

Neue Erkenntnisse über den verzögerten Ausbruch der Krankheit

Eine mit Spannung erwartete wissenschaftliche Arbeit stellt aktuelle Theorien in der Huntington-Forschung in Frage und deckt auf, wie außer Kontrolle geratene CAG-Wiederholungen die Zellidentität in bestimmten Arten von Gehirnzellen erodieren.



Von Dr Sarah Hernandez

20. Januar 2025

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Rebecca

Menschen, die an der Huntington-Krankheit erkranken, werden mit der genetischen Veränderung geboren, die die Krankheit verursacht. Warum also dauert es Jahrzehnte, in der Regel etwa 40 bis 50 Jahre, bis die Symptome der Krankheit auftreten? Und warum sind bestimmte Gehirnzellen anfälliger abzusterben als andere? Dies waren schon immer Schlüsselfragen in der Huntington-Forschung. Eine neue Studie aus dem Labor von Dr. Steven McCarroll gibt uns neue Einblicke in diese Fragen und zeigt mit dem Finger auf die CAG-Wiederholungen, die die genetische Grundlage für die Huntington-Krankheit sind.

Genetisches Stottern

Auf genetischer Ebene wird die Huntington-Krankheit durch die Wiederholung von C-A-G-Buchstaben im genetischen Code innerhalb des Gens Huntingtin (HTT) verursacht. Wir alle haben jedoch das HTT-Gen. Tatsächlich haben wir alle eine Reihe von CAGs, die sich in unserem HTT-Gen wiederholen. Es ist nur so, dass Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln, *zusätzliche* CAGs in ihrem HTT-Gen haben - 36 oder mehr. Man kann es sich wie ein genetisches Stottern vorstellen.



Wir alle haben das Huntingtin-Gen und einen sich wiederholenden CAG-Trakt innerhalb

dieses Gens. Menschen, die an der Huntington-Krankheit erkranken, haben eine Erweiterung dieser CAG-Wiederholungen, wie ein genetisches Stottern.

In einem der größten Durchbrüche in der Huntington-Forschung fanden Wissenschaftler heraus, dass dieses genetische Stottern in einigen Zellen mit der Zeit tatsächlich größer wird. Dabei handelt es sich um ein biologisches Phänomen, das als "somatische Instabilität" bezeichnet wird und manchmal auch als "somatische Expansion" bezeichnet wird. Es ist die ständige Ausdehnung der CAG-Wiederholung in einigen Arten von "somatischen" Zellen oder Zellen des Körpers. Forscher haben herausgefunden, dass die Anzahl der CAGs in einigen Zellen ansteigt und manchmal bis zu 1.000 Wiederholungen erreicht!

Einige Zellen sind jedoch anfälliger als andere für diese Auswirkungen der Huntington-Krankheit. Obwohl die CAG-Expansion, die die Huntington-Krankheit verursacht, in jedem Zelltyp im Körper einer Person zu finden ist, sind die molekularen Anzeichen der Krankheit bei einigen Zelltypen viel offensichtlicher als bei anderen.

Nicht alle Zellen sind gleich

Gehirnzellen sind am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffen. Es gibt jedoch viele verschiedene Arten von Zellen im Gehirn, und sie sind nicht alle auf die gleiche Weise betroffen. Wenn Menschen an Gehirnzellen denken, denken sie in der Regel an Neuronen - die baumförmigen Zellen, die für die Steuerung unserer Gedanken, Gefühle und Bewegungen verantwortlich sind.

Aber es gibt auch andere Arten von Zellen im Gehirn. Gliazellen sind Stützzellen, die Struktur und Nährstoffe liefern und ein gesundes Gehirn erhalten. Endothelzellen helfen bei der Bildung der Blut-Hirn-Schranke, die schädliche Substanzen wie Viren und einige Medikamente aus dem Gehirn fernhält. Es gibt sogar verschiedene Subtypen von Neuronen!

