

## Nieuwe studie werpt licht op plaatselijke achteruitgang bij de ziekte van Huntington

Waarom sterven bepaalde hersencellen af bij de ZvH? Speelt de efficiënte van het cel recyclagesysteem een rol?

Geschreven door Dr Kurt Jensen

21 december 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll

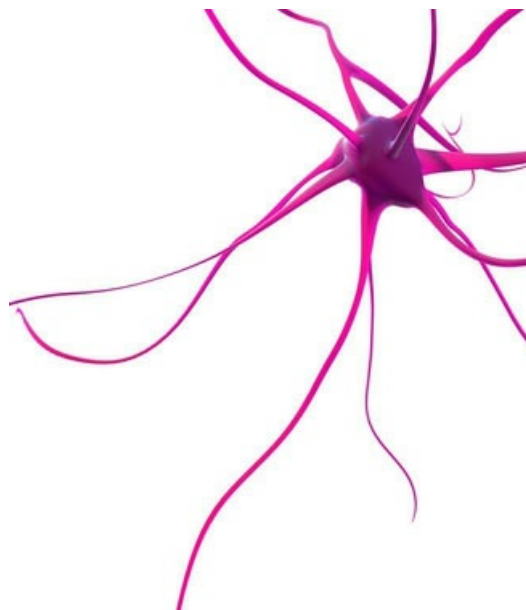
Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 12 november 2013

**B**ij de ziekte van Huntington (ZvH) sterven hersencellen in sommige hersengebieden sneller af dan in andere. Steven Finkbeiners team concludeert dat dit het gevolg is van de snelheid waarmee hersencellen het mutant ZvH eiwit kunnen identificeren en verwijderen. Vooral hersencellen uit kwetsbare hersengebieden zijn langzamer om dit eiwit op te ruimen.

Weten wanneer ze zich moeten vouwen

Eiwitten zijn grote biologische moleculen die verschillende essentiële taken voor de cel uitvoeren. Een eiwit wordt gevormd door het aaneenrijgen van aminozuren in een bepaalde volgorde. Zo gauw dit gebeurd is zal het zich opvouwen en een unieke driedimensionale vorm aannemen. Enkel correct opgevouwen eiwitten kunnen normaal functioneren.



*Neuronen zijn speciale hersencellen die afsterven in neurodegeneratieve aandoeningen. Finkbeiners onderzoek onthult dat er verschillen bestaan in de recyclage efficiëntie van neuronnen uit verschillende delen van de hersenen.*

Sommige eiwitten veranderen gaandeweg waardoor ze zich niet meer correct kunnen opvouwen. Bij de ziekte van Huntington heeft een genetische mutatie tot gevolg dat één van de aminozuren in de keten van het huntingtine eiwit steeds opnieuw wordt herhaald (zoals een plaat die blijft hangen).

Hierdoor wordt het eiwit verkeerd opgevouwen, zal giftig worden en gaan samenklonteren. Dit laatste wordt door wetenschappers aggregatie genoemd. Je kan het vergelijken met een bol haar die een afvoerleiding verstopt. Lossen haren vormen geen probleem maar samengepropt kunnen ze de leiding verstoppen.

Bij patiënten met de ziekte van Huntington, lijkt het mutante eiwit in elke lichaamscel aanwezig te zijn. Maar het zijn vooral hersencellen die vroegtijdig afsterven. Daarom spreken we van een neurodegeneratieve aandoening. In feite zijn niet alle cellen in de hersenen even kwetsbaar; bepaalde neuronpopulaties sterven sneller af dan andere en lijken daardoor kwetsbaarder.

Het hersengebied dat de meest vroege en ernstige celdood laat zien, wordt het striatum genoemd. Deze structuur ligt diep in de hersenen en haar voornaamste taken bestaan erin om vrijwillige (gewilde) bewegingen, gedachten en sociale interacties te coördineren zodat dingen niet uit de hand lopen.

Van het beëindigen van een conversatie tot het stopzetten van een beweging, al deze activiteiten worden gestuurd vanuit het striatum. Het is dus vreselijk belangrijk om te weten waarom dit gebied zo vatbaar is voor achteruitgang terwijl andere hersengebieden redelijk weten om te gaan met het mutante huntingtine en hersencellen daar langer overleven. Spijtig genoeg begrijpen we dit proces nog altijd niet.

“Neuronen die overladen worden met extra Nrf2, verwijderen mutant Htt sneller dan “normale” cellen en lopen minder risico om af te sterven. Dit suggereert dat het aanzwengelen van het cel-eigen recyclagesysteem een mogelijk therapeutisch doel is bij de ZvH.”

Zet het mutante huntingtine bij het afval.

Een onderzoeksteam onder leiding van Dr. Steve Finkbeiner aan de universiteit van Californië in San Francisco heeft twee mogelijke verklaringen voor deze verschillen onderzocht.

Een mogelijkheid is dat er verschillen bestaan in de mate waarin (hersenen)celtypes het mutante Htt omzetten in giftige structuren. Het principe van: hoe snel worden haren haarballen en dit voor elk celtype?

Een andere mogelijke verklaring voor dit selectieve verlies van cellen is dat de verschillende hersengebieden het mutante Htt op een andere manier verwijderen. Sommige cellen zijn misschien gewoon poetsmaniakken.

