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

Het voortschrijdend ziektebeeld van de ZvH belichten

Onderzoekers gebruikten muizen met oplichtende hersencellen om de eerste stappen van neurodegeneratie te ontcijferen

Geschreven door Dr Tamara Maiuri op 13 januari 2015
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 25 juni 2014

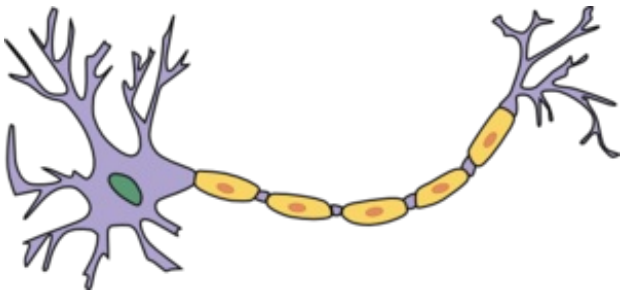
De progressie van de ZvH is een langdurig proces waarbij de eerste veranderingen in de hersenen optreden lang voordat de eerste symptomen zichtbaar worden bij patiënten. Het is zinvol om onze inspanningen te richten op de behandeling van de vroegste veranderingen om zo het probleem in de kiem te smoren. Maar welke zijn deze veranderingen en hoe kunnen we daar op ingrijpen? Een recente studie werpt letterlijk enig licht op deze vraag. Door het creëren van ZvH muizen met oplichtende hersencellen hebben onderzoekers aan de medische faculteit van de Universiteit van Nottingham en het Babraham Instituut in het Verenigd Koninkrijk gevonden dat enkele van de vroegste veranderingen optreden voordat deze cellen afsterven, en dit gebeurt in een regio van de hersenen waarvan ZvH onderzoekers dit nooit hadden vermoed.

Laat het magische licht schijnen

Slechts een klein percentage van de hersencellen, de neuronen, van deze muizen lichten op en daar is een goede reden voor. Men kan neuronen beschouwen als miniatuur informatieprocessoren die inkomende signalen

ontvangen via inputstructuren die men “dendrieten” noemt, deze informatie verwerken in het cellichaam of “soma”, en het signaal doorsturen via een lange dunne draad die “axon” wordt genoemd.

De informatie wordt doorgestuurd naar dendrieten van de volgende neuronen om zo de berichten te verspreiden over een enorm complex netwerk – berichten die al onze gedachten, bewegingen, en lichaamsfuncties coördineren. Deze complexiteit betekent dat neuronen dichtverpakt zijn in allerlei cellen en materiaal in de hersenen. Dus, zoals in het hiernaast afgebeeld speeltje, zal het oplichten van een kleine ondergroep neuronen terwijl de overige delen donker blijven, een duidelijk beeld naar voor brengen.



In deze cartoon zijn de “dendriten” van het neuron de fijne projecties links. De “soma” van het neuron is het belangrijkste orgaan van de cel (in paars hier). De lange draad die zich naar rechts projecteert is de “axon” van het neuron. Foto of beeldvorming: Quasar Jarosz

Een andere reden waarom neuronen moeilijk in de hersenen te bestuderen zijn is dat hun axonen, de lange dunne draden, soms grote afstanden overbruggen. De soma van de neuronen die onze bewegingen sturen bevindt zich in de cortex (een deel van de hersenen) maar sturen hun axonen helemaal door het ruggenmerg. Dat is een lange reis voor een kleine cel!

Het laten oplichten van één cel stelt onderzoekers in staat een neuron te volgen vanaf zijn dendritische ingangspunten, door de soma, en dan verder langs de axon tot aan zijn eindbestemming in een ander hersendeel. Zij kunnen nagaan of afwijkingen in een axon verband houden met veranderingen in de rest van de cel waartoe dat specifieke axon behoort. Weten welk deel van een neuron eerst ziek wordt helpt de wetenschappers bij het doorgronden welk proces mis loopt tijdens de vroegste fase van de ZvH.

De neuronen van twee verschillende ZvH muismodellen lichtten op deze manier op: één “transgeen” model en het ander een “knock-in” model. De specifieke transgene muis werd zo ontworpen dat ze een klein deeltje van het gemuteerde ZvH gen in zich draagt, bij de knock-in muis anderzijds werd de ziekte veroorzakende expansie in de normale versie van het gen ingebracht.

Het belangrijkste verschil tussen deze twee muismodellen is de snelheid en de ernst waarmee ze ziek worden. Het transgene model evolueert veel sneller (symptomen na 12 weken versus 12 maanden), en dit kan nuttig zijn, bijvoorbeeld om sneller antwoorden te krijgen over potentiële medicijnen. Het knock-in model evolueert veel trager en heeft minder drastische (soms moeilijker meetbare) symptomen, maar lijkt meer op wat er gebeurt bij ZvH patiënten, waardoor het een meer accuraat model is. In onderzoek is er vaak een afweging tussen nauwkeurigheid en snelheid, en dat is het geval met deze twee verschillende modellen.

