

Mollige muizen wijzen op het belang van de hypothalamus bij de ziekte van Huntington

Muizen met de ziekte van Huntington zijn dik, maar mensen vallen af - de schuld van de hypothalamus?



Geschreven door Professor Ed Wild 29 augustus 2011

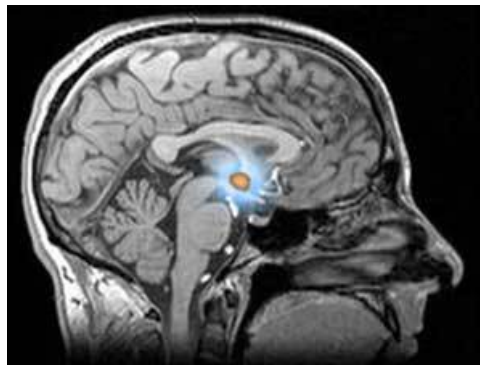
Bewerkt door Dr Jeff Carroll Vertaald door Jaco Wessels

Origineel gepubliceerd op 2 mei 2011

Gewichtsafname, veranderende eetlust en andere stofwisselings-problemen komen veel voor bij de ziekte van Huntington. Zweedse wetenschappers gebruikten genetisch aangepaste virussen en mollige muizen en vonden dat de hypothalamus een cruciale rol speelt in de stofwisseling bij de ZvH.

Gewichtsverlies bij Huntington patiënten

Veel Huntington patiënten verliezen gewicht. Naarmate de ziekte zich verder ontwikkelt lijkt het vaak een verloren strijd om het gewicht op peil te houden. Wetenschappers worstelen met de vraag waarom Huntington patiënten gewicht verliezen terwijl hun eetlust juist toeneemt.



De hypothalamus is een piepklein onderdeel van de hersenen dat door middel van hormonen de stofwisseling van het hele lichaam regelt

Bij iemand met de ziekte van Huntington is het Huntington gen aanwezig in elke lichaamscel. Dus het kan dat de directe effecten van Huntington in die cellen de oorzaak kunnen zijn van gewichtsafname. Wij weten bijvoorbeeld ook, dat de manier waarop cellen energie produceren en verbruiken verandert door de ziekte en dat kan veroorzaakt zijn door het afwijkende Huntingtin eiwit in de cel.

De Hypothalamus: klein maar belangrijk

Cellen werken niet op zichzelf - zij ontvangen signalen van andere cellen wat hun gedrag beïnvloedt. Een klein gedeelte van de hersenen, de **hypothalamus**, is belangrijk voor het reguleren van allerlei functies in het lichaam en ook de controle over iemands eetlust. De hypothalamus doet dit door middel van hormonen - boodschapper moleculen in de bloedbaan die het gedrag van cellen kunnen beïnvloeden.

Het is bekend dat het lichaam van een Huntington patiënt anders dan gebruikelijk reageert op het hormoon insuline. Aangezien insuline ook een rol speelt in de regulering van iemands gewicht, zou het een sleutelrol kunnen spelen bij de gewichtsafname van Huntington patiënten. De hypothalamus gebruikt insuline ook om het energieverbruik in het lichaam - het **metabolisme** of stofwisseling - te meten en te reguleren. Dit alles doet vermoeden dat het aangetaste functioneren van de hypothalamus de oorzaak is van de stofwisseling problemen bij de ZvH.

In de universiteit van Lund in Zweden, onder leiding van Åsa Petersén, onderzoekt men de rol van de hypothalamus op de verandering in stofwisseling. Voordat we het over hun werk gaan hebben, ontmoeten we een dikke muis die BAC heet.

BAC muizen: stevige botten of stomweg gulzig?

BAC muizen worden gebruikt voor Huntington onderzoek. Hun genen zijn aangepast met een extra stuk DNA zodat ze net als Huntington patiënten naast het normale huntingtine eiwit ook het gemuteerde huntingtine eiwit maken. BAC muizen zijn echt dik - ze zijn bijna twee keer zo groot als andere muizen die niet het gemuteerde eiwit maken.

Het is misschien raar om dikke muizen te gaan bestuderen terwijl Huntington patiënten juist afvallen, maar in beide gevallen is er sprake van een afwijkende stofwisseling veroorzaakt door het gemuteerde gen en eiwit. Dus, als we het verband vinden tussen het gen en de veranderde stofwisseling, dan geeft dat belangrijke informatie over wat er gebeurt bij mensen met Huntington.

“Dit onderzoek levert een wezenlijke bijdrage aan onze kennis van de hypothalamus en zijn rol in Huntington ”

Allereerst onderzochten de wetenschappers waarom de BAC muizen zo dik waren. Het was niet door een gebrek aan beweging - de BAC muizen bewogen normaal. Het was ook niet omdat hun stofwisseling trager is - het zuurstof verbruik is even hoog als bij andere muizen. Ze waren te zwaar doordat ze meer dan normaal aten - zoals veel ZvH patiënten hebben ze een verhoogde eetlust. De BAC muizen reageren ook minder op insuline - inderdaad, net als sommige menselijke patiënten. Tenslotte ontdekten men dat de hypothalamus van de BAC muizen minder gevoelig is voor **leptine**, een hormoon dat de eetlust regelt.