„Die Autoren schlagen vor, dass wir vielleicht unser Denken neu ausrichten sollten - anstatt zu fragen, warum MSNs besonders anfällig für Zelltod bei der Huntington-Krankheit sind, sollten wir vielleicht fragen, warum die somatische Expansion bei bestimmten Zelltypen, wie MSNs, häufiger vorkommt.“

Medium spiny neurons (Deutsch: mittelgroße dornentragende Neuronen) oder MSNs sind eine Art von Gehirnzellen, die in einer Region des Gehirns vorkommen, die als Striatum bezeichnet wird und sich fast genau in der Mitte unseres Kopfes befindet. MSNs helfen bei der Kontrolle von Bewegung und Koordination und sind besonders anfällig für das Absterben mit fortschreitender Huntington-Krankheit. Obwohl wir das schon seit Jahrzehnten wissen, wusste niemand wirklich, warum. Neue experimentelle Techniken, wie sie von der McCarroll-Gruppe verwendet werden, bringen uns jedoch der Antwort näher.

Strand vs. Sandkorn

McCarrolls Team verwendete eine Technik namens "Single Nucleus RNA Sequencing". Auf diese Weise konnten sie sich die individuellen genetischen Signaturen jeder einzelnen Zelle in den von ihnen analysierten Gehirnproben ansehen. Es ist unglaublich beeindruckend! Neue Einzelkerntechniken, wie die hier verwendeten, erweitern das Wissen der Forscher über die Huntington-Krankheit, weil sie die Art und Weise, wie sie Proben analysieren, verändert.

Wenn man sich vor etwa einem Jahrzehnt molekulare Veränderungen in einer Gewebeprobe ansehen wollte, hat man sie zerkleinert und analysiert. Im Nachhinein ziemlich grob. Dies würde Ihnen eine gute Vorstellung von der Menge an Molekülen in einer gesamten Probe geben, aber Sie könnten nicht sagen, welche Zellen welche Moleküle produzieren. Das ist ein bisschen so, als würde man ein Foto vom Sand an einem Strand machen. Man konnte wahrscheinlich erkennen, ob es braun oder felsig war, aber das war es auch schon.

Einzelkerntechniken ermöglichen es Forschern, jede einzelne Zelle in einer Gewebeprobe zu vergrößern und zu betrachten. Das wäre so, als würde man eine Probe von diesem Strand nehmen und sie unter das Mikroskop nehmen. Anstelle einer einheitlichen Bräunungsprobe könnten Sie jetzt sehen, dass einige Sandkörner tatsächlich weiße Schalenfragmente oder blaue Stücke von Meerglas sind; Sie erhalten ein viel tieferes Verständnis für die Zusammensetzung dieser Stichprobe.



Fortschritte bei Techniken zur Analyse von Gewebe ermöglichen es Forschern, einzelne Zellen innerhalb einer Gewebeprobe zu betrachten. Das ist, als würde man einzelne Sandkörner auf Unterschiede analysieren, anstatt den gesamten Strand zu betrachten.

Verlängerungen in einzelnen Zellen

Als die Forscher die Einzelkern-Sequenzierung an Gehirnen von Menschen mit der Huntington-Krankheit anwandten, fanden sie heraus, dass die CAG-Expansionen bei MSNs tiefgreifend waren, aber nicht bei anderen Arten von Gehirnzellen wie Glia oder anderen Arten von Neuronen. Die Autoren schlagen vor, dass wir vielleicht unser Denken neu ausrichten sollten - anstatt zu fragen, warum MSNs besonders anfällig für Zelltod bei der Huntington-Krankheit sind, sollten wir vielleicht fragen, warum die somatische Expansion bei bestimmten Zelltypen, wie MSNs, häufiger vorkommt.

