HDBuzz

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Stamcellen en de Ziekte van Huntington: verleden, heden en toekomst

Stamcellen - wat hebben we er aan? Wetenschappers maken hersencellen van huidcellen. Kan dit helpen bij de ZvH?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 25 november 2011
Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Lucres Nauta-Jansen
Origineel gepubliceerd op 8 augustus 2011

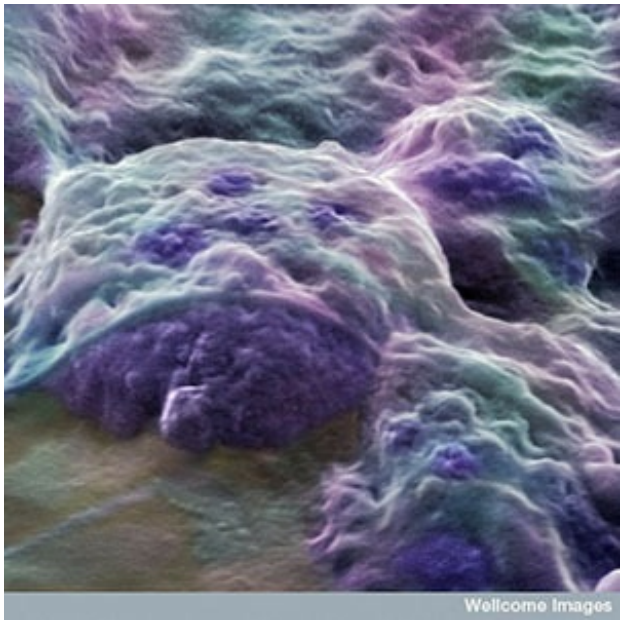
Iedereen heeft wel eens van stamcellen gehoord, maar tot nu toe hebben behandelingen met stamcellen voor de Ziekte van Huntington (ZvH) teleurgesteld. Wetenschappers kunnen nu stamcellen uit stukjes huid maken - en zelfs de tussenstap weglaten en direct hersencellen maken. Behandelingen met stamcellen zijn nog ver weg, maar deze cellen versnellen nu al het onderzoek naar de ZvH in het lab.

Onvervangbare neuronen en atoombommen

De Ziekte van Huntington (ZvH) is een neurodegeneratieve ziekte. Dat betekent dat de symptomen worden veroorzaakt door het afsterven van hersencellen die we neuronen noemen. Helaas voor patiënten met de ZvH worden neuronen in het brein in het algemeen niet vervangen als ze afsterven.

Hoe weten we dit? Lange tijd namen wetenschappers aan dat het waar was, gebaseerd op onderzoek bij dieren, maar het was moeilijk te bewijzen bij mensen. Maar in 2005 deden wetenschappers een opmerkelijk experiment, waarbij ze straling veroorzaakt door atoombommen gebruikten, om te laten zien dat neuronen in het menselijk brein meestal niet vervangen worden.

Vanaf midden jaren ‘40, tot een wereldwijd verbod op tests in 1963, werden honderden atoombommen tot explosie gebracht in de atmosfeer van de aarde. Deze bommen verspreidden grote hoeveelheden van een speciaal soort koolstof dat verschilt van natuurlijk voorkomend koolstof. Door het meten van de hoeveelheid van dit koolstof in neuronen, en het vergelijken daarvan met de hoeveelheid koolstof in bomen van een bepaalde leeftijd, konden wetenschappers de 'geboortedatum’ van de neuronen vaststellen.



Deze embryonale cellen, die uit een menselijk embryo komen, kunnen veranderen in elk celtype. Maar ze zijn moeilijk te verkrijgen en kunnen niet gebruikt worden om de ZvH direct te behandelen. Foto of beeldvorming: Annie Cavanagh, Wellcome Images

De wetenschappers stelden vast dat de geboortedata van neuronen in het brein heel dicht lagen bij de daadwerkelijke geboortedatum van de persoon van wie ze waren. Dus, kort gezegd, de neuronen die je hebt als je overlijdt zijn dezelfde als die je had toen je geboren werd. Dat is een van de redenen waarom neurodegeneratieve ziektes, zoals de ZvH, zo verwoestend zijn - cellen die afsterven worden niet vervangen.