Alleen Huntington in de hypothalamus?

Vervolgens deden de onderzoekers een slimme test. Ze namen gewone muizen, zonder het gemuteerde gen, en injecteerde een genetisch veranderd virus in de hypothalamus. Virussen kunnen gebruikt worden om genen in een specifiek gedeelte van de hersenen te krijgen en in dit geval was dat het gemuteerde Huntington gen.

Zo kregen ze dus muizen met een normaal lichaam en hersenen, alleen de hypothalamus had het gemuteerde gen. Inderdaad bleek de hypothalamus het gemuteerde eiwit te produceren en ze ontdekten dat de muizen op de BAC muizen gingen lijken - ondanks dat slechts een heel klein gedeelte van de hersenen het gemuteerde gen had. Net als de BAC muizen, aten ze meer, werden ze dik en reageerden ze minder op insuline en leptine.

Overal Huntington maar niet in de hypothalamus?

Nu er aangetoond was dat Huntington in de hypothalamus een grote verandering veroorzaakt in de stofwisseling, wilden ze ook het tegenovergestelde experiment doen. Dat kan dankzij een speciale truc van BAC muizen. Toen wetenschappers ooit de BAC muizen kweekten, bouwden ze iets in waarmee je het gen 'uit' zet.

Dus met behulp van een ander genetisch veranderde virus was men in staat om het gemuteerde Huntington gen in de de hypothalamus van de BAC muizen 'uit' te zetten. Op die manier waren er muizen die overal gemuteerde huntingtine gen hebben, behalve in de hypothalamus.

Deze muizen hadden een normale stofwisseling en werden niet dik - maar het werkte alleen als jonge muizen geïnjecteerd werden. Bij oudere muizen die al dik waren hielp de injectie niet. Dit experiment toont aan dat de hypothalamus stofwisseling afwijkingen kan starten in BAC muizen, maar het suggereert ook dat de hypothalamus niet de schuld kan krijgen van het dik blijven. Als de stofwisseling problemen er eenmaal zijn, dan lijkt het zich zelf in stand te houden.



Anders dan menselijke Huntington patiënten, worden BAC muizen dik - maar het onderliggend probleem is gelijk

Wat betekent dat voor patiënten?

Dit onderzoek heeft veel bijgedragen aan onze kennis over de hypothalamus en de invloed daarvan bij de ZvH. We weten nu dat de cellen in de hypothalamus met de ZvH mutatie een abnormale stofwisseling veroorzaken wat het hele lichaam beïnvloedt. En het 'uit' zetten van de ZvH mutatie in dat kleine gedeelte van de hersenen kan veel problemen voorkomen.

Even voorzichtig

Het is belangrijk om te realiseren dat dit onderzoek bij muizen is uitgevoerd en met technieken die niet direct toepasbaar zijn bij mensen. Huntington patiënten hebben helaas niet die handige truc van de BAC muizen om het gen 'uit' te zetten en zoals we recentelijk in ons 'gen-silencing' artikel hebben beschreven, het ZvH gen 'uit' zetten bij mensen is lastig.

Ook moeten we ons realiseren dat we niet weten wat het totaal effect is van de veranderde muizen. We weten niet of de BAC muizen met 'normale' hypothalamus langer blijven leven of slimmer zijn - mogelijk zijn ze alleen maar dunner, maar niet beter af in andere aspecten.

De conclusie

Alles bij elkaar is dit een belangrijk stukje werk wat suggereert dat de behandeling van de hypothalamus een veel groter voordeel heeft dan dat je zou verwachten van zo'n klein orgaan. Op dit moment werken wetenschappers aan manieren om de hypothalamus beter te laten werken bij mensen met de ZvH.

Het onderzoek herinnert ons eraan dat Huntington een ziekte is die het hele lichaam en hersenen aantast - als we alle effecten van de Huntington mutatie teniet willen doen, dan moeten heel ver reikende behandeling methoden worden ontwikkeld.

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

GLOSSARIUM

hypothalamus Een klein hersengebied dat betrokken is bij regulatie van lichaamshormonen en stofwisseling

metabolisme proces waarbij cellen voedingsstoffen tot zich nemen en omzetten in energie en nieuwe bouwstenen om cellen te vormen en te herstellen

insuline Een hormoon dat in het lichaam het gebruik van suiker, vetten en vele andere aspecten van het metabolisme regelt

BAC een afkorting voor 'bacterial artificial chromosome' (bacterieel kunstmatig chromosoom)

© 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/028>