

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

Over muizen en mensen: het gebruik van diermodellen om de ziekte van Huntington te bestuderen



Dier-modellen voor de ZvH: wat vertellen zij ons over de ziekte en hoe dragen zij bij aan nieuwe behandelwijzen?

Geschreven door Joseph Ochaba op 21 december 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 29 november 2012

Je lijkt meer op een muis dan je zou denken! Vandaag de dag kunnen wetenschappers de Ziekte van Huntington bestuderen met behulp van muis 'modellen', fruitvliegjes, schapen en andere dieren. Maar hoe kunnen deze modellen ons de ZvH leren begrijpen en hoe kunnen ze ons leren de ziekte te behandelen - en wat zijn de valkuilen om te kunnen vertrouwen op diermodellen?

Wat kunnen snorharen en staarten ons over de ziekte van Huntington vertellen?

Een groot deel van wat we weten over de Ziekte van Huntington (ZvH) komt voort uit wetenschappelijk onderzoek met dieren. Het creëren van diermodellen voor menselijke ziektes is echter een lastige taak voor wetenschappers. "Diermodellen" zijn dieren die genetisch veranderd zijn, waarna ze een gemuteerd gen hebben dat menselijke ziekte symptomen veroorzaakt. Deze modellen hebben geleid tot belangrijke wetenschappelijke bevindingen en zijn extreem nuttig bij het bestuderen van menselijke ziektes op een kleinere schaal.

Er zijn veel dingen die diermodellen ons kunnen leren welke onmogelijk of te tijdrovend zouden zijn als we ons zouden beperken tot onderzoek met mensen. Belangrijk te vermelden is dat al het medisch onderzoek met dieren onder streng toezicht staat, om zo zeker te zijn van goede welzijnstandaarden en minimaal lijden.

Hoeveel verschillende diersoorten ons helpen de ZvH te bestuderen zou je verbazen. Veel dieren zijn verrassend gelijk aan mensen, waarmee bedoeld wordt dat zij dezelfde organen hebben die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren. Bijna 90% van de medicijnen die bij dieren ter behandeling gebruikt worden zijn dan ook ofwel hetzelfde of zijn vergelijkbaar aan de medicijnen welke voor de mens ontwikkeld zijn. Een ander voordeel van diermodellen is dat



Verschillende diersoorten- waaronder- muizen, schapen, varkens en apen zijn genetisch gemanipuleerd zodat ze lijken op patiënten met de ZvH. Grotere hersenen zijn meer nauwkeurig als model, maar zorgen weer voor praktische, financiële en ethische bezwaren.

er grote aantallen tegelijkertijd bestudeerd kunnen worden. Wetenschappers kunnen namelijk geen experimenten uitvoeren op slechts één enkel dier of mens. Daarnaast is het veiliger om behandelingen bij een groot aantal dieren te testen, voordat de mens bij het onderzoek betrokken wordt.

Hoe krijgen dieren de ziekte van Huntington?

Ondanks hun overeenkomsten met mensen, ontwikkelen dieren de ZvH niet op natuurlijke wijze. Vooruitgang in genetische technologie heeft echter de ontwikkeling van ‘transgene’ diermodellen mogelijk gemaakt. Bij deze dieren wordt een gemuteerd ziekte gen in hun DNA geplaatst, met als gevolg dat zij een ziekte ontwikkelen met kenmerken van de menselijke vorm van de ZvH.

Gemuteerde genen worden ingebracht door middel van **recombinante DNA technologie** - een techniek die lijkt op het maken van een legpuzzel, waarbij de verschillende stukjes van de puzzel het DNA zijn. Deze dieren worden geïnjecteerd met de complete puzzel, welke dan opgenomen worden in de biologische cellen om ze tot “fabrieken” voor de productie van ongewone eiwitten productie te maken. In het geval van de ZvH worden de dieren “machinekamers” ter productie van het gemuteerde huntingtine; het karakteristieke eiwit voor deze ziekte. Dit stelt wetenschappers in staat tot het modelleren van de ZvH op een manier waarop we het kunnen bestuderen.

Naast het produceren van genetisch gemanipuleerde dieren, kunnen wetenschappers ook sommige kenmerken bestuderen van de ZvH door bij de dieren kunstmatige “verwondingen” aan te brengen. Dit kan bijvoorbeeld door middel van het injecteren van giftige stoffen, of het opereren van bepaalde hersen-gebieden betrokken bij de ZvH (zoals het striatum). Hierdoor kunnen bijvoorbeeld bewegingsstoornissen worden opgewekt zoals we die zien bij patiënten met de ZvH. Dit helpt wetenschappers te begrijpen wat er in het begin stadium van de ziekte gebeurt wanneer bepaalde delen van de hersenen beginnen te krimpen, al is dit een minder nauwkeurige nabootsing van de ziekte in vergelijking met het gebruik van genetische manipulatie.