Stamcellen en de droom van het vervangen

Het feit dat neuronen zo belangrijk zijn, en zo onvervangbaar, verklaart waarom veel mensen zo opgewonden zijn over **stamcellen**. Stamcellen zijn speciale cellen die het vermogen hebben om te veranderen in alle verschillende cellen waaruit een lichaam bestaat, van huidcellen tot levercellen tot hersencellen.

Elke levende persoon is begonnen als een enkele cel - een bevrucht eitje. De cel deelde en de nieuwe cellen ontwikkelden zich tot alle mogelijke soorten cellen in het lichaam. De mogelijkheid te delen in verschillende soorten cellen heet **pluripotentie** en lange tijd werd gedacht dat dit een unieke eigenschap van stamcellen is.

Stamcellen zijn moeilijk te verkrijgen. Vroeger was de enige plek waar wetenschappers ze wisten te vinden de oorspronkelijke bron van alle cellen - het vroege embryo. Een klein klompje cellen kon worden geïsoleerd uit het zich ontwikkelende embryo en dat werd opgekweekt in het laboratorium. Deze cellen zijn de ‘embryonale stamcellen’ die zoveel controversie en opwinding in de wereld hebben veroorzaakt. Embryonale stamcellen kunnen alleen verkregen worden uit afgebroken zwangerschappen of uit de niet-gebruikte ingevroren embryo’s van stellen die een vruchtbaarheidsbehandeling hebben ondergaan.

De unieke eigenschap van stamcellen om in andere soorten cellen te kunnen veranderen maakte ze heel belangrijk voor onderzoek, ondanks de moeite die het kostte ze te verkrijgen. De droom van veel mensen was dat als we zouden kunnen begrijpen hoe cellen van de ene soort in de andere veranderen, of ‘differentiëren’, we beschadigde weefsels zouden kunnen repareren. Als dit mogelijk zou zijn, zouden we afstervende alvleeskliercellen kunnen repareren en diabetes genezen, of beschadigingen in het ruggenmerg repareren en mensen met een dwarslaesie weer laten bewegen. Op dezelfde manier hopen mensen dat we neuronen gemaakt uit stamcellen zouden kunnen gebruiken om afstervende neuronen te vervangen in het brein van mensen met ziektes als de ZvH.

De uitdaging van het vervangen van hersencellen

Het werk van een neuron is ‘praten’ met andere neuronen via elektrische signalen. Die communicatie is cruciaal voor alle opmerkelijke dingen die hersenen doen. Bijvoorbeeld: de drang om je vinger te bewegen begint als een elektrisch signaal in een neuron in het hersengebied vlak onder je kruin. Dit signaal bereikt een neuron in je ruggenmerg, die weer een ander signaal helemaal naar de spieren van je vinger stuurt. Aan het eind van deze reeks signalen wordt een snufje chemische stoffen afgegeven vanuit het uiteinde van het neuron dat begon in je ruggenmerg, waardoor een spier in je vinger samentrekt.

Je zult gemerkt hebben dat hier lange afstanden worden overbrugd. Er zijn maar twee neuronen tussen de hersenen en je vingertop betrokken bij deze beweging. Maar cellen zijn toch heel klein, of niet? Dus hoe kunnen ze zich over zulke grote afstanden uitstrekken?

Aan neuronen zitten hele lange slierten die we axonen noemen en die als elektrische bedrading dienen om signalen te verzenden en te ontvangen. Deze axonen kunnen extreem lang zijn: giraffen hebben axonen die wel 4,5 meter lang zijn!

Om schade in de hersenen te herstellen, moeten we deze slierten en alle verschillende verbindingen tussen neuronen en aan de hersencellen zelf in gedachten houden. Het brein repareren gaat niet alleen over meer cellen toevoegen - het moeilijke deel is de cellen in de juiste patronen met elkaar te verbinden.

