

HDBuzz-Preis 2024: Jenseits der Nervenzellen - wer sind die anderen Akteure im Huntington-Gehirn?

Wir sind stolz, Jenny Lange als Gewinnerin des HDBuzz-Preises 2024 bekannt zu geben! Unser Gehirn besteht aus vielen Zelltypen, die bei der HK unterschiedliche Rollen spielen. Diese Studie befasst sich mit Astrozyten und ihrer Rolle bei der HK.

Von Dr Jenny Lange | 27. November 2024 | Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Michaela Winkelmann

Ursprünglich veröffentlicht am 25. November 2024

Eine neue Studie unter der Leitung von Forschern der Columbia University hat anhand von postmortalen Gehirnproben gezeigt, dass eine besondere Art von Gehirnzellen, die so genannten Astrozyten, eine Rolle dabei spielen können, wie bestimmte Nervenzellen bei der Huntington-Krankheit (HK) verloren gehen. Dies könnte wichtige Auswirkungen auf das Verständnis des Krankheitsverlaufs sowie auf die Entwicklung neuer Therapeutika haben, die speziell auf diese Zellen abzielen könnten.

Sternförmige Astrozyten sind wichtig für die Gesundheit des Gehirns

Nervenzellen sind dafür verantwortlich, Signale durch das Gehirn zu senden, die unser Verhalten und unsere Stimmung steuern und die Kommunikation zwischen Gehirn und Körper unterstützen. Diese Zellen sind bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffen und gehen mit dem Fortschreiten der Krankheit langsam verloren.



Astrozyten haben ihren Namen von ihrer sternförmigen Gestalt. Wie bei den Sternen gibt es auch bei den Astrozyten viele verschiedene Arten.

Neben den Nervenzellen besteht unser Gehirn aus verschiedenen anderen Zelltypen, darunter Astrozyten. Astrozyten spielen eine wichtige Rolle für die Gesundheit der Nervenzellen und helfen bei der Informationsverarbeitung.

Wie die Nervenzellen - und eigentlich die meisten Zelltypen in unserem Körper - haben auch Astrozyten das Huntingtin-Gen aktiviert. Bei Menschen mit der Huntington-Krankheit bedeutet dies, dass sie das toxische Huntingtin-Protein herstellen.

Mehrere Studien haben darauf hingewiesen, dass dies dazu führen könnte, dass die Astrozyten im Gehirn von Huntington-Patienten nicht mehr so gut funktionieren, und dass sich auch ihr Zusammenspiel mit den Nervenzellen verändert. Es wird angenommen, dass diese Veränderungen zum Fortschreiten der Huntington-Krankheit beitragen. In dieser neuen Studie wurde versucht, genau herauszufinden, welche Veränderungen in den Astrozyten bei der Huntington-Krankheit auftreten.

Astrozyten: Einheitsgröße passt nicht für alle

Forscher wissen seit langem, dass bei Menschen mit der Huntington-Krankheit die Nervenzellen in bestimmten Bereichen des Gehirns anfälliger für das Absterben sind, ein Prozess, der Neurodegeneration genannt wird. In dieser Studie untersuchten die Autoren anhand von postmortalem Gewebe, wie Gene in verschiedenen Hirnregionen an- oder abgeschaltet werden. Sie fanden heraus, dass die Unterschiede in den Genspiegeln von gesunden und kranken Spendern mit bestimmten Hirnregionen und bestimmten Nervenzelltypen verbunden waren.

„Neben Nervenzellen besteht unser Gehirn aus verschiedenen anderen Zelltypen, darunter auch Astrozyten. Astrozyten spielen eine wichtige Rolle für die Gesundheit der Nervenzellen und helfen bei der Informationsverarbeitung.“