Von dort aus konnten sie die genaue Anzahl der CAG-Wiederholungen innerhalb jedes MSN für jede Gehirnprobe ermitteln. Sie konnten dies dann mit allen anderen genetischen Veränderungen in jeder Zelle abgleichen. Wie Sie sich denken können ist das **eine Menge** an Daten!

Die Kartierung der Anzahl der CAG-Wiederholungen mit genetischen Veränderungen ermöglichte es ihnen, Störungen in diesen Zellen zu berechnen. Interessanterweise fanden sie heraus, dass bestimmte CAG-Wiederholungslängen mit dem Ausmaß der genetischen Störungen in den MSNs verbunden waren. Zellen mit CAG-Expansionen zwischen 36 und 150 schienen also keine Anzeichen von genetischen Störungen zu zeigen. Aber als die Wiederholungen über 150 CAGs hinausgingen, waren die Veränderungen, die sie maßen, enorm. Dies deutet darauf hin, dass in den MSNs etwas vor sich geht, sobald die CAG-Länge 150 oder mehr erreicht, um die genetischen Signaturen der Zelle zu stören. Aber was?

Identität erodiert

„Bemerkenswert ist, dass sie bei MSNs mit ultralangen Wiederholungen herausfanden, dass die Zellen anscheinend Gene einschalten, die den Zelltod verursachen, was vielleicht einen Hinweis darauf gibt, warum dieser spezielle Zelltyp bei der Huntington-Krankheit so anfällig ist.“

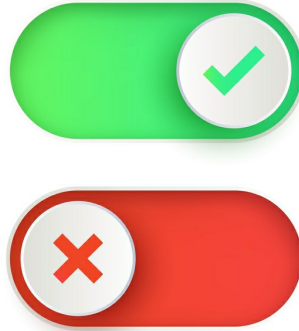
Sie tauchten tiefer in die molekularen Veränderungen, die in den MSNs stattfanden, die ultralange CAG-Wiederholungen von 150 oder mehr aufwiesen. Sie betrafen die Identität der MSN selbst - Gene, die eine MSN zu einer MSN machen und nicht zu einer anderen Art von Nervenzelle.

Wie wir bereits erwähnten, gibt es verschiedene Subtypen von Neuronen im Gehirn. Was ihnen ihre einzigartige Identität verleiht, sind die Gene und Moleküle, die sie produzieren. Einige Neuronen produzieren Moleküle, die die Aktivität anderer Neuronen hemmen und so kontrollierte und genaue Bewegungen gewährleisten. Diese werden als "hemmende Neuronen" bezeichnet. Andere produzieren Moleküle, die die Signalübertragung zwischen Gehirnzellen beschleunigen und anregen, was sie als "erregende Neuronen" definiert. Diese Definitionen helfen den Forschern, Neuronen mit Identitäten zu klassifizieren.

Als sich die CAG-Wiederholungen auf 150 und darüber hinaus ausdehnten, fanden die Forscher heraus, dass MSNs begannen, die genetischen Signaturen ihrer zellulären Identität zu verlieren. Gene, die ausgeschaltet sein sollten, waren eingeschaltet, und Gene, die eingeschaltet sein sollten, waren ausgeschaltet. Die Funktionen, die dazu beitrugen, sie als MSNs zu definieren, wurden ausgehöhlt. Bemerkenswert ist, dass sie bei MSNs mit ultralangen Wiederholungen herausfanden, dass die Zellen anscheinend Gene einschalten, die den Zelltod verursachen, was vielleicht einen Hinweis darauf gibt, warum dieser spezielle Zelltyp bei der Huntington-Krankheit so anfällig ist.

Gürteltier-Modell

Um ihre Hypothese zu erklären, beschreiben die Autoren ihre Daten als gürteltierförmige Kurve. Für unsere nicht-amerikanischen Leser: Ein Gürteltier ist ein kleines, gepanzertes Säugetier mit einem harten Panzer aus Knochenplatten, das in den südlichen Vereinigten Staaten und Südamerika beheimatet ist. (Bild als Referenz.) Sie sind niedrig am Boden, haben einen gebogenen Körper und einen langen, flachen Schwanz.