Voor een simpele vingerbeweging heb je een aantal cellen nodig die in een lijn verbonden zijn. Maar sommige gespecialiseerde neuronen in het brein hebben honderdduizenden verbindingen met andere neuronen. Als de verkeerde verbindingen worden gemaakt kan dat betekenen dat het hele netwerk niet goed werkt.

Stamcelonderzoeken bij de ZvH

In de hoop dat neuronen zelf weten hoe ze nieuwe verbindingen moeten maken, hebben wetenschappers geprobeerd om onvolgroeide humane neuronen uit embryonaal weefsel direct in de aangetaste gebieden van de hersenen van ZvH patiënten injecteren.

De resultaten van deze pogingen waren wisselend. In een onderzoek werden vijf patiënten behandeld, waarvan drie merkten dat hun symptomen stabiliseerden of zelfs verbeterden. Maar de positieve effecten waren niet blijvend - de ziekte haalde ze in en ze begonnen weer achteruit te gaan.

> “Het brein repareren gaat niet alleen over meer cellen toevoegen - het moeilijke deel is de cellen in de juiste patronen met elkaar te verbinden.”

Waarom was de behandeling teleurstellend? Waarschijnlijk om meerdere redenen, waarvan de belangrijkste was dat de cellen gewoon niet wisten welke verbindingen ze moesten maken. Maar daar kwam nog bij dat de geïnjecteerde cellen niet altijd perfect gezond waren, en het ZvH brein waar ze in gestopt werden had ook al problemen, wat het voor de cellen waarschijnlijk moeilijk maakte te overleven. Bovendien waren de geïnjecteerde cellen genetisch verschillend van het brein waar ze in terecht kwamen, waardoor het immuunsysteem van de hersenen de cellen mogelijk aanviel of ‘afstootte’.

Op dit moment weten we gewoon niet hoe we de nieuwe neuronen kunnen vertellen hoe ze verbindingen moeten maken in volwassen hersenen. Vanwege deze problemen is het onwaarschijnlijk dat het vervangen van cellen in een volgroeid brein op korte termijn een wijdverbreide behandeling voor de ZvH zal worden.

Dus, stamcellen zijn nutteloos voor de ZvH?

Deze problemen betekenen **niet** dat stamcellen nutteloos zijn voor de ZvH.

Voor wetenschappers is een dergelijk probleem een uitdaging, een mogelijkheid om een mysterie op te lossen. We moeten juist met stamcellen werken om te proberen het probleem met het maken van de juiste verbindingen te begrijpen, met als doel om op de lange termijn de cellen in het brein te vervangen.

Door het gebruik van dieren kunnen we dit oefenen en proberen te leren over de mogelijkheden om opnieuw verbindingen tussen cellen tot stand te brengen. Op een dag leidt dit mogelijk tot de technologie die ons in staat zal stellen veilig en doeltreffend cellen in het brein te vervangen.

Maar ook al kunnen we stamcellen nu nog niet gebruiken om de ZvH te behandelen, stamcellen zijn op dit moment al wel belangrijk om **ons te helpen de ZvH te begrijpen en te onderzoeken**.

De uitdaging van het bestuderen van levende cellen

We hebben een aardig goed idee van hoe de ZvH mutatie neuronen beschadigt, maar er zijn heel veel dingen die we nog niet zeker weten. En het probleem begrijpen is een essentiële stap op de weg naar een oplossing.

Maar het is echt heel moeilijk om laboratoriumonderzoek te doen met humane neuronen. Levende menselijke hersencellen zijn heel moeilijk te verkrijgen - de meeste levende mensen hebben ze nog nodig! En neuronen delen zich niet, dus wetenschappers kunnen niet een paar neuronen nemen en er daaruit een heleboel kweken.

Zelfs als we een bron van volwassen menselijke neuronen hadden, zoals weefselmonsters van hersenoperaties, blijft het zo dat neuronen er niet van houden uit het brein gehaald te worden en niet goed groeien in het laboratorium.

