

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

Boeiende ontwikkelingen met ‘Geïnduceerde’ stamcellen



Stamcellen ZvH patiënten: belangrijke hulpmiddelen onderzoekers - nu corrigeren van de ZvH mutatie in het laboratorium

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 29 oktober 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 6 juli 2012

Stamcellen zijn een bron van grote opwindning voor patiënten die lijden aan een ziekte die veroorzaakt wordt door het afsterven van cellen in het lichaam – zoals de ZvH. Maar het venijn zit hem in de details en het gebruik van deze krachtige cellen om ZvH patiënten te helpen is een complex probleem. Nu hebben twee nieuwe studies vooruitgang geboekt met stamcellen als hulpmiddel voor onderzoekers, en is aangetoond dat het mogelijk is – in cellen in een schaalpje – mutaties te corrigeren die de ZvH veroorzaken.

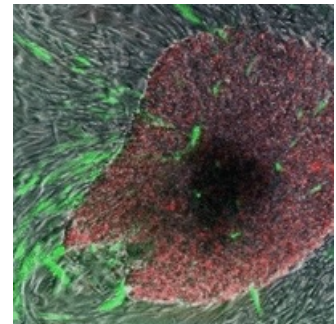
Stamcel opriscursus

Alle mensen beginnen als enkele bevruchtte eicel, welke herhaaldelijk deelt om zo ongeveer 50 biljoen cellen te vormen in een volwassen persoon. Elke cel heeft zijn afzonderlijke eigenschappen - spiercellen functioneren zeer verschillend dan huidcellen, etc. Deze speciale eigenschappen van elke type cel bepalen welke functies desbetreffende cel uit kan voeren.

Vele jaren hebben onderzoekers geloofd dat een zeer speciaal celtype - genaamd **stamcel** - zich kon delen en ontwikkelen tot verschillende types cellen in ons lichaam. De meest opvallende bron van deze cellen waren embryo's uit een vroeg stadium, waar ze normaal gesproken gevonden worden. Hoewel deze 'embryonale stamcellen' extreem krachtig waren - waardoor onderzoekers nieuwe cellen zoals hersencellen in het laboratorium konden laten groeien - lag het gebruik hiervan ethisch en juridisch erg lastig omdat hiervoor embryo's vernietigd moesten worden.

In 2006 veranderde alles wat we tot dan toe wisten over

stamcellen, nadat Shinya Yamanaka ontdekte dat het mogelijk is om **elke** volwassen cel te herprogrammeren in een stamcel. Plotesling was het niet meer nodig om embryo's te vernietigen om stamcellen te maken -men kan eenvoudigweg een huidbiopt nemen en huidcellen herprogrammeren zodat deze zich tot stamcellen ontwikkelen. Onderzoekers zijn redelijk goed geworden in het vanuit stamcellen laten groeien van neuronen, spiercellen en andere belangrijke celtypes die aangedaan zijn bij verschillende ziektes.



‘Geïnduceerde pluripotente stamcellen’ in het groen en rood groeien uit de omliggende huidcellen

Foto of beeldvorming: PNAS

Deze geherprogrammeerde cellen worden **geïnduceerde pluripotente stamcellen**, of **iPS-cellen** genoemd.

In het verleden hebben we reeds bericht over de interessante mogelijkheden en moeilijkheden waar men tegenaan loopt bij stamcel onderzoek voor de ZvH.

Stamcellen van patiënten met de ZvH

In een recent gepubliceerd artikel in het tijdschrift met de wat vreemde titel 'Cell Stem Cell', heeft een samenwerkingsverband van verschillende onderzoekers een aantal van deze geïnduceerde pluripotente stamcellen* van patiënten met de ZvH gemaakt en bestudeerd. De onderzoekers waren benieuwd of stamcellen van ZvH patiënten zich anders gedragen dan die van mensen welke de mutatie niet dragen.

De groep onderzoekers hebben gekeken hoe de cellen zich gedroegen in het laboratorium. Tientallen jaren werk suggereert dat cellen van ZvH patiënten abnormaal zijn, maar niemand heeft ooit stamcellen in zoveel detail kunnen bestuderen, omdat het zo lastig is deze te verkrijgen.

Het blijkt dat de nieuwe stamcellijnen gemaakt uit patiënten met de ZvH zich **wel** anders gedragen dan stamcellen gemaakt van mensen zonder de ZvH. De belangrijkste verschillen waren hoe de cellen genen aan- en uitschakelden en hoe ze energie aanmaakten.

