

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

Kunnen droevige muizen bijdragen aan een behandeling voor de ZvH?



Wat kunnen we leren van muizenstudies over depressie symptomen in de ZvH - hoe weet men of een muis verdrietig is?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 30 juli 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 17 juli 2013

Veel patiënten met de ziekte van Huntington lijden aan depressie. Nieuw werk in muizen door Asa Petersen's groep uit Lund, Zweden, suggereert dat een deel van het brein wat de "hypothalamus" genoemd wordt, een rol zou kunnen spelen bij dit symptoom van de ZvH.

Depressie bij de ZvH

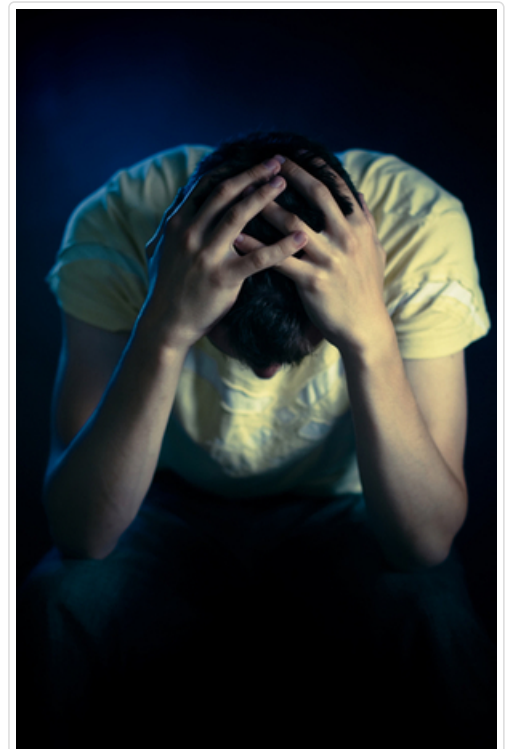
De ziekte van Huntington is een extreem nare aandoening, dus mag het geen verassing zijn om te horen dat depressie gebruikelijk is bij ZvH patiënten. Ondanks dat het moeilijk is zeker te zijn, lijkt het erop dat deze depressie niet alleen veroorzaakt wordt door de levensomstandigheden van een ZvH patiënt, maar mogelijk ook door een deel van de hersenproblemen die optreden bij de ziekte.

Depressie bij mensen die het ZvH-gen dragen komt in verhouding veel vaker voor, zelfs voordat de symptomen van de ZvH aanvangen. Hierdoor stellen wetenschappers dat depressie zeer vroege veranderingen in de hersenen van ZvH gendragers weerspiegelt, en men wil daarom ook erg graag begrijpen waar dit door veroorzaakt wordt.

Wetenschappers geloven zelfs dat muizen die genetisch gemodificeerd zijn zodat ze een gemuteerd huntingtine gen hebben depressief zijn!

Hoe vraag je aan een muis of hij verdrietig is?

Wetenschappers hebben het vaak over dier 'modellen' van de ziekte van Huntington. Dit kan verwarrend zijn – want hoe kan een muis of vlieg of worm nu een model voor een ziekte zijn die alleen bij mensen voorkomt?



Depressie is een veelvoorkomend symptoom

Om precies te zijn, dat kunnen ze ook niet. Geen dier, behalve de mens, kan op een natuurlijke manier de ZvH krijgen. Dus, als wetenschappers de ZvH in dieren willen onderzoeken, moeten zij rommelen met hun DNA.

De meest gebruikelijke manier om dit te doen is door in het laboratorium het gehele of een deel van een kopie van het menselijke ZvH gen te pakken, zodat deze vermeerderd of gewijzigd kunnen worden. In het laboratorium kan het DNA naar eigen keuze worden gewijzigd, om zo bepaalde sequenties te veranderen, of nieuwe toe te voegen.

Door gebruik te maken van deze trucjes, kunnen wetenschappers een normaal huntingtine gen pakken en deze laten lijken op een versie dat de ZvH veroorzaakt – met een herhalende reeks ‘C-A-G’s’ aan het begin.

Vervolgens, door meer laboratorium trucjes te gebruiken, kunnen wetenschappers de zelf gefabriceerde versie van het huntingtine gen inbrengen in muizencellen en nieuwe muizen laten opgroeien die dit gen in elke cel van hun lichaam hebben. Deze muis wordt dan een genetisch “model” van de ZvH genoemd, omdat al zijn cellen bloot staan aan het mutante huntingtine eiwit.

