

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

Speciale 'hersenvet' injectie heeft positief effect in ZvH muizen



Direct injecteren van het 'goede vet' ganglioside GM1 in hersenen van ZvH muizen leidt tot grote verbetering

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 21 maart 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Sidhartha Chafekar

Origineel gepubliceerd op 14 februari 2012

Het menselijk brein is verrijkt met veel verschillende soorten vetten. Sommigen van deze vetmoleculen zijn verlaagd in ZvH, en een nieuw onderzoek laat zien dat het vervangen van een specifiek soort vet, ganglioside GM1, leidt tot een grote verbetering in het gedrag van ZvH muizen.

Vetmoleculen en de hersenen

Vet is een woord met een brede betekenis en een slechte reputatie. Maar het woord beschrijft in feite alle vettige substanties in de cel en het lichaam. De biologie achter vetten is eigenlijk best ingewikkeld; er zijn een aantal verschillende soorten vetten die speciale functies hebben, vooral in de hersenen.

De hersenen zijn in hoge mate afhankelijk van het gebruik van vetten voor hun normale functioneren. Net als stroomdraden zijn de uitlopers van hersencellen bedekt met een isolerende laag die helpt bij het transport over grote afstand van elektrische signalen, zonder dat ze verloren gaan. De isolerende laag rond de uitlopers bestaat uit vetten; vetten zijn dus verre van slecht, ze zijn zelfs doorslaggevend voor het normaal functioneren van de hersenen.



Vet - niet alleen maar slecht nieuws. Ganglioside vetmoleculen zijn een vetsoort die goed is voor de hersenen

Gangliosiden in ZvH

De onderzoeksgroep van Simonetta Sipione aan de universiteit van Alberta liet in 2010 zien dat een interessant type vet, **ganglioside GM1**, in lagere hoeveelheden aanwezig is in de cellen en hersenen van ZvH patiënten.

'Gangliosiden' zijn speciale vetsoorten die niet alleen dienst doen als isolator van de stroomdraden in onze hersenen, maar ook als drager van belangrijke berichten. We weten dat gangliosiden erg belangrijk zijn, want genetische mutaties die de normale werking van gangliosiden in het lichaam beïnvloeden leiden tot vreselijke kinderziekten.

Problemen in de hersenen zijn een veel voorkomend kenmerk van deze aandoeningen; een indicatie dat welke rol gangliosiden ook spelen, ze uiterst belangrijk zijn voor de hersenfunctie. Toen het Sipione en haar collega's opviel dat de hoeveelheid ganglioside GM1 verlaagd was bleef een vraag hangen: zou het vervangen van ganglioside GM1 kunnen helpen bij de ZvH?

GM1 vervanging

Om deze vraag te kunnen beantwoorden richtte Sipione's groep zich op een ZvH muis die een mutante kopie van het humane ZvH gen in zich draagt. Deze muizen ontwikkelen symptomen, vooral bewegingsproblemen, die gelijk zijn aan symptomen van ZvH patiënten. Net als ZvH patiënten hebben deze muizen ook verlaagde hoeveelheden ganglioside GM1.

De makkelijkst mogelijke manier om iets dat gemist wordt te vervangen, is door het gewoon te injecteren, en dat is precies wat deze groep wetenschappers heeft gedaan. Sipione's groep gebruikte kleine pompjes om GM1 direct in de hersenen van 4 weken oude muizen te brengen. Ze konden de GM1 niveaus in de hersenen meten en zo bepalen dat hun aanpak succesvol was, de GM1-hoeveelheid ging na injectie omhoog naar het normale niveau.

De muizen werden beter

Werkte deze vervangingstherapie nu? Ja - en verrassend goed als je naar het verbeterde gedrag van de muizen kijkt. De muizen werden geïnjecteerd met GM1 toen ze 5 maanden oud waren; dat is jong in een mensenleven, maar dit is op middelbare leeftijd in een muizenleven. In deze periode hebben de muizen al problemen met hun coördinatie, maar injectie met GM1 zorgt voor een volledig herstel van deze problemen. Het onderzoeksteam gebruikte verschillende soorten testen om te begrijpen hoe het gedrag van de muizen verbeterde en de muizen slaagden met glans voor al deze testen.