We **kunnen wel degelijk** neuronen kweken die we uit jongen muizen of ratten halen, maar zelfs die zijn moeilijk in leven te houden. Belangrijk is, dat we weten dat er enorme verschillen zijn tussen knaagdieren en mensen, vooral in de manier waarop hun hersenen werken.

Vanwege deze moeilijkheden zijn veel van de cellen die gebruikt worden om de ZvH te bestuderen in het lab tumorcellen die uit verschillende soorten kanker gehaald worden. Die groeien goed in het lab en zijn gemakkelijk te gebruiken. Het gebruik van deze cellen zorgt dat het onderzoek sneller gaat, maar de ZvH is natuurlijk geen kanker, dus we kunnen er wel eens naast zitten, omdat we cellen gebruiken die zo anders zijn dan de kwetsbare cellen bij de ZvH.

Stamcellen als model voor menselijke ziektes

Stamcellen kunnen gestimuleerd worden om in alle soorten cellen van het lichaam te veranderen, door ze te behandelen met verschillende chemische stoffen die we ‘groeifactoren’ noemen. We worden steeds beter in het begrijpen van de procedures en recepten om stamcellen te laten delen in verschillende soorten cellen.

Sterker nog, stamcellen in neuronen veranderen blijkt een van de makkelijkste dingen die je met ze kunt doen. Stamcellen lijken wel te ‘willen’ veranderen in neuronen. Neuronen gemaakt uit stamcellen kunnen gebruikt worden om te proberen te begrijpen wat er fout gaat bij de ZvH en hoe je dat kunt verhelpen.

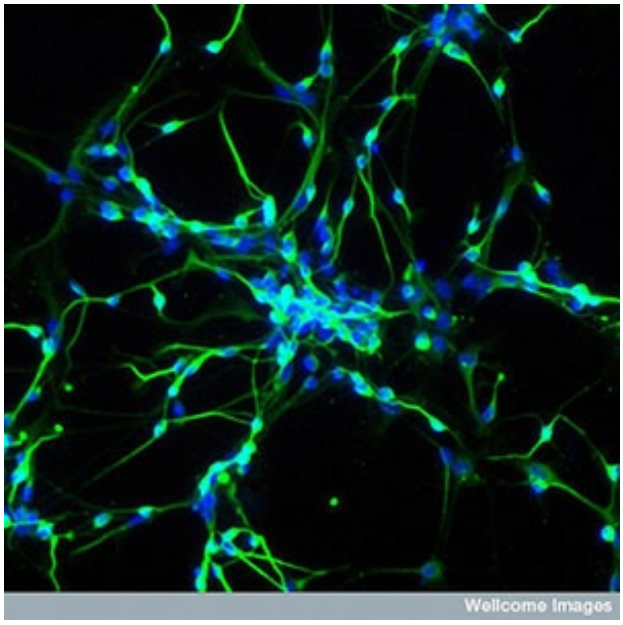
Het is op dit gebied - basaal laboratoriumonderzoek om te zien wat er fout gaat in cellen met de ZvH mutatie - dat stamcellen op dit moment de mogelijkheid bieden voor een revolutie in het ZvH onderzoek.

De ZvH bestuderen in het type cellen dat afsterft tijdens de ziekte, maakt onderzoeksbevindingen veel geloofwaardiger - vooral wanneer dat menselijke cellen zijn. Recentelijk zijn veel vooraanstaande ZvH laboratoria begonnen te werken met neuronen uit stamcellen om de ziekte beter te

begrijpen.

En toen veranderde alles

Alle kennis over stamcellen veranderde in 2006. Twee Japanse wetenschappers, Kazutoshi Takahashi en Shinya Yamanaka, meldden dat ze normale huidcellen in stamcellen hadden weten te veranderen. Ze waren erachter gekomen hoe ze normale cellen uit een stukje huid van een volwassen muis konden ‘herprogrammeren’ tot cellen die niet te onderscheiden waren van embryonale stamcellen. Ze noemden deze nieuwe cellen **induced pluripotent stem cells** of **IPS cellen**.



