

Die Viren in unseren Genen: Aktiviert schädigen sie die Gehirnentwicklung

Forschende konnten erstmals zeigen, dass die Aktivierung bestimmter humaner endogener Retroviren, die sich in unseren Genen befinden, die Gehirnentwicklung massiv beeinträchtigt. Diese Erkenntnis könnte dabei helfen, die Forschung an Therapien für neurodegenerative Erkrankungen voranzutreiben. Die Studie entstand in einer internationalen Zusammenarbeit unter Leitung des Helmholtz Zentrums München.

Seitdem sich unsere Vorfahren vor Jahrmillionen mit Retroviren infizierten, tragen wir Elemente dieser Viren in unseren Genen – bekannt als humane endogene Retroviren oder kurz HERVs. Diese Viruselemente haben ihre Fähigkeit zur Replikation und Infektion im Laufe der Evolution verloren, sind jedoch fester Bestandteil unseres Erbguts. Tatsächlich besitzt der Mensch fünfmal mehr HERVs als codierende Gene.

Die bisherige Forschung konzentrierte sich stark auf die Korrelation von HERVs und Krankheiten. Deshalb untersuchten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler HERVs meist in Proben von erkrankten Personen. Obwohl diese Studien wichtig sind, lassen sie keine Rückschlüsse darauf zu, ob HERVs die Ursache oder die Folge der Erkrankungen sind.

Neue Technologien ermöglichen Forschenden heute einen tieferen Einblick in die Mechanismen von HERVs und deren Funktion. Gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen ist es der Virologin Michelle Vincendeau* nun erstmals gelungen, die negativen Auswirkungen einer Aktivierung von HERVs für die menschliche Gehirnentwicklung nachzuweisen.

Aktivierung von HERV schädigt die Gehirnentwicklung

Mithilfe der CRISPR-Technologie aktivierten die Forschenden eine spezielle Gruppe von HERVs** in menschlichen embryonalen Stammzellen und entwickelten daraus Nervenzellen (Neuronen). Die viralen Elemente wiederum aktivierten spezifische Gene, darunter klassische Entwicklungsfaktoren, die an der Gehirnentwicklung beteiligt sind. Im Bereich der kortikalen Neuronen, also der Nervenzellen in unserer Großhirnrinde, führte dies zu einem kompletten Funktionsverlust der Neuronen. Sie entwickelten sich völlig unterschiedlich als gesunde Neuronen dieser Hirnregion – sie hatten deutlich kürzeres Axon (Nervenzellenfortsatz) und die Axone waren weniger verzweigt. Somit beeinträchtigt die Aktivierung einer spezifischen HERV-Gruppe die Entwicklung kortikaler Neuronen und damit die gesamte Gehirnentwicklung.

Klinische Bedeutung

Da neurodegenerative Erkrankungen oft mit der Aktivierung mehrerer HERV-Gruppen in Verbindung stehen, ist der negative Einfluss der HERV-Aktivierung auf die Entwicklung kortikaler Neuronen eine wesentliche Erkenntnis. Es ist bereits bekannt, dass Umweltfaktoren wie Viren, Bakterien und UV-Licht verschiedene HERVs aktivieren können und damit möglicherweise zum Ausbruch von Krankheiten beitragen. Die neuen Erkenntnisse machen HERVs für die klinische Anwendung noch interessanter. Das Ausschalten bestimmter viraler Elemente könnte ein neues Forschungsfeld für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neurodegenerativen

Erkrankungen eröffnen. In einem nächsten Schritt wird die Gruppe am Helmholtz Zentrum München die Auswirkungen einer Deaktivierung von HERVs in Proben von Neuronen erkrankter Personen untersuchen.

Neue Pfade für die Grundlagenforschung

Darüber hinaus liefern die Forschungsergebnisse wichtige Hinweise darauf, dass epigenetische Mechanismen die Virenelemente in der gesunden Gehirnentwicklung unter Kontrolle halten. Michelle Vincendeau vermutet sogar eine funktionelle Rolle der kontrollierten HERVs für die normale Entwicklung des Gehirns. „Wir tragen diese Elemente seit rund 40 bis 70 Millionen Jahren in uns. Wir nehmen an, dass ihr Vorhandensein für unsere natürlichen Prozesse relevant ist, sonst hätten wir sie im Laufe der Evolution nicht so lange behalten“, sagt Vincendeau. Weitere Grundlagenforschung in diese Richtung wird neue funktionelle Rollen von HERVs aufzeigen.

* Michelle Vincendeau leitet die Forschungsgruppe für humane endogene Retroviren am Institut für Virologie des Helmholtz Zentrums München. Ein Teil der Daten aus der aktuellen Studie entstanden im Rahmen ihrer vorherigen Forschungsprojekte am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Für diese Arbeit hat sie auch mit Forschenden der Technischen Universität München und der Universität des Saarlandes zusammengearbeitet.

** HERV-K(HML-2)

Originalpublikation

Nair et al., 2021: [Activation of HERV-K\(HML-2\) disrupts cortical patterning and neuronal differentiation by increasing NTRK3](#). Cell Stem Cell, DOI: 10.1016/j.stem.2021.04.009