

Früherkennung der Huntington-Krankheit: Die in jungen Gehirnen versteckten Anhaltspunkte

Forscher stellten bei jungen HK-Genträgern frühzeitige Veränderungen (Gehirnscans, Biomarker) fest, 20 Jahre bevor Symptome voraussichtlich auftreten. Dies könnte zur Entwicklung von Medikamenten beitragen, um die HK früher im Leben zu behandeln.



Von Dr Rachel Harding 17. Januar 2025

Bearbeitet von Dr Sarah Hernandez und Dr Chris Kay
Übersetzt von Michaela Winkelmann

Eine neue Studie unter Leitung von Forschern des University College London hat dazu beigetragen, einige der frühesten Veränderungen aufzudecken, die bei Menschen mit dem Gen für die Huntington-Krankheit (HK) auftreten, lange bevor offensichtliche Symptome auftreten. Bei jungen Menschen mit dem Huntington-Gen, die keine Veränderungen im Denken, Verhalten oder in der Bewegung zeigten, konnten sehr geringe Veränderungen in Gehirnscans und verschiedenen Messwerten gemessen werden. Die Messung dieser sehr frühen Veränderungen ebnet der Huntington-Gemeinschaft den Weg, über eine frühere Prüfung von Medikamenten bei Huntington nachzudenken. Legen wir los.

Herausfinden, wo alles beginnt

HK ist eine „CAG-Repeat-Expansionskrankheit“. Jeder Mensch hat eine sich wiederholende Sequenz von C-A-G-DNA-Buchstaben in seinem Huntingtin-Gen, aber Menschen, die später an der HK erkranken, haben über 35 C-A-G-Wiederholungen. Je mehr C-A-Gs jemand in seinem Huntingtin-Gen hat, desto eher treten Symptome auf.



Die Huntington's Disease Young Adult Study (HD-YAS) untersucht Menschen mit der HK-Genexpansion, um einige der frühesten Veränderungen festzustellen, die bei der Krankheit auftreten.

Die HK wird traditionell als eine Krankheit angesehen, die bei Menschen mit der HK-Genexpansion erst im mittleren Alter auftritt. Und es ist sicherlich richtig, dass bei den meisten Menschen bis weit ins Erwachsenenalter hinein keine offensichtlichen Symptome auftreten.

Die genetische Veränderung, die die Huntington-Krankheit auslöst, ist jedoch bei vielen Menschen von Geburt an vorhanden, so dass Wissenschaftler schon seit langem vermuten, dass die Veränderungen schon viel früher im Leben eines Menschen eintreten könnten, wenn er die Erweiterung des Huntington-Gens hat. Aus aktuellen klinischen Studien wissen wir auch, dass einige Therapien besser wirken könnten, wenn wir sie den Betroffenen früher verabreichen, bevor die Symptome zu weit fortgeschritten sind.

Veränderungen sehen, bevor sie eintreten

Aber wie können wir feststellen, ob Medikamente bei jungen Menschen mit der HK wirken? Wenn es noch keine offensichtlichen Symptome gibt, wie können wir dann wissen, ob wir die Krankheit verlangsamen oder aufhalten können?

Um diese Probleme zu lösen, haben viele Wissenschaftler daran gearbeitet, die Huntington-Krankheit bei Menschen zu untersuchen, *bevor* sie Symptome bekommen. Die Idee ist, dass wir, wenn wir etwas finden, das wir bei jüngeren Menschen mit der HK-Genexpansion messen können, um das Fortschreiten der Krankheit vorherzusagen, in der Lage sein könnten zu zeigen, ob Medikamente das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen oder aufhalten, indem wir dieses Maß betrachten.

„Aus den jüngsten Berichten klinischer Studien lernen wir auch, dass einige Therapien besser wirken, wenn wir sie den Menschen früher verabreichen“

Diese Messgrößen werden als „Biomarker“ bezeichnet - biologische Messgrößen, die wir verfolgen können, um zu sehen, wie die Huntington-Krankheit bei einer Person voranschreitet. Die Wissenschaftler in dieser Studie versuchten, frühe Veränderungen bei jungen Menschen mit der HK-Genexpansion festzustellen, um Biomarker für künftige Arzneimittelversuche zu ermitteln.

Mitglieder der HK-Gemeinschaft haben diese Studie möglich gemacht

Forschung wie diese ist ohne die selbstlosen Freiwilligen, die sich für diese Studien melden, nicht möglich, und dafür sind wir alle sehr dankbar. Insgesamt haben über 150 Personen an dieser Studie teilgenommen, etwa die Hälfte davon sind Menschen mit der HK-Genexpansion, der Rest sind Menschen in ähnlichem Alter ohne die HK-Genexpansion. Diese Menschen sind Teil der HD Young Adult Study (HD-YAS).