Uitstulpingen in de bekabeling

> “We moeten nadenken over welke delen van de cel ziek zijn voordat we kunnen denken over hoe ze te behandelen”

Hoewel de ZvH een ziekte van de hersenen is, zijn de gevonden problemen niet gelijkmatig verdeeld over alle hersengebieden. Van cellen in bepaalde gebieden is bekend dat ze eerder ziek worden en sterven dan andere cellen. Een kleine regio diep in de hersenen, het “striatum”, is het meest kwetsbare deel van de hersenen bij de ZvH, het verdwijnt bijna volledig tijdens de loop van de ziekte.

Om dit hersengebied in de ZvH te bestuderen vergeleek het onderzoeksteam de oplichtende neuronen in elk model respectievelijk tijdens de vroege en late stadia van de ziekte. Verbazingwekkend, maar in de transgene muizen bleken neuronen van het striatum normaal en gezond, ondanks dat de muizen een aantal symptomen vertoonden. Dit

suggereert dat andere factoren, naast de voor de hand liggende dood of disfuncties van neuronen in de striatum, de ZvH-achtige symptomen in deze muizen moet veroorzaken.

Wat het knock-in model in het vroege stadium betreft, deze hadden gezond ogende hersencellen in het striatum, maar in de late fase vertoonden deze muizen uitstulpende zwellingen in hun axonen. Axonen zijn, zoals je weet, de verbindingsdraden van de neuronen die berichten doorgeven naar andere cellen in de hersenen.

Axonale zwelling komt voor tijdens het natuurlijke verouderingsproces, maar ook in sommige hersenziekten, en het gebeurde eerder en vaker bij de knock-in muizen. De met de axons overeenkomende soma (cellichamen) en dendrieten (input structuren) bleken ondertussen nog steeds gezond.

Als we er van uit gaan dat dit milde muismodel vergelijkbaar is met wat in het vroege stadium van de ZvH misgaat in de hersenen, dan kunnen deze resultaten ons helpen onze inspanningen te richten op het rechtse deel van het neuron, met name op het axon. Er zijn significante aanwijzingen dat er problemen zijn met de axonen bij de ZvH en deze resultaten ondersteunen het idee dat het de moeite waard is om, wat de ZvH betreft, deze problemen te begrijpen.

Zoals in het afgebeelde speelgoed veroorzaakt een oplichtende neuronensubset op een donkere achtergrond dat er een beeld ontstaat

De onderzoekers beperkten zich niet tot enkel het onderzoek van het striatum, ze onderzochten grondig andere hersengebieden in de hoop andere vroege veranderingen in ZvH hersenen te identificeren. Tot hun

verbazing was het “stria terminalis” een structuur in de nabijheid van het striatum de regio met de meeste axonale zwellingen. De stria terminalis is bij angst gerelateerd gedrag betrokken.

Axonen in de stria terminalis vertoonden zwelling in de vroege stadia van de ziekte, en dit verergerde nog in de latere stadia. Hier kon ook elke getroffen axon teruggevoerd worden tot de soma (in nog een andere regio van de hersenen nl. de amygdala), en deze celorganen waren nog steeds gezond. Dit suggereert dat deze regio van de hersenen ook extra aandacht verdient bij de ZvH.

Vroeg begonnen, half gewonnen

Wij blijven herhalen dat genetisch gewijzigde muizen geen ZvH patiënten zijn, en geen enkel muismodel zal ons alles kunnen zeggen over wat er in ZvH hersenen gebeurt. Maar de resultaten van deze studie vertellen ons dat, op zijn minst in een muismodel vergelijkbaar met ZvH, axonen degeneratie vertonen voordat andere neurononderdelen dit doen. We moeten nadenken over welke delen van de cel ziek zijn voordat we kunnen denken over hoe ze te behandelen, en terwijl het knock-in muismodel zijn beperkingen heeft, is het een goede plek om degeneratie van axonen te bestuderen tijdens ZvH.

Dit werk zegt ons ook dat de eerste zone waar verval optreedt in ZvH hersenen mogelijk niet het striatum is. We moeten zeker zijn, mogelijk missen we belangrijke informatie want niet alle neuronen van het striatum werden zichtbaar gemaakt met de opgloei kunstgreep. Maar we hebben zeker een nieuwe hersenregio om te verkennen en als daar werkelijk het beginpunt ligt van de degeneratie dan wordt het een aantrekkelijk doelwit voor therapieën die de schade stoppen voordat deze begint.

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

Verklarende woordenlijst

Transgeen Een organisme waarbij een extra 'vreemd' gen of genen ingebracht werd in het DNA.

Amygdala Een klein hersengebied, in de temporale kwab, belangrijk voor emoties en de reactie op angst.

knock-in een organisme waarvan een van de genen veranderd is, bijvoorbeeld door het toevoegen van een lange CAG herhaling in het huntington-gen

neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

axon Lange uitlopers van neuronen (hersencellen) die optreden als elektrische snoeren om signalen in het zenuwstelsel door te geven.

soma het cellichaam van een neuron waar de genen (DNA) zich bevinden.

© 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 3 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/168