Vergeet de kleine knul niet

Niet alle modellen die wetenschappers gebruiken omvatten dieren met een vacht. Bij het bestuderen van de ZvH kunnen we op het kleinste niveau beginnen - denk microscopisch! Celmodellen van gistcellen en minder complexe dieren zoals fruitvliegjes, bieden snelle en krachtige informatie voor wetenschappers om de oorzaak van de ZvH te begrijpen. Ter illustratie, vliegen delen minimaal 50% van hun DNA met mensen en hebben tevens een volledig functioneel brein, opgezet voor zicht, reuk, leren en geheugen. Deze relatief simpele modellen zorgen ervoor dat zowel theorieën als medicatie in een eerdere fase van het onderzoek getest kunnen worden. Zij laten echter niet het hele verhaal zien. Daarvoor moeten we de ladder in ons dierenrijk blijven beklimmen.

De meerderheid van het onderzoek naar ziektes maakt gebruik van muizen. Redenen hiervoor zijn hun beschikbaarheid de lage gebruikskosten, en het feit dat ze relatief gemakkelijk genetisch te veranderen zijn. Wij delen veel genen met onze harige kleine vriendjes - ongeveer 99% van de menselijke genen hebben een gelijkwaardige muisvariant.

“

Er bestaat echt niet zoiets als een 'ziekte van Huntington muis' - hoewel je soms wel hoort dat deze dieren zo worden beschreven

”

Een van de eerste muismodellen ontwikkeld voor de ZvH werd het **R6/2** model genoemd. Dit model laat een klein deel van het ZvH-gen zien. De eerste symptomen beginnen een week na de geboorte, waarna de muis na 4 tot 5 maanden aan de ziekte bezwijkt. Vergelijk dit eens met een normale levensduur van een muis (2 jaar)! Hoewel dit onderzoek duidelijk versnelt, maakt dit de muis heel verschillend ten opzichte van ZvH-patiënten, waarbij de ziekte zich over het algemeen later in het leven openbaart.

Mede hierdoor werd een ander type muis ontwikkeld, met als doel om het menselijk ziektebeeld beter na te bootsen. Dit werden **knock-in** muizen genoemd. Hierbij kunnen wetenschappers specifieke delen van het ZvH-gen vervangen door menselijke kopieën. In het geval van de ZvH werd de oorzaak van de ziekte bij mensen de ongewoon lange 'CAG-herhaling' in het DNA verlenging, bij de muizen geïntroduceerd.

Deze knock-in muizen ontwikkelen mildere symptomen met een licht progressief beloop, maar gezien het feit dat ze genetisch dichterbij mensen met de ZvH staan, maakt dit de muizen tot een waardevol instrument om te onderzoeken welke schade de mutatie precies aanricht in het begin van de ziekte.

Andere modellen gebaseerd op knaagdieren zijn de **YAC**- en **BAC**muizen. Zij hebben extra stukken DNA dat hun cellen instrueert om het volledig menselijk huntingtine eiwit aan te maken. Tevens hebben we nu ook ratmodellen met de ZvH. Elk model kan ons extra informatie geven, zolang zowel de eigenschappen van de diersoorten, als de gebruikte genetische manipulatie in het achterhoofd worden gehouden.

Je grenzen kennen

Ongeacht het feit dat dieren nuttig zijn om te testen hoe effectief een medicijn is; zijn er veel verschillen met de mens. Dit kan het onderzoek voor wetenschappers lastig maken. ondanks dat er bijvoorbeeld bij ZvH-muizen significante krimp van de hersenen is geconstateerd, worden hun hersenen duidelijk anders aangetast dan die van menselijke patiënten. Bij de hersenen van muizen is er nauwelijks sprake van het afsterven van hersencellen, en als dit wel het geval is, alleen in een laat stadium van de ziekte. Dit staat in contrast tot de ZvH bij mensen, waar veel hersencellen in belangrijke hersengebieden al afsterven als de symptomen beginnen.

Nog een probleem is dat deze kleinere modellen de ZvH-symptomen die we zien bij mensen niet volledig imiteren. Zo is er bijvoorbeeld bij mensen met de ZvH doorgaans sprake van 'chorea' (ongecontroleerde, dansachtige bewegingen), terwijl we dit bij de dierenmodellen niet zien. Wetenschappers moeten daarom slimme methodes bedenken om bewegingsproblemen te meten bij dieren. Zo kunnen ze bijvoorbeeld testen hoe goed dieren kunnen rennen op een draaibare cilinder - wat te vergelijken is met een houthakker die op een rondtollende boomstam moet kunnen blijven staan. De muizen met het ZvH-gen vallen sneller van de cilinder af, wat aangeeft dat ze ondanks dat ze niet altijd chorea laten zien- wel degelijk bewegingsproblemen hebben. Wetenschappers kunnen dit soort testen en 'puzzels' ook gebruiken om te kijken naar het gedrag en het denkvermogen van de dieren.