Alle Studienteilnehmer mit der HK-Genexpansion wurden nach dem HD Integrated staging system, oder HD-ISS eingeteilt. Dieses Staging-System bietet klare Meilensteine für den Weg einer Person mit der HK. Stadium 0 bedeutet, dass das HK-Gen vorhanden ist, aber keine anderen Veränderungen vorliegen. Stadium 1 bedeutet, dass erste Veränderungen in Gehirnschans zu beobachten sind. Stadium 2 bedeutet, dass sich auch die Bewegungen und das Denken merklich verändern. Stadium 3 bedeutet, dass die Betroffenen Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben im Leben haben.

Als diese Studie begann, befanden sich 81 % der Träger der HK-Genexpansion im Stadium 0, 17 % im Stadium 1 und 2 % im Stadium 2. Obwohl sie also alle die HK-Genexpansion hatten, wiesen die meisten von ihnen keine erkennbaren Anzeichen oder Symptome der HK auf. Im Durchschnitt sind diese Teilnehmer etwa 20 Jahre davon entfernt, die mit der Huntington-Krankheit verbundenen Bewegungssymptome zu entwickeln. Diese Studie erstreckte sich über einen sehr langen Zeitraum von 4,5 Jahren, in dem etwa 20 % der Personen mit der HK-Genexpansion von Stadium 0 zu Stadium 1 übergingen, was bedeutet, dass die Veränderungen in den Gehirnschans gemessen werden konnten.



Die Studienteilnehmer wurden mit vielen, vielen Tests untersucht, darunter Bildgebung des

Gehirns, Blutentnahme, Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit, Bewertung der Kognition (Planung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis) und psychiatrische Bewertung (Depression, Angst, Verhalten).

Von Kopf bis Fuß: umfassende Untersuchung der Teilnehmer über 4,5 Jahre

Die Teilnehmer an dieser Studie wurden auf unterschiedlichste Weise untersucht und getestet, damit die Wissenschaftler verstehen konnten, welche Faktoren sich im Laufe der 4,5 Jahre dauernden Studie verändern könnten, bevor die üblichen Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit sichtbar werden.

Klinische Maßnahmen

Die Studie umfasste eine Vielzahl von Tests zur Untersuchung von Denkfähigkeiten wie Gedächtnis, Aufmerksamkeitsspanne und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Außerdem wurden Symptome der psychischen Gesundheit wie Depressionen, Angstzustände und Schlafverhalten untersucht.

In diesen 4,5 Jahren stellten die Forscher keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Denkfähigkeiten oder die psychische Gesundheit zwischen Menschen mit der HK-Genexpansion und Menschen ohne diese fest. Dies deckt sich mit früheren Studien der HD-YAS-Gruppe, in denen keine Unterschiede zwischen jungen Menschen mit der HK-Genexpansion und gleichaltrigen Menschen ohne das HK-Gen festgestellt wurden, wenn es um kognitive und psychiatrische Symptome ging.

MRI-Gehirnscans

Das Forschungsteam sammelte auch sehr detaillierte Gehirnscans von Studienteilnehmern, um zu sehen, wie sich die Größe verschiedener Gehirnregionen im Laufe der Zeit verändert. Sie taten dies, weil einige innere Teile des Gehirns (das so genannte Striatum) bei der Huntington-Krankheit stark schrumpfen und dies ein früher Marker für die Huntington-Krankheit in HD-ISS Stadium 1 ist. Es wird angenommen, dass die Schrumpfung des Striatums viele der Symptome der Huntington-Krankheit bei fortschreitender Erkrankung verursacht.

„Die Forscher waren in der Lage, eine Verringerung der Größe des Striatums zu messen, obwohl diese Personen zwei Jahrzehnte von dem Zeitpunkt entfernt sind, zu dem wir erwarten würden, dass sie in der Klinik diagnostiziert werden“

Bei Menschen mit der HK-Genexpansion, aber ohne Symptome, konnten die Forscher eine Verringerung der Striatumgröße messen, obwohl diese Personen zwei Jahrzehnte von dem Zeitpunkt entfernt sind, an dem wir erwarten würden, dass sie in der Klinik diagnostiziert

werden, und keine offensichtlichen Krankheitssymptome aufweisen. Auch einige andere Messungen des Gehirnvolumens waren bei Personen mit der HK-Genexpansion stärker verändert.

Als sie die Daten für Menschen mit der HK-Genexpansion in ihre jeweiligen Stadien aufschlüsselten, konnten sie einen Unterschied erkennen, wie schnell das Striatum zwischen den Stadien 0 und 1 schrumpfte, mit einem schnelleren Verlust von Gehirnzellen in dieser Region bei Menschen im fortgeschritteneren Stadium 1. Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Erkenntnissen, dass mit fortschreitender Huntington-Erkrankung schneller Gehirnzellen verloren gehen.