Het is belangrijk om te vermelden dat deze muizen niet echt de ziekte van Huntington hebben. Bijvoorbeeld, geen enkel muismodel laat tekenen van “chorea” zien, de dansachtige bewegingen die een bekend fenomeen zijn van de menselijke ziekte.

Maar deze muizen zijn zeer nuttig om de veranderingen in de hersenen die optreden bij de ZvH te bestuderen. Deze zaken zijn erg moeilijk te bestuderen in mensen, omdat die hun hersenen graag heel willen houden! Een groot aantal veranderingen zijn ontdekt in ZvH modelmuizen en zijn vervolgens ook teruggevonden in menselijke ZvH patiënten, wat suggereert dat muizen nuttig zijn als onderzoeksmiddel, zelfs al hebben ze zelf niet echt de ZvH.

Nu terug naar de hamvraag – hoe kunnen we depressie in muizen bestuderen? Wat we graag zouden willen begrijpen is of ZvH modelmuizen symptomen hebben die lijken op depressie bij mensen.

Natuurlijk kunnen we een muis niet vragen hoe hij zich voelt, maar we kunnen wel enkele simpele gedragstesten uitvoeren. Een klassieke test is het kijken naar hoe futloos de muizen zijn, omdat veel mensen met depressie energieloos zijn. Dit klinkt lastig, maar wetenschappers hebben een simpele test bedacht om lusteloosheid in muizen te achterhalen. In essentie, men gooit ze in een bak met water.

Muizen houden in het algemeen niet zo van water en ze zullen proberen eruit te komen. Muizen die ‘depressief’ zijn geven hun poging om te ontsnappen sneller op. (In het geval je bezorgd bent, de muizen verdrinken niet en de test duurt slecht 5 minuten!)

Nog een gedragskenmerk die wetenschappers opgemerkt hebben bij ZvH modelmuizen is dat ze in vergelijking met gewone muizen minder enthousiast zijn om zoet water te drinken. Zoals bij mensen, halen muizen ook voldoening uit het drinken van zoete drankjes. Het idee hierachter is

dat muizen die plezierige sensaties vermijden hetzelfde is als depressieve mensen die niet langer voldoening halen uit de dingen die ze eerst graag deden.

Deze en andere gedragskenmerken brachten wetenschappers op het idee dat ZvH muizen symptomen hebben die overeenkomen met depressie. Andere testen wijzen er ook op dat ze angstig zijn.

Welke hersengedeeltes zijn betrokken bij depressies?

Gebaseerd op deze gedragingen kunnen wetenschappers trachten te onderzoeken welk specifiek gedeelte van de hersenen de fout in gaat bij de ZvH, uiteindelijk resulterend in de symptomen van depressie. In zowel mensen als dieren zijn verschillende hersengebieden voorgesteld die bij zouden kunnen dragen aan depressie, en het begrijpen welke van deze gebieden niet goed functioneert kan leiden tot een betere behandeling hiervan.

Van twee specifieke hersengebieden, genaamd de *hippocampus* en de *hypothalamus* wordt gedacht dat ze een depressie stimuleren. Door te begrijpen welke van deze twee gebieden niet goed functioneert, helpt wetenschappers in hun denken om verbeterde therapieën voor de ZvH te ontwerpen.

Wat is er gedaan?

Wetenschappers geleid door ZvH onderzoeker Dr Asa Petersen uit Lund, Zweden, zijn erg geïnteresseerd in deze specifieke vraag. Zij onderzoeken dit met behulp van muizen met het mutante huntingtine gen, genaamd *BAC-HD* muizen.

Als eerste hebben ze de hippocampus onderzocht, hopende sommige van de problemen terug te zien die gelinkt zijn aan depressie in dat hersengebied. De (in het Engels) grappige naam van de hippocampus komt van het feit dat het de vorm van een zeepaardje heeft – het betekent ‘paard-zee-monster’ in het Grieks.

Petersen's groep heeft in *BAC-HD* muizen niet de veranderingen waargenomen die door andere onderzoekers beschreven zijn in de hippocampus van depressieve mensen, wat suggereert dat dit specifieke mankement waarschijnlijk niet plaatsvindt.

Dus bleef de hypothalamus over om te onderzoeken, wat het team deed door middel van een genetisch truckje. De maker van de *BAC-HD* muizen, William Yang van de UCLA, heeft het mutante huntingtine gen wat hij erin stopte slim gemodificeerd, zodat het uitgeschakeld kan worden in specifieke hersengebieden.

