

Wat hebben schapenhersenen te maken met de ZvH

Hoe slim zijn schapen, en waarom kan het ZvH onderzoekers iets schelen?



Geschreven door Dr Jeff Carroll 19 september 2011

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Willeke van Roon-Mom
Origineel gepubliceerd op 9 maart 2011

Een vooraanstaand ZvH onderzoekster bestudeert hoe goed schapen zich aan kunnen passen. Geloof het of niet, dit kan belangrijk werk zijn voor het ontwikkelen van innoverende ZvH therapieën.

Wat is een diermodel?

Mensen die geïnteresseerd zijn in onderzoek naar de ziekte van Huntington (ZvH) zijn waarschijnlijk gewend om nieuws te horen over wetenschappelijke ontdekkingen in ratten, muizen of zelfs in gist die de wetenschappers helpen om de ZvH beter te begrijpen. Door middel van genetische manipulatie kunnen wetenschappers het DNA van deze organismen veranderen zodat het organisme het mutante huntingtine gen bevat, hetzelfde gen dat de ZvH veroorzaakt bij mensen. Als ze dit doen, kan je bij deze dieren symptomen zien die een beetje lijken op symptomen die je bij patiënten met de ZvH kunt zien. Wetenschappers noemen deze genetisch veranderde organismen 'modellen' van de ZvH.



Genetisch aangepaste schapen die een mutant ZvH gen hebben, kunnen nuttig zijn om behandelingen van het lab naar de patient te krijgen.

De symptomen van de ZvH bij mensen zijn alleen nooit precies hetzelfde in dieren. De bewegingsstoornissen die bij mensen voorkomen, vooral de dansachtige onwillekeurige bewegingen die we 'chorea' noemen, zijn daar een goed voorbeeld van - deze komen niet voor in diermodellen. Maar als de wetenschappers de coördinatie van bewegingen van rat-, of muismodellen van de ZvH testen door ze op een draaiende staaf te laten rennen, vallen ze er vaker vanaf dan gewone muizen. Wetenschappers gebruiken dit soort dingen als een maat voor de bewegingsproblemen van een muis. Het is niet precies hetzelfde als bij de ZvH in de mens, maar er worden dezelfde hersengebieden voor gebruikt.

Een van de ergste symptomen van de ZvH zijn de 'cognitieve' of 'denk' symptomen van de ziekte. Het testen van de mentale vaardigheden van zelfs het slimste knaagdier is lastig. Wetenschappers kunnen proberen met behulp van een aantal "puzzels" om het denkvermogen van ratten en muizen te onderzoeken, maar er is nog altijd discussie over hoe goed deze overeenkomen met de symptomen bij de mens.

Daarbij komt nog dat mensenhersenen groot zijn - ongeveer 1500 gram - terwijl muizenhersenen heel klein zijn - slechts ongeveer een halve gram. Omdat muizenhersenen zo klein zijn is het relatief makkelijk een directe injectie met medicijnen toe te dienen. Dit soort behandelingen kan heel goed in laboratoriummuizen werken, maar dit zou niet mogelijk zijn bij mensen. Het toedienen van medicijnen in grote mensenhersenen is vooral een probleem bij behandelingen voor de ZvH zoals 'het inactief maken van het gen' waarbij het nodig is om de medicijnen direct toe te dienen in die delen van de hersenen die aangedaan zijn.

Het feit dat het relatief gemakkelijk is om medicijnen direct in de muizenhersenen in te brengen is een van de redenen dat families zoveel horen over opwindende resultaten uit het laboratorium die echter nooit in mensen lijken te werken.

Het bouwen van een beter model

Als al deze problemen bekend zijn, wat kunnen wetenschappers hieraan doen? Sommige proberen betere en grotere modellen te maken.

Anthony Chan van de Emory Universiteit in Atlanta heeft een aapmodel van de ZvH gemaakt - dit is zelfs het eerste aapmodel dat ooit van een menselijke genetische ziekte gemaakt is. Apen zijn heel slim en hebben hersenen die heel veel op die van de mens lijken, wat dit heel aantrekkelijk maakt voor onderzoek. Maar het is heel duur om voor apen te zorgen en er onderzoek aan te doen, en er zijn ook ethische dilemma's waar rekening mee gehouden moet worden.

Bijvoorbeeld, voor een proef om te zien of een medicijn de symptomen van de ZvH vermindert in een muis heb je ongeveer honderd muizen nodig. Net zoveel apen testen om hetzelfde resultaat te krijgen zou onmogelijk zijn, zowel ethisch als financieel gezien.

Welke andere opties zijn er dan voor het nabootsen van de ZvH in een groter dier? Jesse Jacobsen, die werkt in het laboratorium van Prof Russell Snell aan de Universiteit van Auckland in Nieuw Zeeland, heeft een schaapmodel ontwikkeld voor de ZvH door het mutante huntingtine gen in te brengen. Waarom een schaapmodel? Nou, schapen hebben verschillende voordelen waar het grote diermodellen voor de ZvH betreft. Ze hebben grote hersenen, die ongeveer dezelfde vorm hebben als mensenhersenen. Het is ook erg goedkoop om ze te houden (zelfs goedkoper dan muizen, als je er het land voor hebt).

Schapen?

Maar zijn schapen dan niet dom? Ondanks dat het bekend is dat schapen een uitstekend geheugen hebben, heeft niemand officieel onderzocht hoe slim ze zijn. Voordat het ZvH schaapmodel was ontwikkeld heeft er nooit iemand aan gedacht om zich dit af te vragen.