Deze symptomen in de cellen komen grotendeels overeen met de bevindingen van onderzoekers bij andere celtypes met de ZvH-veroorzakende mutatie, wat suggereert dat deze nieuwe stamcellen een uitermaat handig hulpmiddel zijn om te begrijpen hoe de mutaties de functie van de cellen veranderd, wat uiteindelijk leidt tot hun versnelde afsterven bij de ZvH.

Wat is het belang hiervan? Wat mogen patiënten met de ZvH verwachten van deze nieuwe cellijnen? De belangrijkste bijdrage van ZvH patiënten stamcellen is de mogelijkheid voor onderzoekers om deze als **model** te gebruiken om de ziekte te bestuderen.

Stel je voor dat je een farmaceutisch bedrijf bent en gelooft dat jullie nieuwe medicijn cellen helpt bij het tegengaan van de ZvH mutatie en hierdoor langer gezond blijven. Nu kan je, dankzij deze nieuwe stamcellen, testen of jouw medicijn werkt in hersencellen gemaakt van echte ZvH patiënten, in plaats van cellen van een muis of worm. Hopelijk levert dit veel betrouwbaardere resultaten op - en kan het ons helpen alleen zeer effectieve medicijnen in mensen te testen.

Celtransplantatie?

Een droom voor veel onderzoekers ,en mensen die leven met de ZvH - is dat we op een dag afgestorven cellen kunnen vervangen door nieuwe - wat het mogelijk maakt de symptomen van degeneratieve ziektes te vertragen, of zelfs te verbeteren.

Het opgroeien van nieuwe cellen om door ziekte afgestorven cellen te vervangen wordt **celtransplantatie** genoemd, en dit is één van de redenen waarom er zoveel te doen is over stamcellen. Sommige onderzoekers geloven dat het transplanteren van stamcellen in

beschadigde gebieden van de hersenen van ZvH patiënten de cellen die afsterven tijdens het ziekteproces kan vervangen.

Grote wetenschappelijke uitdagingen moeten overwonnen worden voordat celtransplantatie toegepast zou kunnen worden. Als eerste, welke cellen zullen we in het menselijk brein stoppen? Natuurlijk willen we de afgestorven cellen vervangen met meer hersencellen, en niet met huid- of spiercellen. Dus hoe krijgen we meer hersencellen en hoe weten we zeker dat deze genetisch overeenkomen met de patiënten?

Hier komen de nieuwe 'geïnduceerde' stamcellen om de hoek kijken: in theorie zouden we een huidbiopt van een ZvH patiënt kunnen nemen, deze cellen herprogrammeren zodat ze stamcellen of neuronen worden, en vervolgens deze stamcellen injecteren in de eigen hersenen van de patiënt. Als dit werkt zou dit een fantastische manier zijn, omdat de cellen op deze manier genetisch identiek zijn aan de patiënt.

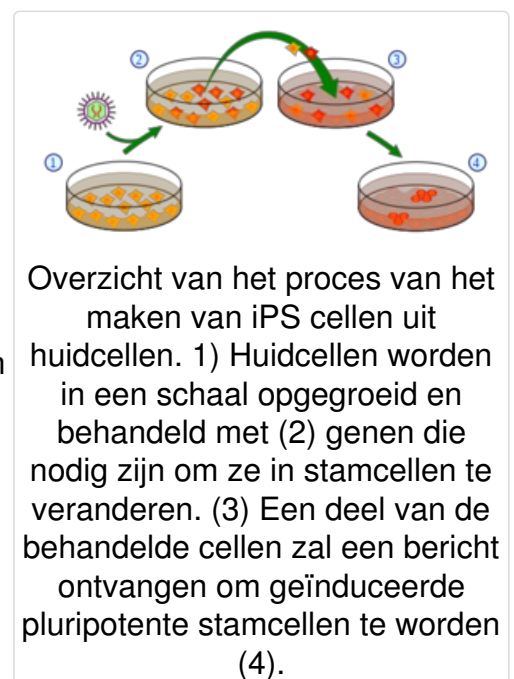
Recente experimenten in ratten wijzen erop dat op deze manier geïnjecteerde stamcellen nieuwe hersencellen kunnen vormen die geïntegreerd raken in de hersenen en ratten helpen te herstellen van hersenschade.

Het corrigeren van de ZvH mutatie

Scherpe lezers hebben misschien opgemerkt dat er er een probleem is - de mutatie die de ZvH veroorzaakt bevindt zich in elke cel in ons lichaam, inclusief huidcellen en iedere stamcel die we hiervan kunnen maken. Dus, zelfs als we de technische uitdagingen kunnen overwinnen en de stamcellen in de hersenen kunnen afleveren, zitten we nog met nieuwe neuronen die dezelfde ZvH mutatie dragen als waar we mee begonnen!

