



## **Unterschiedliche Zelltypen und Entwicklungsprogramme im neuronalen Gehirn-Netzwerk erstmals identifiziert**

**(Wien/Stockholm, 07-05-2020) Ein internationales Studienteam unter der Leitung des Zentrums für Hirnforschung der MedUni Wien hat untersucht, wie sich Zelltypen in den neuroendokrinen Kommando-Zentren des Hypothalamus entwickeln, um unter anderem den Körperstoffwechsel während der Entwicklung des Gehirns zu kontrollieren. Die Studie, bei der die modernsten Methoden zur Unterscheidung von Zellen auf molekularer Ebene eingesetzt wurden, zeigte völlig unerwartete neuronale Ursprünge und Entwicklungsprogramme und beschreibt, wie sich Millionen von Nervenzellen von Geburt an zu einem präzisen Netzwerk zusammenfügen.**

Dabei wurden molekulare Signaturen, so genannte Transkriptionsfaktor-Netzwerke, identifiziert, deren Beeinträchtigung in direktem Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen wie Übergewicht, posttraumatischem Stress und Schlafstörungen (Narkolepsie/Insomnie) stehen. „Diese Erkenntnisse über die Entwicklung des Hirnareals (Hypothalamus), in dem sich die Befehlszellen für die wichtigsten Hormonsysteme befinden, werden unser Verständnis für alle jene neuroendokrinen Krankheiten, deren Ursprung in dieser Entwicklung liegt, erweitern“, erklärt Studienleiter Tibor Harkany vom Zentrum für Hirnforschung der MedUni Wien. Die Studie wurde nun im Top-Magazin „Nature“ veröffentlicht.

Untersucht wurden insbesondere die Entwicklung des Hypothalamus im Mausmodell und krankheitsbezogene genomweite Assoziationsdaten des Menschen. Der Hypothalamus enthält eine Vielfalt an neuroendokrinen Kommando-Neuronen, die hormonelle Reaktionen auf praktisch jeden Reiz aus der Umgebung, den man im Laufe des Lebens erlebt, steuern. Dabei sind diese hypothalamischen Zentren entscheidend für die Regulation von wichtigen physiologischen Funktionen wie Stress, Körpertemperatur, Schlaf- und Tag/Nacht-Zyklen, Fortpflanzung, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie Körpergewicht. Harkany: „Eine unserer größten Herausforderungen bestand darin, dass sich der Hypothalamus evolutionär so entwickelt hat, dass er seine vielen Zelltypen in einem sehr kleinen Hirnvolumen beherbergt und somit zweifellos den heterogensten und funktionell komplexesten Bereich des Gehirns darstellt.“

Die Studie stützt sich in erster Linie auf die Einzelzell-RNA-Sequenzierung, das fortschrittlichste Werkzeug zur Erstellung molekularer Profile von individuellen Zelltypen. Daten von Zehntausenden von Zellen wurden integriert, um zu verstehen, wann und wo Nervenzellen entstehen, wie sie ihre endgültige Position finden und zu spezifischen neuronalen Zelltypen reifen, die hormonelle Reaktionen steuern können und durch welche



Mechanismen sie Körpersignale wahrnehmen und diese an höhere Hirnzentren weiterleiten. Dadurch konnte man nicht nur die Organisation aller Arten von Neuronen erklären, die im vergangenen Jahrhundert bereits im erwachsenen Hypothalamus nachgewiesen wurden, sondern auch bisher unbekannte Typen von Neuronen entdecken.

Im Fokus standen auch Dopamin-Neuronen, welche die Freisetzung von Prolaktin hemmen. Dieses Hormon, welches von der Hypophyse freigesetzt wird, reguliert die Fruchtbarkeit und die Milchproduktion nach der Schwangerschaft. Man konnte zeigen, dass diese Zellen aus Vorläuferzellen entstehen, die eher ihre Identitäten wechseln, als der Entwicklung eines einzigen Neuronentyps gewidmet zu sein. Anschließend werden sie zu einem von mindestens neun Untertypen von Dopaminzellen. Es wurde auch nachgewiesen, dass das Programm für die Differenzierung von Dopaminzellen durch eine einzigartige Kombination von Molekülen, Transkriptionsfaktoren, gesteuert werden, deren Mutationen beim Menschen Fettleibigkeit und anormale Stressreaktionen auslösen können.

„Der Nachweis dieser zahlreichen Zelltypen des Hypothalamus ist ein Durchbruch, weil es uns eine zelluläre Schablone zur Untersuchung von hormonellen Funktionen, neuroendokrinen und metabolischen Erkrankungen bietet“, erklärt Harkany, Leiter der Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften am Zentrum für Hirnforschung, der auch eine Professur am schwedischen Karolinska-Institut innehat. „Wir erwarten in nicht allzu ferner Zukunft nichts weniger als die Entdeckung neuer Formen der Kommunikation zwischen dem Gehirn und dem Rest des Körpers, vielleicht sogar über noch unbekannte Hormone“, fügt er hinzu. Die Erkenntnisse der Studie werden nun experimentell evaluiert, um die spezifischen Funktionen der definierten Zelltypen zu unterscheiden und um Kommunikationspartner in anderen Hirnbereichen und die Empfindlichkeit gegenüber peripheren Hormonen zu ermitteln.

„Diese Studie ist ein Meilenstein, weil sie eines der komplexesten Hirnareale beschreibt, das mehr lebenswichtige Leistungen steuert als jedes andere, das uns bekannt ist“, meint Tomas Hökfelt vom Karolinska-Institut und Adjunct Professor an der MedUni Wien. „Wir sind nun in der Lage, viele der außerordentlichen frühen Erkenntnisse, bei denen der Schwerpunkt auf einzelnen Zelltypen lag, in systemweite Zusammenhänge zu stellen und ihren relativen Beitrag zu verschiedenen neuroendokrinen Erkrankungen abzuschätzen.“

### **Hoffnung für die regenerative Medizin**

Auf einer lebenslangen Skala „stellt das Konzept, dass Stammzellen auch lange nach der Geburt im Hypothalamus aktiv bleiben und spezifische neuronale Typen produzieren, eine ausgezeichnete Gelegenheit für die regenerative Medizin dar. Selbst wenn wir uns zunächst mit der Herausforderung konfrontiert sehen, warum einige, aber nicht alle Neuronen im



Hypothalamus ständig wieder aufgefüllt werden, könnte die Umstellung der neuronalen Programme auf Zelltypen, die lokal erkranken, ein wirksames Mittel sein, um das angeborene Potenzial dieses Hirnareals zur Überwindung sehr schwerwiegender Erkrankungen wie der Narkolepsie zu nutzen“, fügt Erstautor Roman Romanov von der MedUni Wien hinzu.

**Service: Nature**

„Molecular design of hypothalamus development.“ R. Romanov, E. Tretiakov, M. Kastriti, M. Zupancic, M. Häring, S. Korchynska, K. Popadin, M. Benevento, P. Rebernik, F. Lallemand, K. Nishimori, F. Clotman, W. Andrews, J. Parnavelas, M. Farlik, C. Bock, I. Adameyko, T. Höckfelt, E. Keimpema and T. Harkany <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2266-0>

**Rückfragen bitte an:**

Mag. Johannes Angerer  
**Leiter Kommunikation und  
Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11501  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

Mag. Thorsten Medwedeff  
**Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11505  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

**Medizinische Universität Wien – Kurzprofil**

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.