

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

Stamcelneuronen maken de juiste verbindingen



Neuronen vervangen door stamcellen bij muizen werkt veel beter dan verwacht; vervangingstherapie zou kunnen werken

Geschreven door Carly Desmond op 18 september 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Lucre Nauta-Jansen

Origineel gepubliceerd op 13 april 2012

Nieuw onderzoek suggereert dat neuronen gemaakt van stamcellen, volwassen neuronen beter kunnen vervangen dan we dachten - tenminste in muizen waarvan de hersenen zijn beschadigd door een giftige stof. Hoe waarschijnlijk is het dat dit ZvH patiënten zal helpen - is celvervanging mogelijk bij een meer chronische aandoening?

De Ziekte van Huntington en het verlies van hersencellen

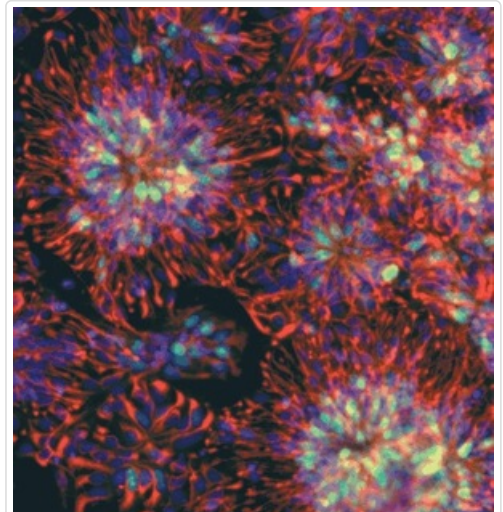
De Ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door **neurodegeneratie**, ofwel het verlies van hersencellen die we neuronen noemen. Bij het begin van de ZvH vindt dit celverlies vooral plaats bij neuronen in een deel van de hersenen dat we het **striatum** noemen. Zelfs binnen het striatum is één bepaald soort neuron, het 'medium stekelige neuron', het meest gevoelig voor degeneratie. Deze neuronen beslaan 96% van het striatum; ze verliezen is dus slecht nieuws voor dit gedeelte van de hersenen.

De symptomen van de Ziekte van Huntington zijn het gevolg van dit specifieke patroon van celverlies. Het striatum helpt onze lichaamsbewegingen en emoties te controleren, maar ook cognitieve taken zoals leren, multitasken en probleemoplossend vermogen. Dit zijn allemaal gebieden waarvan patiënten aangeven dat de ZvH er een negatief effect op heeft.

Het probleem met neurodegeneratieve ziekten zoals de ZvH is dat wanneer kwetsbare neuronen, zoals de medium stekelige neuron, eenmaal verloren zijn, ze niet weer teruggroeien. Voor zover we nu begrijpen zijn ze als ze eenmaal verloren zijn, ook voor altijd verloren.

Het brein kan omgaan met verlies

Het TRACK-HD project, geleid door Professor Sarah Tabrizi, gebruikt MRI scans om verlies van hersenweefsel in het begin van de ziekte zichtbaar te maken. De toename in celverlies is zelfs al te zien voordat de patiënten aangeven symptomen te hebben.



Menselijke embryonale stamcellen groeien in een kweeschaaltje
Foto of beeldvorming: PNAS

Aan één kant is dat slecht nieuws - de hersenen van gendragers krimpen al voordat ze de symptomen ervaren die we de ZvH noemen. Aan de andere kant is het ook hoopvol - ondanks het feit dat de meeste neuronen niet teruggroeien is het brein opmerkelijk flexibel in het compenseren en het behouden van zijn normale functie.

Omdat degeneratie van de medium stekelige neuronen in het striatum de symptomen van de ZvH veroorzaakt, zou een mogelijke behandeling kunnen zijn om de verloren neuronen te vervangen.

Celvervanging bij hersenziekten

Dit klinkt misschien als science fiction, maar het zou wel eens makkelijker kunnen zijn dan gedacht. Bij de behandeling van de Ziekte van Parkinson is het al eens geprobeerd, met redelijk succes.

De Ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door degeneratie van een heel klein maar belangrijk groepje neuronen dat een stofje in de hersenen, 'dopamine', maakt. Het verlies van deze cellen veroorzaakt trillen, stijfheid en een slechte coördinatie.