NfL

NfL, oder Neurofilament-Light, ist ein Biomarker, von dem die Leser von HDBuzz in letzter Zeit viel gehört haben, da er häufig in Aktualisierungen von klinischen HK-Studien erwähnt wird. NfL wird als Biomarker für die Gesundheit des Gehirns angesehen, wobei erhöhte Werte im Allgemeinen auf eine schlechtere Gesundheit des Gehirns hinweisen.

Die Forscher fanden heraus, dass die NfL-Werte in der Rückenmarksflüssigkeit bei Menschen mit der HK-Genexpansion viel höher waren als bei Menschen ohne diese Genweiterung, und dass die Werte in der Gruppe mit den HK-Genen schneller anstiegen. Außerdem hingen die NfL-Werte mit der CAG-Anzahl und dem Alter zusammen, wobei ältere Menschen mit einer größeren CAG-Anzahl die größten Veränderungen ihrer NfL-Werte aufwiesen. Zusammengefasst bestätigt dies, dass NfL in der Rückenmarksflüssigkeit ein sehr empfindlicher Biomarker für das Fortschreiten der Huntington-Krankheit ist, selbst in diesen sehr frühen Stadien der Krankheit.

PENK

Proenkephalin oder PENK ist ein weiterer Marker, der nachweislich mit der Gesundheit eines Gehirnzelltyps, der so genannten „medium spiny neurons“, zusammenhängt, den Zellen, die am stärksten von der HK betroffen sind. PENK unterscheidet sich von NfL, da es *abnimmt*, wenn diese Art von Zellen erkrankt.



Bei Menschen mit HK-Genexpansionen nimmt die CAG-Zahl in einigen Zellen des Körpers im Laufe der Zeit langsam zu, ein Prozess, der als somatische Instabilität oder somatische

Expansion bekannt ist.

Die Forscher stellten fest, dass die PENK-Werte bei Menschen mit der HK-Gen-Expansion schneller abnahmen als bei Menschen ohne das HK-Gen. Dies hing wiederum mit der Anzahl der CAGs und dem Alter zusammen, wobei ältere Menschen mit längeren CAGs drastischere Veränderungen ihrer PENK-Werte aufwiesen.

Somatische Expansion im Blut

Die somatische Expansion ist ein Phänomen, bei dem die CAG-Zahl in einigen Zelltypen des Körpers im Laufe der Zeit zunimmt. Dieser Idee wird in der Huntington-Forschung viel Aufmerksamkeit geschenkt, und Sie werden wahrscheinlich bemerkt haben, dass wir viel darüber schreiben, da immer mehr Studien veröffentlicht werden.

Richtig ins Rollen kamen die Dinge, als genomweite Assoziationsstudien darauf hinwiesen, dass die somatische Expansion ein potenziell wichtiger Faktor für den Beginn der Symptome der Huntington-Krankheit ist. In diesen Studien wird nach genetischen Buchstabenveränderungen in unserem DNA-Code gesucht, die mit einem früheren oder späteren Auftreten der Symptome einhergehen, als dies allein aufgrund der CAG-Anzahl vorhergesagt wird. Es hat sich herausgestellt, dass viele dieser genetischen Buchstabenveränderungen in Genen liegen, die an der somatischen Expansion beteiligt sind.

In dieser Studie untersuchte das Team, wie stark sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen in Zellen aus Blutproben der Teilnehmer veränderte. In den Blutzellen von Menschen mit der HK-Genexpansion wurden mehr Expansionen gefunden, mit höheren Expansionsraten bei Menschen mit höheren CAG-Zahlen. Die hier gemessenen Veränderungen sind **winzig**, und es ist ziemlich unglaublich, dass die Forscher diese Expansion anhand von Blutproben verfolgen können, von denen wir wissen, dass Expansionen nicht sehr häufig sind, selbst bei Menschen mit Symptomen der Huntington-Krankheit.

Wenn Sie diese neuen Ergebnisse hören, die zeigen, dass die Größe der CAG-Wiederholungen in Blutproben zunimmt, fragen Sie sich vielleicht, ob *Ihre* CAG-Wiederholungszahl im Laufe Ihres Lebens größer wird und ob Sie sich erneut auf die Huntington-Krankheit testen lassen sollten. Kurz gesagt, es ist sehr unwahrscheinlich, dass sich Ihr Repeat verändert, und Sie brauchen sich nicht erneut testen zu lassen. Die in dieser Studie festgestellten Veränderungen sind äußerst gering - ein Gewinn für sensible Experimente und eine Erleichterung für Sie.