Stamcellen kunnen gebruikt worden om neuronen te kweken in het lab. Deze neuronen zijn zeer krachtige hulpmiddelen om ziektes zoals de ZvH te bestuderen.
Foto of beeldvorming: Yirui Sun, Wellcome Images

Met dat ene onderzoek werd het idee dat stamcellen alleen verkregen konden worden uit embryo’s plotsklaps fundamenteel veranderd. Opeens konden we ons indenken dat we, in plaats van toekomstige behandelingen waarbij gebruik werd gemaakt van stamcellen uit embryo’s, mensen konden behandelen met stamcellen uit hun eigen lichaam - met hun eigen DNA.

Natuurlijk is het zo dat wanneer het gaat om behandeling met stamcellen, het probleem om cellen de juiste verbindingen te laten maken nog steeds blijft bestaan. Maar IPS cellen zouden op zijn minst de problemen met de beschikbaarheid en de genetische verschillen tussen de geïnjecteerde cellen en de hersenen kunnen oplossen.

En toen veranderde weer alles

Net toen de wetenschappers gewend raakten aan het idee dat stamcellen veel makkelijker verkrijgbaar waren dan ze ooit hadden gedacht, veranderde alles weer. In 2010 deed een groep wetenschappers van de Stanford Universiteit iets dat zo mogelijk nog opzienbarender was.

In plaats van te beginnen met volwassen cellen, en die in stamcellen te veranderen en die cellen weer in een ander soort cellen, besloten zij de tussenstap over te slaan.

Zij lieten zien dat ze huidcellen **direct** in neuronen konden veranderen. Ze begonnen met een stukje huid en lieten dat in een schaaltje groeien, voegden een cocktail van chemische stoffen en genen toe om ze te herprogrammeren, en de huidcellen veranderden in neuronen - die onvervangbare hersencellen waarvan het verlies aan de kern ligt van zo veel ziektes, waaronder de ZvH.

Wetenschappers hebben tientallen jaren gedacht dat als een cel zich eenmaal ‘bekent’ tot het zijn van de ene of de andere soort, die beslissing niet meer terug te draaien viel. Het is duidelijk dat die aanname niet klopte.

Het veranderen van cellen en de ZvH

Deze opzienbarende ontwikkelingen - de mogelijkheid om pluripotente stamcellen te maken van volwassen patiënten en de mogelijkheid om volwassen cellen direct te herprogrammeren - heeft het biologische landschap totaal veranderd.

Dingen die vijf jaar geleden nog sciencefiction leken zijn nu opeens mogelijk. Wat de toekomst ook brengt, wetenschappers zijn nu op zijn minst in staat neurodegeneratieve ziektes te bestuderen in menselijke neuronen, verkregen uit echte menselijke patiënten.

Maar zelfs met deze nieuwe bronnen van neuronen, zitten we nog steeds met het probleem dat ze simpelweg in de hersenen van volwassenen injecteren waarschijnlijk niet effectief is voor het vervangen van neuronen die verloren zijn gegaan door de ziekte. We moeten een manier vinden om

ze de juiste verbindingen te laten maken, wat essentieel is voor de juiste werking van de hersenen. Dat is iets waar ZvH wetenschappers nu aan werken en het is dichter bij dan ooit - maar nog steeds ver weg.

Ondertussen is de IPS revolutie nog maar net begonnen door te dringen tot ons begrip van de ZvH. Nu de technieken meer gangbaar worden, worden IPS cellen essentiële instrumenten in de zoektocht naar effectieve behandelingen.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Verklarende woordenlijst

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).
differentiëren Differentiatie is het proces waarbij een celtype wordt omgezet in een ander celtype.
pluripotentie Het vermogen van sommige cellen om zich om te vormen tot andere celtypes.
stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)
neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft
embryo vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, wanneer het slechts uit een paar cellen bestaat.

© HDBuzz 2011-2015. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 10 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/041