersuchten Zellen aus dem Gehirn von Personen, die an einer der Huntington-Krankheit ähnlichen Gehirnkrankheit namens SCA3 (spinozerebelläre Ataxie Typ 3) leiden, die durch eine Zunahme der CAGs in einem Gen namens Ataxin3 verursacht wird. Bei Menschen mit SCA3 kommt es zu einem Verlust von Gehirnzellen, der jedoch nicht spezifisch für den MSN-Zelltyp ist wie bei der Huntington-Krankheit.



*Diese Studien wurden durch die selbstlosen und großzügigen Spenden von Huntington-Familienmitgliedern ermöglicht - vielen Dank!*

Bei dieser Krankheit wurde auch festgestellt, dass die Anzahl der CAGs in den MSN-Zellen zunahm, nicht aber in anderen Arten von Gehirnzellen, obwohl die MSN-Zellen in den Gehirnen dieser Menschen nicht so stark betroffen waren. Das bedeutet, dass MSNs besonders anfällig für expandierende CAG-Wiederholungen sein könnten, unabhängig davon, welches Gen die langen CAG-Wiederholungen aufweist. Die sich ständig ausbreitenden CAG-Wiederholungen sind jedoch möglicherweise nicht der direkte Grund für das Absterben dieser Zellen.

# Was bedeutet das also alles?

Beide Studien deuten darauf hin, dass die zunehmende CAG-Anzahl bei Huntington nur einer der notwendigen Schritte sein könnte, damit Zellen krank werden. Eine somatische Vermehrung allein scheint nicht auszureichen, um die Zelle zum Absterben zu bringen, denn die Forscher berichten von CAG-Vermehrungen in Zellen, die bei Huntington nicht vom Absterben bedroht sind, wie die Betz-Zellen.

Beide Studien untersuchten auch andere Merkmale dieser Zellen. Sie untersuchten eingehend die Gene, die in jeder Zelle im Gehirn von Menschen mit und ohne Huntington ein- oder ausgeschaltet sind. Sie fanden heraus, dass die Huntington-Krankheit zu globalen Veränderungen bei den Genen führt, die an- oder abgeschaltet sind. Dies wurde auch schon von vielen anderen Forschergruppen gezeigt. Die Forscher vermuten, dass diese Veränderungen zu Toxizität führen, die die Gesundheit der Zellen beeinträchtigt und schließlich zu ihrem Tod führt.

**„Beide Studien deuten darauf hin, dass die Erhöhung der CAG-Zahl bei Huntington nur ein Teilgrund der Erkrankung der Zellen ist.“**

Die Forscher glauben, dass auch Verbindungsprobleme zum Zelltod beitragen könnten. In der Hirnrinde fanden sie Veränderungen in empfindlichen Zellen, die die Art und Weise, wie sie sich mit Zellen in anderen Bereichen des Gehirns verbinden und kommunizieren können, verändern. Diese Unterbrechung der Verbindung verringert nicht nur die Fähigkeit eines Gehirnbereichs, mit einem anderen zu kommunizieren, sondern schwächt mit der Zeit auch die Zellen selbst.

Andere Forschergruppen sind noch dabei, die Hypothese zu prüfen, dass die somatische Expansion die Hauptursache für die Huntington-Krankheit ist. Verschiedene Wissenschaftler verwenden unterschiedliche Technologien, um die CAG-Zahlen zu messen, und erste Einblicke in diese Datensätze auf der jüngsten Therapeutentagung lassen vermuten, dass dies zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Wir gehen davon aus, dass es in diesem Bereich in Zukunft noch viel mehr Arbeit geben wird.

## Wissenschaft, die nur durch Patientenfamilien möglich ist

Es ist wirklich wichtig zu erwähnen, dass fast alle Ergebnisse dieser beiden sehr wichtigen Studien dadurch ermöglicht wurden, dass die Forscher Zugang zu äußerst wertvollen postmortalen Gehirnproben hatten. In beiden Studien verglichen die Wissenschaftler Hirnmaterial von verstorbenen Menschen mit und ohne Huntington, die ihre Gehirne großzügig der Wissenschaft für weitere Forschungen zur Verfügung stellten. Dies ist eine

erstaunliche selbstlose Tat, die enorme Auswirkungen auf die Forschung zum besseren Verständnis der Huntington-Krankheit hat, mit dem Ziel, eines Tages ein Medikament zu finden, das die Krankheit verlangsamt, aufhält oder rückgängig macht.

Eine Gehirnspende ist zwar nicht für jeden geeignet oder möglich, aber wenn Sie daran interessiert sind, finden Sie bei der [HDSA](#), [HSC](#), [the Brain Donor Project](#) und anderen Patientenorganisationen Informationen über die mit dieser Entscheidung verbundenen Aspekte und die nächsten Schritte.

---

*Sarah Hernandez is an employee of the Hereditary Disease Foundation, which has provided or is providing funding to researchers who contribute to work mentioned in this article. Rachel Harding and Leora Fox have no conflicts to declare. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## GLOSSAR

**Spinozerebelläre Ataxie** Eine Familie von Erkrankungen, die zu einer charakteristischen Bewegungsstörung führt. Viele Typen der spinozerebellären Ataxie werden durch die gleiche Mutation wie bei der Huntington-Krankheit verursacht - eine CAG-Verlängerung.

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2024. 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 26. März 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/360>