„Sarah Tabrizi sagte: „Unsere Studie unterstreicht die Bedeutung der somatischen Expansion, die die frühesten neuropathologischen Veränderungen der Krankheit bei lebenden Menschen verursacht, die die HK-Genexpansion in sich tragen.“ “

Andere Biomarker

Die Forscher untersuchten auch eine Reihe anderer Marker und führten eine äußerst gründliche Bewertung aller Faktoren durch, die sich bei Menschen mit der HK-Genexpansion im Vergleich zu Kontrollpersonen stärker verändern könnten. Dazu gehörten das Huntingtin-Protein selbst, das bei den meisten Menschen in diesem frühen Stadium kaum nachweisbar war, sowie Entzündungsmarker. Sowohl Huntingtin als auch die anderen Entzündungsmarker unterschieden sich nicht von Menschen ohne die HK-Genexpansion in ähnlichem Alter.

Wie verfolgten diese Messungen das Fortschreiten der Krankheit?

Nachdem das Team all diese Messungen vorgenommen hatte, überprüfte es als Nächstes, wie sie mit der Krankheit verlaufen könnten, wobei die Hirnscan-Daten als Meilensteine für das Fortschreiten der Krankheit verwendet wurden. Es sei daran erinnert, dass die Schrumpfung des Striatums in den Hirnscans Teil der Definition von Stadium 1 ist.

Die Forscher fanden heraus, dass sich anhand der NfL- und PENK-Werte zu Beginn der Studie vorhersagen lässt, wie schnell Zellen im Gehirn verloren gehen, und zwar auch bei Personen, die noch viele Jahre von den Symptomen entfernt sind. Dies ist ziemlich erstaunlich, wenn man bedenkt, dass diese jüngeren Menschen mit der HK-Genexpansion keinerlei nachweisbare Veränderungen in der Wahrnehmung, im Gedächtnis oder in ihrer Stimmung aufwiesen. Die Geschwindigkeit der somatischen Expansion im Blut und deren Veränderung im Laufe der Zeit war ebenfalls vielversprechend für die Vorhersage von Veränderungen der Gehirnstruktur und der NfL- und PENK-Biomarker.



Das Integrierte Stadiensystem für die Huntington-Krankheit (HD-ISS) definiert klare Meilensteine für das Fortschreiten der Huntington-Krankheit.

Dies ist das erste Mal beim Menschen, dass Wissenschaftler die im Blut gemessene somatische Ausdehnung mit frühen Gehirnveränderungen in Verbindung bringen konnten, die etwa 20 Jahre vor dem Auftreten von Bewegungssymptomen auftreten. Die

Wissenschaftler sind sehr erfreut über diesen Befund, da er darauf hindeutet, dass die somatische Expansion ein Schlüsselfaktor für den Verlust von Gehirnzellen bei HK sein könnte.

Warum ist das wichtig?

Zahlreiche HK-Forscher an Universitäten und in Biotechnologie- und Pharmaunternehmen arbeiten an der Entwicklung von Behandlungen, die die somatische Expansion verlangsamen, aufhalten oder sogar umkehren sollen. Viele Wissenschaftler waren bereits davon überzeugt, dass dies eine ziemlich gute Idee ist, da die Daten der genomweiten Assoziationsstudie zeigten, dass die Instabilität mit dem frühen oder späten Auftreten von Huntington-Symptomen in Verbindung gebracht werden kann. Diese Studie ist ein Fortschritt auf diesem Gebiet, da wir nun einen empfindlichen Biomarker zur Messung der CAG-Konzentration im Blut haben, mit dem wir Veränderungen feststellen können, bevor Symptome auftreten. Dies öffnet die Tür für klinische Studien bei präsymptomatischen Menschen, die mit der HK-Genexpansion leben.

Professor Sarah Tabrizi, die diese Studie leitete, sagte: „Unsere Studie unterstreicht die Bedeutung der somatischen Expansion für die frühesten neuropathologischen Veränderungen der Krankheit bei lebenden Menschen, die die HK-Genexpansion tragen. Ich möchte mich bei den Teilnehmern unserer Studie an jungen Erwachsenen bedanken, denn ihr Einsatz und ihr Engagement in den letzten fünf Jahren bedeuten, dass wir wirklich kurz vor klinischen Präventionsversuchen für die Huntington-Krankheit stehen.“

Wir möchten uns Sarah und ihrem Team anschließen und uns bei allen bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne Sie wäre diese Forschung nicht möglich gewesen. Das HDBuzz-Team ist gespannt, wohin diese Forschung führen wird, und freut sich darauf, bald darüber zu berichten.

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

GLOSSAR

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

Biomarker Irgendeine Art von Test - inklusive Bluttest, Gedächtnistest und Gehirnscan - der das Fortschreiten einer Krankheit wie der Huntington-Krankheit messen oder vorhersagen kann. Biomarker können klinische Studien von neuen Medikamenten schneller und verlässlicher machen.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

NfL Biomarker für die Gesundheit des Gehirns

© 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 25. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/405>