Dit zijn opwindende resultaten. Veel behandelingen in ZvH muismodellen vangen immers aan voordat enige symptomen zichtbaar zijn. Dit is veel moeilijker te doen bij mensen want ethische- en veiligheidsbezwaren maken het bijna onmogelijk om ZvH mutatie dragers te behandelen vanaf hun geboorte. Het behandelen van dieren nadat ze al symptomen van de ziekte vertonen, is veel relevanter om te begrijpen wat er zou gebeuren als we dit bij mensen zouden proberen; opvallend genoeg worden studies in dieren meestal niet op deze manier uitgevoerd.

Hoe werkt dit?

Omdat we nog niet volledig begrijpen welke taken gangliosiden in de hersenen uitvoeren, is het moeilijk te zeggen waarom GM1 injecties zo heilzaam waren. Maar Sipione en haar team wilden graag weten welke van de veranderingen die ze wel begrepen, de heilzame effecten konden verklaren.

Aan het gemuteerde huntingtine eiwit van ZvH patiënten worden na productie in de cellen nog veranderingen aangebracht. Een van de manieren waarop dit gebeurt is door het aankoppelen van kleine chemische 'etiketten' waardoor het transport van huntingtine binnen de cel kan veranderen en die ook andere niet zo goed begrepen effecten kunnen veroorzaken.

Om de GM1 resultaten beter te begrijpen riep Sipione de hulp in van Ray Truant, een expert op het gebied van dit soort modificaties en werkzaam aan de McMaster Universiteit. De twee groepen onderzochten twee specifieke veranderingen binnen het huntingtine eiwit, genaamd S13 en S16. We weten dat het koppelen van zogenaamde 'fosfaat' groepen op deze twee plekken het mutante huntingtine eiwit veel minder toxisch maakt.

Sipiones groep stelde vast dat - in overeenstemming met het idee dat 'fosforylatie' op deze twee plekken goed nieuws betekent - er meer fosforylatie werd gevonden in met GM1 behandelde muizen. Dit resultaat geeft onderzoekers een idee in welke hoek ze moeten zoeken om te begrijpen waarom GM1 de cellen beschermt.

Wat kan dit betekenen bij mensen

Dit zijn opwindende resultaten van Sipione en haar team, maar kan dit leiden tot studies in mensen? Over het algemeen is het moeilijk te voorspellen hoe goed de vertaalslag gemaakt kan worden van dieren naar mensen, maar in dit geval zijn er een aantal gunstige signalen.

Ten eerste werd GM1 eerder op een veilige manier gebruikt in klinische studies in mensen. Vaak is veiligheid een lastige horde voor geneesmiddelen. Daarbovenop zijn in een kleine studie 5 Alzheimer-patiënten een jaar lang geïnjecteerd in hun hersenen met GM1 zonder grote nadelige effecten. Dit soort injecties in de hersenen zijn lastig en het is dan ook goed nieuws dat GM1-injecties goed getolereerd worden.

We zitten nog vroeg in het proces voordat GM1 als behandeling in de ZvH gebruikt kan worden; veel stappen moeten nog gezet worden voordat het getest kan worden in patiënten. Maar de bereikte verbeteringen in deze muizen zijn opmerkelijk en we kijken dan ook uit naar vervolgstudies over de eventuele rol van GM1 als behandeling voor de ZvH.



Muizen behandeld met GM1 laten een veel beter coordinatie zien wanneer ze getest worden in een zogenaamde 'rotarod'

Dr Ray Truant die in het artikel vermeld wordt is de externe wetenschappelijke adviseur van HDBuzz. Dr. Truant heeft niet bijgedragen aan het schrijven of veranderen van dit artikel. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

Ganglioside een soort vet dat een belangrijke rol speelt in de hersenen maar waarvan minder aanwezig is in de hersenen van ZvH patiënten.

© HDBuzz 2011-2017. 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 6 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/072>