In klinische studies werden cellen uit foetaal weefsel getransplanteerd in de hersenen van patiënten met de Ziekte van Parkinson, wat -in sommige gevallen- duidelijke verbeteringen van hun bewegingen en algemene gezondheid opleverde.

Maar vergeleken met de ZvH is het behandelen van de Ziekte van Parkinson met celvervanging relatief makkelijk. Omdat het verlies van dopamine de oorzaak is van de symptomen van de Ziekte van Parkinson, is het enige dat nodig is het vervangen van de dopamine bron. Om gunstige effecten te krijgen, hoeven de getransplanteerde cellen alleen maar te kunnen groeien en dopamine afgeven.

Helaas is dat niet zo bij de ZvH. Medium stekelige neuronen in het striatum hebben vele verbindingen met andere neuronen in het brein. De medium stekelige neuronen zijn nodig om zowel informatie te ontvangen van andere gebieden, als om informatie door te geven.

Het is niet verbazend dat dit proces behoorlijk ingewikkeld kan worden, want de aanleg van verbindingen tussen neuronen begint al tijdens de ontwikkeling in de baarmoeder en gaat het hele leven door. Deze verbindingen vormen en hervormen zich onder invloed van genen en omgeving.

We zouden dus niet verwachten dat het vervangen van medium stekelige neuronen de verwoestende effecten van de ZvH kan repareren, omdat het onwaarschijnlijk is dat de vervangende cellen de specifieke verbindingen met andere cellen in het brein opnieuw kunnen vormen.

“

... maar vergeleken met de ZvH is het behandelen van de Ziekte van Parkinson relatief eenvoudig

”

Het idee testen in een muizenbrein

Een team van de Universiteit van Wisconsin, geleid door Su-Chun Zang, was geïnteresseerd in het testen van dit idee om cellen te vervangen en injecteerde onlangs vervangende cellen in muizen waarvan het striatum was beschadigd. Zij vonden dat de getransplanteerde cellen nieuwe verbindingen kunnen vormen in hersenen van volwassen muizen, en belangrijker nog: dat door deze nieuwe verbindingen de abnormale bewegingen in het muismodel verbeterden.

De cellen die getransplanteerd werden in de muizenhersenen werden gemaakt uit menselijke embryonale stamcellen. Menselijke embryonale stamcellen worden verkregen uit heel jonge embryo's die overbleven na in vitro fertilisatie (IVF) behandelingen. Deze cellen kunnen zich ontwikkelen tot elk celtype in het menselijk lichaam, waaronder neuronen en andere hersencellen.

Het voordeel van het gebruik van embryonale stamcellen, in tegenstelling tot neuronen uit foetaal weefsel, is dat stamcellen zich voortdurend kunnen blijven delen, waardoor je een constante bron voor weefsel krijgt.

Sonic Hedgehog: het geheim van de stekelige neuronen?

Wat de ene cel onderscheidt van een andere cel, is de verzameling eiwitten die ze produceren; deze eiwitten bepalen welke vorm en functie de cellen aannemen.

Bijvoorbeeld: een neuron dat impulsen doorgeeft die het mogelijk maken dat we denken en bewegen heeft een heel andere rol in het lichaam dan de cellen die onze darmen bekleeden en voedingsstoffen opnemen. Om een neuron van een stamcel te maken zorgt de werking van eiwitten, die we **transcriptiefactoren** noemen ervoor dat de cel zich langzaam specialiseert. Transcriptiefactoren werken door sommige genen aan te zetten en andere uit te zetten.

Het team van Zhang behandelde de menselijke embryonale stamcellen met een transcriptiefactor die we 'Sonic Hedgehog' noemen, of een stofje dat daarop lijkt, en stimuleerden zo de cellen om in neuronen te veranderen. Deze zelfgemaakte neuronen leken op volwassen medium stekelige neuronen - de specifieke cellen die in het begin van de ZvH verloren gaan.

Neuronen vervangen in muizenhersenen

Vroeger, toen we de genetisch oorzaak van de ZvH nog niet kenden, bootsten onderzoekers de ziekte in muizen na door ze te behandelen met het hersengif Quinolinezuur.