Wenn Gehirnzellen zu viele CAGs in ihrem Huntingtin-Gen erwerben, geht die genetische Programmierung schief - Gene, die ausgeschaltet sein sollten, sind an und umgekehrt. Es scheint, dass die Zellen Gene einschalten, die sie aufs Absterben programmieren.

Mit Blick auf die Körperform des Gürteltiers scheinen die CAG-Längen der meisten MSNs in den ersten Lebensjahrzehnten unter den gekrümmten Körperteil des Tieres zu fallen. Sobald die Zellen etwa 80 CAGs erreicht haben, beginnen die Expansionen schneller zu erfolgen, in der Größenordnung von Jahren. Diese wenigen Zellen mit immer längeren CAG-Längen fallen unter den langen, flachen Schwanzteil des Gürteltiers. Bei 150 beschleunigt sich dieser Prozess in diesem Modell noch weiter und es dauert nur Monate, um Hunderte von weiteren CAG-Wiederholungen zu erfassen. Erst wenn CAGs eine Länge von 150 oder mehr erreichen, beginnen sie, schädliche Auswirkungen auf die Zellen zu sehen.

Gürteltier gut und schön, aber was ist mit den Menschen?

Um ihr Modell einer langsamen Beschleunigung der CAG-Expansion zu beschreiben, beschreiben die Autoren eine hypothetische Situation für jemanden, der 40 CAGs geerbt hat. Sie postulieren, dass die erste Phase der Expansion in MSNs langsam abläuft und etwa 50 Jahre dauert, um von 40 auf 60 CAGs zu gelangen. Die nächste Phase verläuft etwas schneller und dauert etwa 12 Jahre, um von 68 auf 80 CAGs zu expandieren. Von dort aus erreicht die Zelle einen Kipppunkt, an dem die Expansion schneller erfolgt. In nur wenigen Jahren kann eine Zelle von 80 auf 150 CAGs anwachsen. Danach könnte die Ausweitung

auf Hunderte von CAG-Wiederholungen in wenigen Monaten erfolgen. Während dieser letzten Phase geht die genetische Identität der MSNs verloren, und die Zelle beginnt, genetische Programme einzuschalten, die zu ihrem Absterben führen.

Es ist wichtig zu beachten, dass es sich hierbei um eine **hypothetische Situation** handelt. Keiner der hier genannten Zeitwerte ist in Stein gemeißelt und wird nur zur Beschreibung dieses Modells verwendet. Dies stellt keine genaue Situation dar, was mit den MSNs im Gehirn von jemandem mit 40 CAG-Wiederholungen passiert.

Es ist auch wichtig zu wissen, dass dies nicht in jedem MSN im Gehirn von jemandem gleichzeitig passiert. Dabei handelt es sich um einen asynchronen Prozess, d. h. MSNs erfassen zusätzliche CAG-Wiederholungen mit unterschiedlichen Raten, wodurch ein Mosaik von CAG-Wiederholungslängen entsteht. Der Zeitpunkt hängt hier auch stark von Umweltfaktoren, Lebensstilentscheidungen und genetischen Modifikatoren ab, von denen bekannt ist, dass sie zum Alter des Auftretens von Symptomen beitragen.

