

Beitrag für den Huntington Kurier

Thorsten Müller, Institut für Psychiatrische Phänomik und Genomik (IPPG), LMU München

Projekt: Huntingtin knock-out Studien in kortikal-striatalen Assembloiden zur Analyse früher Signalweg- Veränderungen der Huntington Erkrankung

Titel englisch: Huntingtin knock-out studies in cortico-striatal assembloids – early pathway aberrations in Huntington disease.

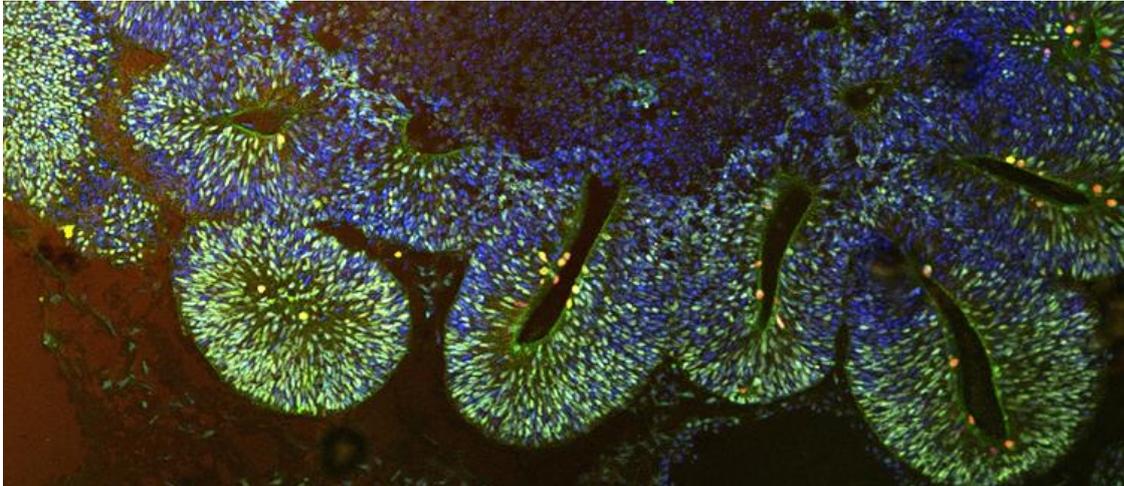


Abbildung – Organoid Gewebe. Aus menschlichen Stammzellen lassen sich Gehirn- ähnliche Strukturen züchten. Werden für die Organoiden Stammzellen als Ausgangsmaterial verwendet, die eine Veränderung im Huntingtin Gen aufweisen, so lassen sich Mechanismen der Huntington Erkrankung untersuchen.

Was bei der Huntington Erkrankung auf molekularer Ebene im Gehirn geschieht, ist bis heute nur unzureichend verstanden. Dies ist auch darin begründet, dass es bislang keine geeigneten Modelle gab, mit denen diese Veränderungen auf Gen- und Proteinebene verlässlich untersucht werden konnten. Durch den Fortschritt der Stammzellbiologie der letzten 10 Jahre konnten neuartige sogenannte Organoid- Modelle etabliert werden, die nun sehr vielversprechend sind, die genannte Lücke auszufüllen, um so die molekularen Mechanismen von Erkrankungen des Gehirns zu untersuchen. Organoiden sind kleine bis zu ca. 1 cm große Gewebestücke, die aus menschlichen Stammzellen gezüchtet werden können. Je nach Methode lassen sich Organoiden züchten, die verschiedenen Gehirnarealen des Menschen entsprechen, etwa des Kortex oder des Striatum. Kombiniert man diese Organoiden, so spricht man auch von Assembloiden. Verwendet man als Ausgangszellen etwa die Stammzellen eines Huntington Patienten, so lässt sich ein Gehirn- ähnliches Gewebe züchten, das den gleichen genetischen Hintergrund wie den des Patienten abbildet. So lassen sich die molekularen Mechanismen, die vermeintlich auf Veränderungen im Huntingtin Gen zurückzuführen sind, an einem dreidimensionalen Gewebe untersuchen, das auch in seiner zellulären Zusammensetzung aus Nerven- und Gliazellen dem des echten menschlichen Gehirns sehr gut entspricht.

In dem vorliegenden Projekt wollen einen Huntington Assembloid- Ansatz etablieren, der sowohl gesunde aber auch veränderte Zellen beinhaltet, bei denen das Huntingtin Gen komplett ausgeschaltet wurde, ein sogenannter knock-out. Über den Vergleich gesund vs. Huntingtin knock-out wollen wir diejenigen molekularen Mechanismen identifizieren, die sich eindeutig auf das Fehlen des Huntingtin Gens zurückführen lassen. Durch den Assembloid- Ansatz befinden sich die verschiedenen Zellen in einem gemeinsamen dreidimensionalen Verbund und ermöglichen so ein

deutlich realistischeres Abbild der zugrundeliegenden Veränderungen als dies etwa bei klassischen Zellkultur- Experimenten der Fall ist. Die gezüchteten Assembloide werden wir anhand unterschiedlicher Methoden miteinander vergleichen. Wir sind insbesondere an frühen Veränderungen interessiert, deren Identifizierung es perspektivisch ermöglichen soll, auch frühzeitige Behandlungsstrategien zu ermitteln.