Deze verschillen demonstreren een belangrijk feit wat vaak vergeten wordt: ongeacht dat het wel vaak zo beschreven wordt, er bestaat niet zoiets als een 'ZvH-muis'. Sommige modellen zijn weliswaar meer accuraat dan anderen, maar geen van allen is perfect. In realiteit is het enige 'perfecte' model een mens met het ZvH-gen.

Vanwege deze tekortkomingen in diermodellen is het niet verrassend dat veel medicijnen die bij muizen werken **niet** werken wanneer zij op mensen getest worden. Het is relatief gemakkelijk om verscheidene chemische stoffen in de hersenen van kleine dieren (zoals muizen) te injecteren. Dit is vaak een reden waarom ZvH-families veelal over veelbelovende behandelingen horen, die echter nooit blijken te werken bij mensen. Want ondanks het feit dat sommige aanslaan bij laboratorium-muizen, het blijft een probleem om de medicijnen in de grotere hersenen van mensen te krijgen.

Gezien deze problemen met muismodellen, wat kunnen wetenschappers doen? Om beter te kunnen voorspellen welke medicijnen ook werken bij mensen zouden ze zich bijvoorbeeld kunnen richten op grotere modellen, zoals schapen, varkens en apen. Deze dieren kunnen wellicht de ZvH bij mensen nauwkeuriger nabootsen.

Waarom schapen?

Schapen hebben grote hersenen en zijn verrassend pienter! Wetenschappers in Australië, Nieuw Zeeland en het Verenigd Koninkrijk hebben een genetisch gemanipuleerd schaapmodel ontwikkeld, in de hoop te kunnen onderzoeken hoe de ZvH mensen aantast, en hoe we grotere hersenen zouden kunnen behandelen. De hersenstructuur en het gedrag van schapen is opmerkelijk vergelijkbaar met dat van mensen. Ze zijn bijvoorbeeld expressief, herkennen gezichten en hebben een langdurig geheugen. Dit stelde wetenschappers in staat om cognitieve testen te ontwikkelen die lijken op de testen die



De meeste Huntington modeldieren ontwikkelen geen onwillekeurige bewegingen die wel worden waargenomen bij menselijke patiënten. Tests zoals met deze tredmolen, het zogenaamde "rotarod", zijn een manier van het meten van bewegingsproblemen bij knaagdieren.

we bij mensen afnemen om het beloop van de ziekte te meten. Het nadeel is dat onderzoek bij schapen veel langzamer gaat dan dat bij muizen: de eerste ZvH-schaapmodellen werden geboren in 2007 en 2012, en de schapen vertonen tot nu toe nog geen duidelijke tekenen van de ZvH!

Wie heeft deze dierentuin meegenomen?

Sommige van de eerdergenoemde problematiek kan verholpen worden door gebruik te maken van primaten, zoals een ZvH-Resusaapmodel. Zij staan namelijk genetisch en fysiek erg dicht bij de mens. Apen hebben hersenen die erg op die van mensen lijken, waardoor ze een uitermate nuttig model zijn. Ze komen echter met een duur prijskaartje, en brengen tevens ethische problematiek met zich mee. Wel lijken ze enkele karakteristieke eigenschappen van de menselijke vorm van de ZvH te imiteren, zoals het krimpen van de hersenen en problemen met de motoriek.

Van de kooi naar het bed

We hopen dat dit overzicht helpt uit te leggen hoe en waarom diermodellen ons kunnen helpen om de ZvH te begrijpen, en hoe ze kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van behandelingen. Bovendien zijn wetenschappers ervan overtuigd dat deze modellen een cruciale stap zijn tegen de ZvH bij mensen. Geen model is perfect, maar door alle informatie te verzamelen van de verschillende diermodellen kunnen we er achter komen welke ontdekkingen en medicijnen het meest geschikt zijn om te testen bij het meest belangrijke “model-dier” van allen: menselijke wezens.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

knock-in een organisme waarvan een van de genen veranderd is, bijvoorbeeld door het toevoegen van een lange CAG herhaling in het huntington-gen

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

R6/2 Een muismodel voor de ZvH. R6/2 muizen zijn genetisch veranderd met een abnormaal gen zodat zij een schadelijk fragment van het huntingtine eiwit produceren

YAC een afkorting voor 'yeast artificial chromosome' (kunstmatig gist chromosoom)

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

© HDBuzz 2011-2018. 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 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/106>