“Therapieën die succesvol zijn in schapen hebben een grotere kans van slagen in mensen”

Hier komt Prof Jenny Morton in het verhaal. Ze doet al heel lang onderzoek naar de ZvH en werkt sinds de jaren negentig aan muismodellen van de ZvH aan de Universiteit van Cambridge in het Verenigd Koninkrijk. Toen ze over dit schaapmodel hoorde dacht ze “dat het geweldig zou zijn een groot diermodel van de ZvH te hebben” maar door haar ervaring met gedragsproeven met muizen dacht ze dat het “zonde zou zijn als we niet ook het gedrag van de schapen konden meten”. Dus besloot ze om te helpen.

Nu ze bij het project betrokken was, begon ze zich zorgen te maken. Zoals ze zelf zegt, “eerst dacht ik dat het niet zou lukken. Gepubliceerd onderzoek over cognitie in schapen was zeer beperkt”. Een bijkomend probleem was om schapen te vinden die getest konden worden. Ze had het geld om onderzoek te doen nog niet gekregen en het was niet duidelijk waar ze de dieren om proeven mee te doen vandaan moest halen. Vlakbij haar huis in het Verenigd Koninkrijk waren wat “oude lammetjes die niemand gebruikte en die naar het slachthuis zouden gaan”. Zonder dat ze zeker wist of ze het geld voor het onderzoek zou krijgen, gebruikte ze haar eigen creditkaart om wat lammetjes te kopen. Ze dacht “de enige manier om meer over ze te weten te komen is om er een paar zelf te hebben. Ik zorgde dat ze aan me gewend raakten door de zondagskranten mee te nemen naar hun hok en ze daar te lezen”.

Welke testjes werden er gedaan?

Toen Morton zichzelf overtuigd had dat schapen waarschijnlijk slimmer waren dan iedereen dacht, ontwierp ze een groot experiment dat in Australië gedaan werd. De schapen in deze proef werden getest door ze te belonen met voedsel dat verstopt was in emmers die opgesteld stonden aan het uiteinde van de armen van een doolhof. Omdat ze de beloning met voedsel leuk vonden, was het makkelijk de schapen te trainen om te zoeken naar een

emmer met een bepaalde kleur, of vorm. Alle schapen leerden heel snel in welke emmer het voedsel zat. Wat een verrassing was, was dat zelfs na een pauze van 6 weken de schapen nog steeds wisten in welke emmer ze moesten zoeken naar hun traktatie.

Dus schapen kunnen dingen leren, maar wat heeft dit te maken met de ZvH? Er zijn opdrachten die een specifieke manier van denken vragen die heel moeilijk is voor patiënten met de ZvH. Familieleden zullen het waarschijnlijk herkennen dat ZvH patiënten moeite hebben met het aanpassen aan veranderingen. Psychiaters noemen dit het onvermogen om gedachten en daden te veranderen 'persevereren', en het is echt een probleem bij de ZvH.

Morton ontdekte dat de normale schapen slim genoeg waren om een paar van deze gedragstestjes te kunnen doen. Als het voedsel werd verplaatst naar een andere kleur emmer en de schapen moesten kijken in wat eerder een 'foute' emmer was, vonden ze dat eerst moeilijk maar leerden al snel de nieuwe regel. Zelfs meer complexe veranderingen waren mogelijk, zoals de schapen de kleur van de emmer helemaal te laten negeren en alleen maar naar de vorm van de emmer te laten kijken. Kortom, de schapen konden deze testjes veel beter uitvoeren dan we misschien verwacht hadden.

En nu?

Door vast te stellen dat schapen deze complexe denkproeven kunnen uitvoeren, heeft Morton de weg vrij gebaad om schapen te gebruiken als hulpmiddel voor klinische trials voor de ZvH. Omdat ze weet hoe normale schapen zich gedragen bij dit soort proeven, kan ze de schapen testen die een mutant gen hebben en ze met elkaar vergelijken. Dit maakt het mogelijk de schapen te gebruiken om potentiële nieuwe behandelingen voor de ZvH uit te proberen.

En, zoals alle ZvH families weten, er zijn meer problemen die samenhangen met expressie van een mutant ZvH gen dan alleen maar mentaal vermogen. Emotionele problemen komen ook vaak voor bij de ziekte, wat op zich weer veel leed veroorzaakt bij de ZvH families. Hier zouden de schapen ons ook misschien meer kunnen leren. Zoals Morton zegt "schapen kunnen aan cognitieve testen onderworpen worden waarvan we weten dat ze nuttig zijn voor het oppikken van afwijkingen die patiënten met de ZvH hebben. Maar schapen hebben ook een complex sociaal leven en laten emoties zien". Dit verrassende complexe gedrag zou ons kunnen helpen de ZvH beter te begrijpen en om te zien of een therapie die gegeven wordt aan ZvH schapen echt werkt.

Het komt misschien als een verrassing, maar het testen van bepaalde therapieën voor ZvH in schapen is een hele verbetering. Het legt de lat voor succes hoger omdat het moeilijker wordt de grotere hersenen van schapen te behandelen in tegenstelling tot de hele kleine hersenen van knaagdieren. Maar dat betekent wel dat behandelingen die succesvol zijn in schapen een veel

GLOSSARIUM

therapieën behandelingen

chorea onvrijwillige, onregelmatige 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

© HDBuzz 2011-2022. 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 17 januari 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/021>