De beste oplossing voor dit probleem zou zijn als we deze stamcellen van ZvH patiënten kunnen 'repareren' door het verwijderen van de mutatie die de ZvH veroorzaakt, terwijl de cellen in een schaal groeien. Er zijn enkele nieuwe technieken om juist dit te doen - we hebben in het verleden een technologie, genaamd **zink vinger nucleases** besproken. Maar deze technologieën zijn nieuw, en waarschijnlijk jaren verwijderd van toepassing in patiënten met de ZvH.

Een groep onderzoekers geleid door Lisa Ellerby van het Buck Institute for Research on Aging overweegt een andere benadering om tot een oplossing voor dit probleem te komen. Nauwkeurige veranderingen aanbrengen in genen van stamcellen die in een schaal groeien, is vele malen eenvoudiger dan het DNA van levende mensen te veranderen. Dit proces wordt al routinematig gebruikt om genetisch gemodificeerde muizen te maken voor biologische en medische onderzoeken over de gehele wereld.



Ellerby's groep heeft een simpel experiment uitgevoerd - ze gaven stamcellen van een patiënt met de ZvH een klein beetje extra DNA wat hen aanspoorde een normaal, in plaats van mutant, ZvH gen aan te maken.

De opbrengst van deze methode was erg laag: van de 5 miljoen behandelde cellen, gebruikten slechts 2 cellen het extra DNA om de benodigde correctie te maken. Maar door een lichtgevend signaal aan de cellen te hangen die daadwerkelijk de correctie maakten, konden ze deze isoleren en groeien.

Deze eenvoudige genetische truc zorgde ervoor dat Ellerby en haar groep een groot aantal vergelijkingen konden maken. Ze konden bijvoorbeeld vragen stellen zoals: wat is het verschil tussen een cel met de ZvH mutatie en exact dezelfde cel waarin deze mutatie gecorrigeerd is? Haar groep keek, net als het stamcel consortium, naar de tientallen jaren onderzoek over de ZvH in cellen en onderzocht wat gebeurde als de ZvH cellen 'gerepareerd' werden. Deze analyse toonde aan dat sommige van de abnormale eigenschappen van ZvH cellen verbeterd kunnen worden door de ZvH mutatie te repareren.

Probleem opgelost?

Dit verschaft belangrijke informatie aan wetenschappers die onderzoek doen naar de ZvH. Maar het is misschien wel net zo belangrijk voor het oplossen van het behandelingsprobleem: hoe krijgen we de nieuwe cellen zo ver dat ze de afgestorven cellen bij de ZvH kunnen vervangen?

Om op dit probleem terug te komen, we weten nu dat het in theorie mogelijk is om huidcellen van ZvH patiënten te herprogrammeren tot stamcellen. Deze stamcellen kunnen vervolgens genetisch 'gecorrigeerd' worden, door de mutatie die de ZvH veroorzaakt, uit hun genoom te verwijderen. Het inbrengen van deze genetisch gemodificeerde cellen zou, theoretisch, nieuwe neuronen kunnen laten groeien in de hersenen van de patiënten, zonder de ZvH mutatie.

Hier bij HDBuzz zijn we zeer blij met de snelheid van de ontwikkelingen met stamcellen, en de mogelijkheden voor een behandeling voor de ZvH. Maar we bedenken ons ook dat het ontwikkelen van deze opmerkelijke stappen naar behandelingen voor de ZvH nog een erg lang en moeilijk proces zal zijn -moeilijker dan de ontwikkeling van een traditioneel medicijn welteverstaan.

Het aanleveren van genetisch gemodificeerde cellen in de hersenen van levende patiënten is erg riskant, en zal zeer voorzichtig moeten worden benaderd. Er zullen zeker vele jaren steeds innovatievere methodes in het laboratorium uitgevoerd dienen te worden voordat deze behandeling op een grote schaal in mensen gebruikt kan worden.

Echter, in een veel korter tijdsbestek zullen deze belangrijke ontwikkelingen op het gebied van iPS cellen waarschijnlijk erg handig zijn om de ZvH beter te leren begrijpen en het ontwikkelen van medicijnen te stroomlijnen. Ondertussen vordert het gebruik van stamcellen als behandeling langzaam gelijktijdig met andere behandelingen die voor de ZvH in ontwikkeling zijn. Omdat er

van andere behandelingen met een korte ontwikkelingsduur klinische studies gaan starten, is het belangrijk om met het ontwikkelen van deze lang durende, maar veelbelovende technologieën, te beginnen.

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

Verklarende woordenlijst

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

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

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

© 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

Gegeneerd op 2 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/088>