

# Wo genau liegen die Aggregate im Huntington-Gehirn?

## Mutiertes Huntingtin und Neurofilament

Mutiertes Huntingtin (mHTT) lässt sich im Laufe der Huntington-Krankheit in Form von unlöslichen Aggregaten in allen betroffenen Gehirnen nachweisen. In welchen Hirnregionen diese fehlgefalteten Proteine bevorzugt liegen und welche Schäden sie in den Zellen anrichten, ist wenig bekannt. Die genaue Lokalisation im Huntington-Gehirn wird aber zunehmend wichtig, weil neue gentherapeutische Ansätze darauf ausgerichtet sind, die Expression des mHTT herabzusetzen oder an der Bildung zu hindern. Um die Entwicklung von Aggregaten im Therapieverlauf möglichst effektiv durch bildgebende Verfahren beurteilen zu können, müssen Hirnareale mit besonders vielen Aggregaten im Fokus sein. In Zusammenarbeit mit den medizinischen Doktoranden Paul G. Scheunemann und Juan Azad (Neuroanatomie, Ruhr-Universität Bochum) haben wir durch Post-mortem-Immunhistochemie herausgefunden, dass im vorderen basal gelegenen orbitofrontalen Cortex, einer bei der Huntington-Krankheit bis jetzt kaum beachteten Region, bereits bei Patienten mit niedrigen CAG-Wiederholungen im *HTT*-Gen besonders viele Aggregate vorkommen, während im Striatum weniger und in hinteren Cortex-Arealen wie der Sehrinde kaum Aggregate nachzuweisen sind. Auch im Zwischenhirn und in Hirnstamm-Regionen kommen nur wenige, im Rückenmark dagegen wieder mehr Aggregate vor. Interessanterweise lassen sich im Kleinhirn auch bei Patienten mit hohen CAG-Wiederholungen keine Aggregate finden. Es liegt nach unseren Befunden nahe, Aggregatuntersuchungen vorrangig an Cortex-Arealen des basalen Vorderhirns durchzuführen. Warum die Verteilung regional so unterschiedlich ist, ist noch nicht geklärt.

Im nächsten Schritt haben wir aggregatreiche Regionen mikroskopisch untersucht, um ihre Verortung in Nervenzellen zu analysieren. Durch die Unterstützung der Huntington-Hilfe konnten wir viele zellspezifische neuronale und gliale Antikörper einsetzen, die bestimmte Zellgruppen selektiv darstellen und über eine Doppelmarkierung mit mHTT eine genaue Lokalisation der Aggregate in der Zelle erlauben. Der Durchbruch gelang mit Neurofilament - Antikörpern. Alle vier Neurofilamentformen (NF-H, NF-L, NF-M und  $\alpha$ -Internexin) zeigen eine deutliche Assoziation zu großen mHTT-Aggregaten, die bevorzugt in den Zellfortsätzen von Nervenzellen liegen, die ihre Informationen von der Hirnrinde zu subcortikalen Regionen senden.

Unsere elektronenmikroskopischen Analysen zeigen darüberhinaus, dass manche Aggregate mit zunehmender Größe eine kompakte Binnenstruktur entwickeln, die von einem locker strukturierten Ring mit Vesikeln, Fibrillen und Ribosomen umgeben wird. An diese Riesenaggregate lagert sich besonders viel Neurofilament an, das in den Kontaktzonen mit mHTT interagiert. Welche Bedeutung die Interaktion für die degenerierenden Nervenzellen hat, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Der Zusammenhang zwischen mHTT und Neurofilament ist besonders interessant, weil das NF-L im Serum und Liquor als Biomarker zur Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Krankheit genutzt wird.

Wir sind den Huntington Patienten sehr dankbar, die ihre Gehirne nach dem Tode für wissenschaftliche Fragestellungen gespendet haben. Ohne deren großzügige Spende wären die breit angelegten Untersuchungen vieler Hirnareale nie möglich gewesen.

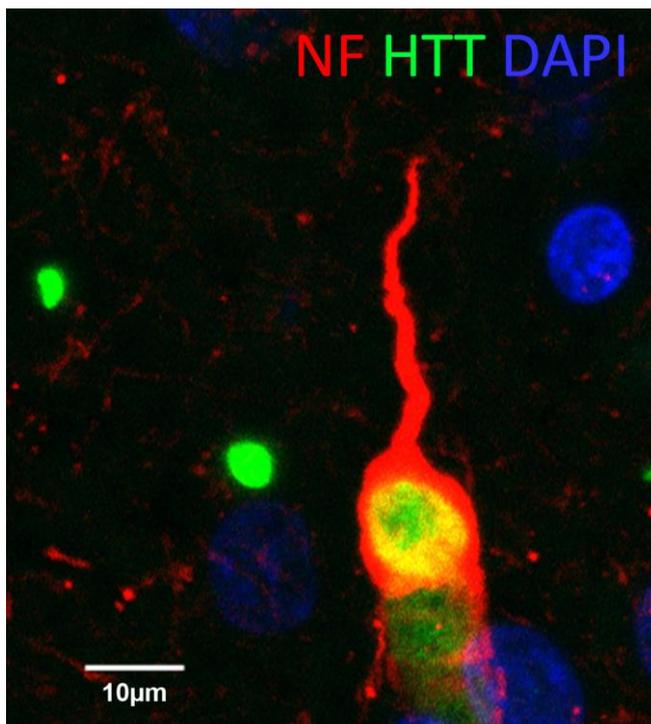


Abbildung: Neurofilament (NF)-positiver Zellfortsatz (rot) mit mHTT-Aggregat (grün); Kontaktzone (gelb); Zellkerne (blau). Aufnahme: P.G. Scheunemann

**Projektleitung:**

Dr. med. Dipl. Psych. Elisabeth Petrasch-Parwez &

Prof. Dr. rer. nat. Eckart Förster

Abteilung für Neuroanatomie und Molekulare Hirnforschung

Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

E-Mail: [Elisabeth.Petrasch-Parwez@rub.de](mailto:Elisabeth.Petrasch-Parwez@rub.de)