„Diese neue Studie steht fest im zweiten Lager - dass “die Pathogenese der Huntington-Krankheit ein DNA-Prozess ist”, der durch eine Instabilität im genetischen Code verursacht wurde, die durch einen Wendepunkt in der Anzahl der CAGs im HTT-Gen in bestimmten Zelltypen verursacht wird. “

Voranbringen was wir wissen

Diese Arbeit stellt langjährige Theorien über einige der Arten, wie wir über die Huntington-Krankheit denken, in Frage. Als Proteinaggregate in den späten 1990er Jahren zum ersten Mal entdeckt wurden, dachten die meisten Forscher, dass diese klebrigen Proteinklumpen die Anzeichen und Symptome der Huntington-Krankheit verursachen. Im Laufe der Jahrzehnte hat sich das Denken auf diesem Gebiet erweitert, so dass viele Forscher heute der Meinung sind, dass verschiedene molekulare Komponenten zu Krankheiten beitragen, einschließlich einer Komponente, die durch das genetische Material selbst beigesteuert wird.

Diese neue Studie steht fest im zweiten Lager - dass “die Pathogenese der Huntington-Krankheit ein DNA-Prozess ist”, der durch eine Instabilität im genetischen Code verursacht wurde, die durch einen Wendepunkt in der Anzahl der CAGs im HTT-Gen in bestimmten Zelltypen verursacht wurde.

Dies ist die erste Arbeit, die diese ultralangen CAG-Wiederholungslängen eingehend analysiert. Frühere Arbeiten konnten die CAGs wirklich nur auf etwa 150 Wiederholungen ausdehnen. Obwohl wir seit 2003 wissen, dass es diese ultralangen Wiederholungen gibt, waren wir einfach nicht in der Lage, die DNA-Sequenz zu lesen. Es ist tatsächlich technisch ziemlich schwierig, genaue Sequenzen von sehr langen Abschnitten sich wiederholender DNA-Buchstaben zu erhalten!

Die beste Zeit für eine Behandlung der Huntington-Krankheit



Gürteltiere haben eine neue Verwendung in der Huntington-Forschung. Ihre Körperform spiegelt ein neues Modell wider, wie einige Gehirnzellen CAG-Wiederholungserweiterungen erwerben - viele Zellen erwerben langsam Wiederholungen (dargestellt durch den runden Körper des Gürteltiers), die sich mit zunehmender Hinzufügung von CAGs beschleunigen, wobei nur wenige Zellen Hunderte von Wiederholungen haben (wie der lange, flache Gürteltierschwanz).

Quelle: Victor Miyata

Es gab heftige Debatten über den besten Zeitpunkt für die Behandlung der Huntington-Krankheit. Natürlich ist es immer einfacher, etwas zu erhalten, als zu versuchen, es wiederherzustellen. So ist man sich einig, dass die Behandlung der Huntington-Krankheit vor dem Auftreten von Symptomen der beste Zeitpunkt wäre. Aber bedeutet das, dass die Behandlung der Huntington-Krankheit nach dem Auftreten von Symptomen keinen Nutzen hätte?

Ermutigend ist, dass diese neue Arbeit darauf hindeutet, dass Ansätze, die auf somatische Instabilität abzielen, auch nach Auftreten der Symptome erfolgreich sein können. Das liegt

daran, dass die CAG-Wiederholungsexpansion in Neuronen asynchron stattfindet. Selbst wenn einige MSNs so viele CAGs erworben haben, dass sie bereits genetische Programme aktivieren, die zu ihrem Tod führen, haben andere MSNs dies nicht getan. Dies sind diejenigen, die gezielt eingesetzt werden könnten, um das Fortschreiten der Huntington-Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen.

Was bedeutet das für die HTT-Senkung?

Der erste potenziell krankheitsmodifizierende Ansatz war die HTT-Senkung. Schließlich wissen wir, dass die genetische Ursache der Huntington-Krankheit die erweiterte HTT ist, daher ist es ein sehr logischer Ansatz, die erweiterten HTT-Spiegel für einen therapeutischen Gewinn zu senken.