Behandeling met Quinolinezuur veroorzaakt niet de ZvH, maar het zorgt ervoor dat de medium stekelige neuronen in het striatum afsterven, wat ook gebeurt bij de ZvH.

Tegenwoordig zijn de muismodellen veel beter - ze hebben CAG herhalingen in het huntingtine gen, of een extra kopie van het huntingtine gen. Deze genetische muismodellen hebben dezelfde lichamelijke en gedragsmatige symptomen als bij de echte ziekte.

In hun recente werk heeft de groep van Zhang Quinolinezuur gebruikt om het celverlies bij de ZvH na te bootsen, waarna ze de verloren cellen vervingen door zelfgemaakte medium stekelige neuronen uit menselijke embryonale stamcellen.

Tot hun vreugde ontdekten ze dat de nieuw gevormde neuronen niet alleen groeiden in de muizenhersenen, maar dat ze ook nieuwe verbindingen met het omgevende weefsel konden maken. Toen ze de bewegingsfuncties van de muizen testten, bleek dat de symptomen enigszins verbeterden.

Hoop en beperkingen

Dit werk geeft hoop, omdat het suggereert dat getransplanteerde neuronen meer mogelijkheden hebben om functionele verbindingen te maken dan voorspeld. Dat betekent dat celtherapie voor de ZvH in de toekomst een realistische mogelijkheid is.

Maar, we moeten ons wel realiseren dat in deze studie een met Quinolinezuur behandeld muismodel gebruikt werd, waarbij de andere, onbehandelde, neuronen gezond waren. Dat is niet het geval in een echt door ZvH aangetast brein. Het maken van nieuwe verbindingen zou daarom wel eens moeilijker kunnen zijn in ZvH patiënten.

Bovendien werden de muizen in deze studie bestraald om het immuunsysteem uit te schakelen, zodat ze de getransplanteerde cellen niet konden afstoten. Alhoewel het brein normaal gesproken beschermd is tegen ons immuunsysteem, is er nog steeds een risico dat de getransplanteerde cellen na de operatie zullen worden afgestoten. Dus als dit geprobeerd zou worden in menselijke patiënten, zouden ze waarschijnlijk medicijnen moeten gebruiken om hun immuunsysteem te onderdrukken, waardoor ze meer risico lopen op ernstige infecties.

Met celtherapie, vooral wanneer de cellen uit embryonale stamcellen zijn gemaakt, bestaat er bovendien risico op ongecontroleerde celgroei - wat kanker tot gevolg kan hebben. Het is serieus de vraag of we de getransplanteerde cellen kunnen laten stoppen met groeien als ze eenmaal de dode cellen hebben vervangen.

Het is duidelijk dat behandeling met celvervanging nog verder verfijnd moet worden, voordat er klinische studies mee gedaan kunnen worden. Maar dit nieuwe werk suggereert dat nieuwe neuronen mogelijk flexibeler zijn dan we hadden gedacht.

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

Geschiedenis van het artikel

18 september 2012

Eerst gepubliceerd



Overall stekels... De transcriptiefactor 'Sonic Hedgehog' zorgde ervoor dat stamcellen zich tot medium stekelige neuronen ontwikkelden

Verklarende woordenlijst

In vitro fertilisatie Een medische procedure waarbij eitjes en sperma worden gecombineerd in het laboratorium, en waarbij vervolgens de embryo's worden ingeplant in de baarmoeder van de moeder.

ziekte van Parkinson een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

transcriptiefactor Een eiwit dat genen controleert. In reactie op signalen van binnen en buiten cellen hechten transcriptiefactoren zich aan het DNA waardoor specifieke genen meer of minder geactiveerd worden, en waardoor deze meer of minder van het overeenkomende eiwit produceren

Quinolinezuur Quinolinezuur, een stof die van nature in het brein wordt geproduceerd en neuronnen kan beschadigen door ze te overstimuleren

stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

dopamine Een signaalstof (neurotransmitter) betrokken bij bewegingscontrole, stemming en motivatie

neuron Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

embryo vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, wanneer het slechts uit een paar cellen bestaat.