Petersen's groep heeft dit gedaan en alleen de hypothalamus werd aangepakt. Zij gebruikten een virus om de instructies af te leveren welke de hersencellen de opdracht gaven: “schakel het mutante huntingtine gen wat William erin gestopt heeft uit!”

“

Deze en andere gedragskenmerken brachten wetenschappers op het idee dat ZvH muizen symptomen hebben die overeenkomen met depressie

”

Natuurlijk lukt dit alleen bij muizen die in het laboratorium op deze manier gemodificeerd zijn – het normale huntingtine gen in mensen heeft niet de juiste sequentie om op deze manier weggestuurd te worden.

Maar BAC-HD muizen bij wie het mutante huntintine gen uitgeschakeld was in de hypothalamus, vertoonden minder symptomen van depressie bij één van de gedragstesten. Symptomen die wetenschappers associëren met angst waren echter onveranderd.

Wat betekent dit voor ons?

Dit is een nuttige studie voor neurowetenschappers omdat het oppert dat specifieke hersengebieden mogelijk bij kunnen dragen aan depressie in de ZvH. Vervolgstudies in muizen zouden meer duidelijkheid kunnen verschaffen over hoe een niet goed functionerende hypothalamus lijdt tot depressie.

Dit besef is essentieel – depressie is een zeer belangrijk symptoom van de ZvH, met erg veel misère als gevolg.

Maar de aanpak om “depressie” in muizen te verminderen is niet erg nuttig voor menselijke ZvH patiënten, omdat het gebruik maakt van genetische truckjes die alleen in BAC-HD muizen werken. Dus, deze studie stelt voor dat er een probleem is in de hersenen van ZvH patiënten, maar geeft niet aan hoe dit te repareren.

Dit onderzoek betekent echter wel dat ‘totale-brein’ aanpakken het beste zouden kunnen zijn om de ZvH mee te behandelen. Gerichte behandelingen die de hypothalamus missen kunnen misschien onvoldoende zijn om depressie veroorzaakt door de ZvH, te beïnvloeden. Dit is een nuttige les voor onderzoekers die werken aan behandelingen zoals het uitschakelen van het gen, welke wellicht in specifieke hersengebieden geïnjecteerd dienen te worden.

Goede wetenschap, ergerlijke persverklaring

Zoals het hoort bij een nieuwsbron zoals HDBuzz, zijn wij uitermate geïnteresseerd in persverklaringen. Echter, te vaak zien we dat goede wetenschap ‘gehypet’ wordt in persberichten geschreven door voorlichtingsambtenaren bij universiteiten, met citaten van wetenschappers die vaak uit hun context zijn gehaald. Nieuwsverhalen gebaseerd op deze persberichten leiden tot een toename van de hype, met mogelijk misleidde en teleurgestelde ZvH families als gevolg.

Het persbericht van de Lund Universiteit bij dit artikel was genaamd: “Doorbraak voor de ziekte van Huntington”, en bevatte een citaat van Dr Petersen: “Wij zijn de eersten die aangetoond hebben dat het mogelijk is depressiesymptomen van de ziekte van Huntington te voorkomen door het zieke eiwit in een groep zenuwcellen in de hypothalamus van de hersenen uit te schakelen”.

Het is belangrijk te bedenken dat we het hier hebben over eenvoudige muizen gedragstaken – niet de “depressiesymptomen van de ziekte van Huntington”, wat onduidelijk is voor mensen die alleen het persbericht lezen. Maar, ondanks dat genetisch gemodificeerde muizen ietwat beter

gemaakt werden door in hun hypothalamus het mutante huntingtine gen uit te schakelen, is deze aanpak niet geschikt voor mensen met de ZvH omdat zij niet de sequenties hebben die nodig zijn om met behulp van een virus hun huntingtine gen uit te schakelen zoals door Petersen en collega's is gedaan.

Deze verschillen mogen dan duidelijk zijn voor wetenschappers die lezen over dit onderzoek in het nieuws, maar niet voor ZvH families. ZvH families die zo'n persbericht lezen, zien waarschijnlijk alleen dat deze groep "depressiesymptomen bij de ZvH hebben voorkomen", met een deceptie als gevolg.

We blijven onderzoekers lastig vallen om de kwaliteit van hun persberichten te verbeteren, zodat het nieuws dat bij de ZvH families terecht komt leidt tot meer hoop in plaats van een hype. Houd ondertussen HDBuzz in de gaten voor alle achtergronden achter de headlines.

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

Verklarende woordenlijst

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

hippocampus het zeepaard-vormige deel van de hersenen dat van cruciaal belang is voor het geheugen

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

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

© 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 6 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/132>