Es gibt auch viel Hoffnung bei anderen Ansätzen, einschließlich der Bekämpfung somatischer Instabilität. Viele Menschen konzentrieren sich auf diesen Bereich, und wir werden diese Ansätze zweifellos bald in der Klinik sehen. **Aber das bedeutet nicht, dass wir die Ansätze zur HTT-Senkung aufgeben sollten!**

„Diese Art von Erkenntnissen, die das derzeitige Denken auf diesem Gebiet in Frage stellen, treiben die Forschung voran und führen uns in neue wissenschaftliche Richtungen, indem sie dazu beitragen, die Wahrheit über diese Krankheit zu definieren und neue Behandlungen zu entdecken.“

Die Ansätze zur HTT-Senkung hatten einen holprigen Start, aber wir haben kürzlich positive Updates aus mehreren klinischen Studien erhalten, die darauf hindeuten, dass die HTT-Senkung als Ansatz einen klinischen Nutzen haben könnte. Diese Studien sind der erste Beweis, den wir je hatten, dass etwas wirken könnte, um die klinischen Symptome der Huntington-Krankheit zu verlangsamen. Wir wollen also jetzt auf keinen Fall aufhören!

Herauszoomen für ein klares Bild

Für die Huntington-Gemeinschaft ist es wichtig, sich daran zu erinnern, dass diese Art von tiefer molekularer Arbeit zelluläre und molekulare Veränderungen in einem bestimmten Zelltyp untersucht. Während das Striatum der am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffene Bereich des Gehirns ist, wobei MSNs sicherlich der verwundbarste Zelltyp sind, sind auch andere Bereiche des Gehirns und des Körpers von der Huntington-Krankheit betroffen. Da sich diese Arbeit speziell mit dem Striatum befasst hat, wissen wir noch nicht, ob diese Art von Mechanismen, die mit somatischer Instabilität zusammenhängen, auch in anderen Bereichen des Gehirns und des Körpers eine Rolle spielen.

Es wäre schön, wenn die Wissenschaft schwarz-weiß wäre, aber das ist sie leider nicht. Somatische Instabilität scheint ein Schlüssel zum Verständnis der Huntington-Krankheit zu sein, aber sie ist wahrscheinlich nicht der einzige Treiber der Krankheit. Wahrscheinlich tragen verschiedene biologische Mechanismen dazu bei. Andere Arbeiten deuten darauf

hin, dass ultralange CAG-Wiederholungen nicht zum Absterben von Zellen im Kortex führen (dem faltigen äußeren Teil des Gehirns). Da dieser Teil des Gehirns auch von der Huntington-Krankheit betroffen ist, deutet dies darauf hin, dass somatische Instabilität nicht das *einzig*e ist, worauf wir uns konzentrieren sollten. Daher ist die Diversifizierung von Therapieansätzen, wie z. B. bei der Senkung der HTT sowie bei der Bekämpfung der somatischen Instabilität, die beste Wahl.

Und schließlich wären wir nachlässig, wenn wir nicht die Menschen und Familien erwähnen würden, die die selbstlose und großzügige Entscheidung getroffen haben, ihr Gehirn zu spenden (<https://de.hdbuzz.net/366>), um diese Forschung voranzutreiben - **Danke!** Diese Art von Erkenntnissen, die das derzeitige Denken auf diesem Gebiet in Frage stellen, treiben die Forschung voran und führen uns in neue wissenschaftliche Richtungen, indem sie dazu beitragen, die Wahrheit über diese Krankheit herauszufinden und neue Behandlungen zu entdecken. Das alles hängt von der starken Partnerschaft ab, die wir zwischen den Forschern und der Huntington-Gemeinschaft haben.

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

GLOSSAR

Blut-Hirn-Schranke Eine natürliche Barriere, gebildet durch die Verstärkung von Blutgefäßen, die den Eintritt vieler Stoffe aus dem Blut in das Gehirn verhindert.

CAG-Wiederholung Der Abschnitt der DNA am Anfang des Huntington-Gens, der die Sequenz CAG viele Male wiederholt enthält und ungewöhnlich lang ist bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln

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://de.hdbuzz.net)

Erstellt am 17. Februar 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/406>