

Neurowissenschaften: Schutzmechanismus im weiblichen Gehirn entdeckt

FAU-Studie zeigt, wie ein Chromosom Erkrankungen abschwächt

Forschende der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) haben gemeinsam mit der Universitätsmedizin Mainz einen Mechanismus identifiziert, der das weibliche Gehirn vor genetischen Erkrankungen schützt. Obwohl in weiblichen Zellen eines der beiden X-Chromosomen früh abgeschaltet wird, aktivieren Zellen ausgewählte Gene auf diesem Chromosom erneut. Dadurch fallen Krankheitsanzeichen schwächer aus.

Weibliche Zellen besitzen zwei X-Chromosomen, männliche ein X- und ein Y-Chromosom. Damit sich der Körper normal entwickeln kann, schaltet er bei Frauen sehr früh in der Embryonalentwicklung eines der beiden X-Chromosomen ab. Dieses Chromosom bleibt in der Zelle erhalten, seine Gene sind jedoch weitgehend abgeschaltet.

„In der Forschung war bereits bekannt, dass dieser Mechanismus nicht das gesamte Chromosom betrifft“, erklärt Dr. Sven Falk vom Institut für Biochemie der FAU. „Mit unserer Studie konnten wir nun aber zeigen, dass das abgeschaltete X-Chromosom später in der Embryonalentwicklung wieder zum Einsatz kommt.“

Ein Baustein in der frühen Gehirnentwicklung

Die Teams um Prof. Dr. Marisa Karow und Dr. Sven Falk von der FAU und Prof. Susann Schweiger von der UM Mainz haben herausgefunden, dass während der menschlichen Gehirnentwicklung ausgewählte Gene auf dem zuvor abgeschalteten X-Chromosom wieder aktiv werden. „Wir sehen diese Reaktivierung nicht gleichmäßig in allen Zellen, sondern unterschiedlich in verschiedenen Gruppen von Zellen“, erklärt Dr. Sven Falk. „Sie tritt vermehrt in Zellen auf, die weitere Gehirnzellen ausbilden.“

Forschung mit menschlichen Zellmodellen

Untersucht haben die Forschenden diesen Mechanismus mit menschlichen Zellmodellen. Dafür nutzten sie sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen. Das sind Körperzellen, die im Labor in einen frühen Entwicklungszustand zurückversetzt wurden. Anschließend können sie zu verschiedenen Typen von Gehirnzellen heranwachsen.

Aus diesen Stammzellen stellten die Forschenden Hirnorganoide her. Diese wenige Millimeter großen Gewebestrukturen bilden frühe Schritte der menschlichen Gehirnentwicklung im Labor nach. „Auf diese Weise konnten wir Prozesse untersuchen, die sich beim Menschen anders abspielen als in Tiermodellen“, sagt Dr. Falk.

Mildere Krankheitsanzeichen im weiblichen Gehirngewebe

Das Forschungsteam untersuchte, welche Auswirkungen diese Reaktivierung auf die Ausprägung von Krankheitsanzeichen in weiblichem Gehirngewebe hat. Als Krankheitsmodell nutzen sie Hirnorganoide, die die seltene genetisch bedingte Entwicklungsstörung Opitz-BBB/G-Syndrom

nachbilden.

Dabei zeigte sich: In weiblichem Gehirngewebe fielen Krankheitsanzeichen schwächer aus, wenn Gene auf dem abgeschalteten X-Chromosom wieder aktiv wurden. Die Reaktivierung wirkt damit wie ein zusätzlicher Schutz. „Wir konnten zeigen, dass diese Reaktivierung einen messbaren Unterschied macht“, sagt Falk. „Sie trägt dazu bei, dass Krankheitsanzeichen im weiblichen Gehirn weniger stark ausgeprägt sind.“

Ein X-Chromosom als Reserve

Die Ergebnisse liefern einen möglichen biologischen Grund dafür, warum weibliche Betroffene bei vielen genetisch bedingten Entwicklungsstörungen des Gehirns oft mildere Symptome zeigen. Während bei männlichen Betroffenen ein Defekt auf dem einzigen X-Chromosom alle Zellen betrifft, verteilt sich die Aktivität der beiden X-Chromosomen bei Frauen auf unterschiedliche Zellen.

Zusätzlich kann das abgeschaltete X während der Gehirnentwicklung teilweise wieder einspringen. Die Forschenden sprechen von einer genetischen Reserve. „Dieses zweite X-Chromosom steht nicht nur bereit, es wird während der Entwicklung des Gehirns tatsächlich genutzt“, sagt Falk.

Die Studie zeigt erstmals, dass das zweite X-Chromosom im weiblichen Gehirn aktiv dazu beiträgt, Krankheitsfolgen abzuschwächen. Langfristig könnte dieses Wissen helfen, neue Ansätze für den Umgang mit bestimmten genetisch bedingten Entwicklungsstörungen zu entwickeln.

Direkt zur Studie:

<https://www.nature.com/articles/s41467-026-68428-x>