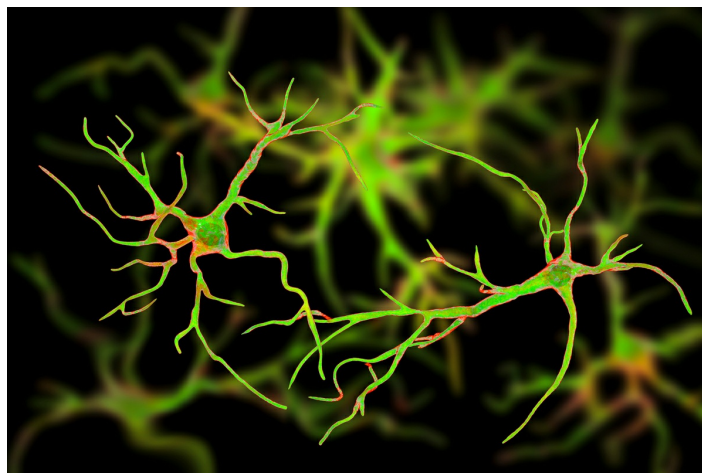
Auch die Astrozyten sind in den verschiedenen Hirnregionen kein einheitlicher Zelltyp. Sie sind nach ihrer sternförmigen Gestalt benannt, und wie die Sterne am Himmel gibt es viele verschiedene Arten von Astrozyten. Diese unterscheiden sich in Form, Struktur und den Aufgaben, die sie im Gehirn erfüllen, einschließlich der Art und Weise, wie sie mit anderen Zellen interagieren. Die Forscher identifizierten in dieser Studie mehrere Astrozyten-Untergruppen in Gehirnregionen, die entweder anfällig oder widerstandsfähig gegenüber der Neurodegeneration bei der Huntington-Krankheit sind.

Interessanterweise war eine Untergruppe von Astrozyten in Gehirnen von Huntington-Patienten vorhanden, nicht aber in nicht betroffenen Kontrollgehirnen in einer Region namens Nucleus caudatus, einem Bereich, in dem das Absterben von Nervenzellen bei der Huntington-Krankheit besonders häufig ist. Dies zeigt, dass nicht nur Nervenzellen in gefährdeten Hirnregionen betroffen sind, sondern dass sich auch Astrozyten-Untergruppen verändern.

Das Vorhandensein dieser Untergruppe von Astrozyten bedeutete, dass Astrozyten mit spezifischen Funktionen ersetzt wurden, was ihre Interaktion mit den Nervenzellen in dieser Region verändern könnte. In verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufs waren bestimmte Gruppen von Astrozyten entweder vermehrt oder reduziert. Dies könnte sich darauf auswirken, wie diese Astrozyten die Nervenzellen unterstützen, oder sogar zu deren Verlust beitragen.

Wie wirken sich Veränderungen der Astrozytenfunktionen auf die Nervenzellen aus?

Astrozyten haben viele verschiedene Aufgaben, aber eine der wichtigsten ist der Hirnstoffwechsel. Diese Zellen helfen bei der Verwaltung und Verarbeitung von Nährstoffen, die die Nervenzellen benötigen, um gesund zu bleiben und richtig zu funktionieren. Zu diesen Nährstoffen gehören verschiedene Arten von Zuckern, Cholesterinen und Fetten.



Verschiedene Arten von Astrozyten könnten Nervenzellen vor Schäden schützen. Der Verlust von Astrozyten kann zur Neurodegeneration bei der Huntington-Krankheit beitragen.

Es gibt viele verschiedene Arten von Fetten und fettähnlichen Substanzen, auch Lipide genannt, im Gehirn. Frühere Forschungsstudien haben Veränderungen in der Menge bestimmter Fettarten in Gehirnen von Huntington-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen festgestellt. Die Forscher dieser Studie fanden heraus, dass die Menge verschiedener Fettarten mit dem Schweregrad der Erkrankung im Hirngewebe bei der Huntington-Krankheit zusammenhängt.

Aber wie wirken sich die verschiedenen Lipide auf die Nervenzellen aus? Um dies zu prüfen, wurden gesunde Nervenzellen in einer Schale gezüchtet und neben den in der Studie identifizierten spezifischen Lipiden einem Stressfaktor ausgesetzt. Im Zusammenhang mit

dem Zellstress erwiesen sich diese Lipide als toxisch und führten zum Absterben der Nervenzellen.

Eine offene Frage ist, ob und wie Astrozyten zu den Veränderungen der Lipidexpression beitragen. Es ist noch nicht bekannt, ob Astrozyten eine Rolle bei der Regulierung dieser spezifischen Lipide spielen. Da Astrozyten jedoch der Zelltyp sind, der die meisten Lipide aufnimmt und ausscheidet, ist es wichtig, dass künftige Forschungen klären, ob Astrozyten durch Veränderungen des Lipidstoffwechsels zum Verlust von Nervenzellen beitragen.

Astrozyten: gute oder böse Jungs?

In dieser Studie wurde eine bestimmte Art von Astrozyten gefunden, die in Hirnregionen, die weniger von der Huntington-Krankheit betroffen sind, in großer Zahl vorkommt, in den am stärksten betroffenen Hirnregionen jedoch nur in sehr geringer Zahl. Sie fanden heraus, dass bei dieser Art von Astrozyten eine bestimmte Gruppe von Genen stärker aktiviert ist als normal. Diese Gene kodieren eine Art von Proteinen, die Metallotheioneine genannt werden.

„Viele der Ergebnisse dieser Studie beruhen auf menschlichem postmortalem Hirngewebe und wären ohne Organspenden nicht möglich gewesen. Es ist die großzügige und selbstlose Spende von Einzelpersonen, die Forschung wie diese möglich macht.“

Die Metallotheionein-Proteine tragen dazu bei, die Zellen vor einer schädlichen Art von Stress zu schützen, dem so genannten oxidativen Stress. Diese Art von Stress wird durch ein Ungleichgewicht von „schlechten“ reaktiven Molekülen und „guten“ Antioxidantien verursacht. Bei der Huntington-Krankheit wurde ein erhöhtes Maß an oxidativem Stress festgestellt, und es ist bekannt, dass er Zellen schädigen kann.

Es wird angenommen, dass Astrozyten eine Schlüsselrolle beim Schutz der Nervenzellen vor Schäden durch oxidativen Stress spielen. Die Forscher identifizierten in dieser Studie ein spezifisches Gen, Metallotheionein-3, das mit einer neuroprotektiven Astrozyten-Untergruppe in Verbindung gebracht wurde. Wenn Nervenzellen im Labor Toxinen ausgesetzt wurden, konnten Astrozyten, die dieses Gen in höherem Maße exprimierten, diese Nervenzellen vor dem Zelltod schützen.

Ein neuer Modifikator bei der Huntington-Krankheit?

Bei der Huntington-Krankheit hängt das Alter des Krankheitsausbruchs im Allgemeinen von der Anzahl der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen ab, wobei mehr CAG-Wiederholungen zu einem früheren Alter des Ausbruchs führen. Bei Menschen mit der gleichen CAG-Zahl können die Symptome jedoch früher oder später im Leben auftreten.

Dies ist zum Teil auf genetische Modifikatoren zurückzuführen, d. h. auf kleine Veränderungen des DNA-Buchstabencodes in anderen Genen, die sich ebenfalls auf das Alter des Auftretens von Huntington-Symptomen auswirken können.

In dieser Studie untersuchten die Forscher 390 Menschen mit der Huntington-Krankheit, um herauszufinden, ob sie genetische Signaturen im Metallothionein-3-Gen finden konnten, die mit dem Alter, in dem die ersten Symptome auftreten, übereinstimmen.

Drei kleine genetische Signaturen schienen mit einem späteren Auftreten der Symptome bei Menschen mit der Huntington-Krankheit in Verbindung zu stehen, während zwei andere genetische Veränderungen die Aktivierung dieses Gens in einer bestimmten Gehirnregion, dem präfrontalen Kortex, zu erhöhen schienen. Dies unterstreicht die potenzielle klinische Relevanz dieses Gens und könnte eine neue Möglichkeit darstellen, Astrozyten therapeutisch anzugehen, indem Medikamente entwickelt werden, die die Expression des Metallothionein-3-Proteins verändern.



Die Züchtung von Zellen in einer „Schale“ ermöglicht es den Forschern, die Auswirkungen verschiedener Arten von Stress auf die Gehirnzellen in einem Labor zu untersuchen.

Astrozyten - ein potenzielles therapeutisches Ziel bei der Huntington-Krankheit?

Die meisten Zellen, die bei der Huntington-Krankheit verloren gehen, sind Nervenzellen, aber durch Studien wie diese erfahren wir mehr darüber, wie andere Zelltypen und ihre Funktionen im Gehirn der Huntington-Krankheit beeinträchtigt werden. Das Gehirn ist unglaublich komplex, und wenn wir mehr über andere Zellen wie Astrozyten erfahren, lernen wir auch mehr darüber, wie Veränderungen in den Zell-Zell-Interaktionen zu Neurodegeneration führen können.

Die Entschlüsselung der komplizierten Beziehungen zwischen Nervenzellen und Astrozyten könnte für die Entwicklung wirksamer Therapien für die Huntington-Krankheit entscheidend sein. Ich stelle mir das Gehirn gerne als ein Orchester vor, in dem alle Instrumente gut

zusammenspielen müssen. Daher reicht es nicht aus, nur auf einen Teil, z. B. die Nervenzellen, abzuzielen, sondern die Therapeutika müssen auf alle von der Huntington-Krankheit betroffenen Zellen abzielen.

Viele der Ergebnisse dieser Studie beruhen auf menschlichem postmortalem Hirngewebe und wären ohne Organspenden nicht möglich gewesen. Es ist die großzügige und selbstlose Spende von Einzelpersonen, die Forschung wie diese möglich macht.

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

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 30. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/394>