De auteurs bedachten een techniek die hen toelaten om het vouwproces en de opruimcapaciteiten te meten in levende, gekweekte hersencellen. Zij vulden deze cellen met een "gloeiend" eiwit genaamd dendra2. Dit eiwit is handig omdat het in eerste instantie een groene gloed afgeeft maar nadien een rode gloed wanneer het verlicht wordt met een specifieke lichtkleur.



*Het striatum, hier in rood weergegeven, is het hersengebied dat het snelste afneemt bij mensen met de ziekte van Huntington. De cortex, bron van het andere celtype dat bestudeert werd door Finkbeiners groep, is het rimpelige gebied aan de buitenkant van de hersenen .*

*Foto of beeldvorming: [Life Science Databases](#)*

Dus, met behulp van deze techniek kan je hersencellen vol met groene dendra2 kweken en dan verlichten zodat het dendra2 rood wordt. Kijken hoe lang het duurt vooraleer het groene dendra2 rood wordt en vervolgens hoeveel tijd de cel nodig heeft om zich te ontdoen van dit rode dendra2 geeft aan hoe snel deze cel nieuwe eiwitten (groen) aanmaakt en hoe snel de oude (rood) verminderen.

Het dendra2 interesseert ons niet zo erg. Wat we wel graag willen weten is hoe hersencellen omgaan met normaal huntingtine en of dit proces verandert door de mutatie die de ziekte veroorzaakt. Om zicht te krijgen op deze kwestie gebruiken wetenschappers trucjes om normaal of mutant huntingtine eiwit te versmelten met dendra2. Door het speciale licht vervolgens te gebruiken, kan dit eiwit gevolgd worden.

De vuilnisman

Met behulp van dit systeem hebben de auteurs opgemerkt dat mutant huntingtine veel sneller verdwijnt uit de hersencellen van het striatum dan het normale eiwit. Dit is verrassend want veel wetenschappers zouden verwachten dat de mutante vorm langer in de cel blijft hangen en dat dit getreuzel zou leiden tot het ontstaan van aggregaten. Dit proces suggereert eveneens dat hersencellen een mutant eiwit erkennen en het markeren voor opruiming.

Feitelijk heeft de geautomatiseerde microscoop die Finkbeiners team ontwikkelde, laten zien dat een individuele cel langer leeft naarmate ze sneller verlost word van het mutante Htt eiwit. Dat lijkt logisch, het opruimen van giftige afvalstoffen beschermt onze

hersencellen.

“De belangrijkste bevinding van dit onderzoek is dat neuronen van verschillende hersendelen niet dezelfde gevoeligheid hebben voor mutant Htt. Dit kan verklaren waarom de ziekte begint in een bepaald deel van de hersenen en niet in een ander deel. ”

Dus als het detectie- en opruimsysteem van de cel werkt, wat is dan het probleem? Wel, het blijkt nu dat sommige hersencellen beter kunnen opruimen dan andere en dit is met name het geval in de cortex. De cortex is het rimpelig oppervlak aan de buitenkant van de hersenen. Over het algemeen bezwijken de cellen in de cortex later dan deze in het striatum bij de ZvH. In de hoop de reden hiervan te begrijpen, hebben de auteurs de opruiming van het mutante eiwit in het striatum vergeleken met dat in de cortex.

En ja hoor, de hersencellen in de cortex zijn in staat om zich sneller te ontdoen van het mutante Htt eiwit. Hersencellen van de cortex leven ook langer dan die van het striatum. Volgens de auteurs is dit te wijten aan het feit dat cellen van de cortex en het striatum verschillen in de mate waarin zij het mutante ZvH eiwit kunnen verwijderen.

Eiwitten die oud of versleten zijn, worden door een systeem in de cel verwijderd en/of gerecycleerd. De onderzoekers gingen na of hun bevindingen kunnen verklaard worden door wijzigingen in dit systeem. Hierbij richtten zij zich op Nrf2, een eiwit dat de recyclageschakelaar “aan” zet.

Wetenschappers kunnen bestuderen hoe verschillende cellulaire processen bijdragen aan verschijnselen zoals celdood en recyclage door de intensiteit van het proces op te voeren of te verminderen. Zo kunnen ze cellen meer of minder Nrf2 geven om na te gaan of dit specifieke proces belangrijk is.

Dit is precies wat zij deden om het Nrf2 en het recyclage mechanisme van het mutant eiwit te bestuderen. Hierbij zagen ze dat hersencellen die overbelast worden met extra Nrf2, het mutante eiwit sneller opruimen en minder risico lopen om dood te gaan. Dit suggereert dat aanzwengelen van het cel-eigen recyclage systeem een potentieel therapeutisch doelwit kan zijn bij de ziekte van Huntington.



*Belangrijkste auteurs van deze studie - Andrey Tsvetkov, PhD (L) en Steve Finkbeiner, MD, PhD, Gladstone Institutes en UCSF.*

*Foto of beeldvorming: Chris Goodfellow*

Deze bevinding sluit aan bij de vaststelling dat hersencellen het afval minder goed kunnen verwijderen als wetenschappers de vuilbak van de cel of de recyclageprocessen kunstmatig verminderen met behulp van medicijnen.

Wat betekent dit voor de ziekte van Huntington?

De belangrijkste bevinding in deze studie is dus dat hersencellen uit verschillende hersengebieden, verschillen in hun gevoeligheid voor mutant Htt. Het zou kunnen verklaren waarom de ziekte op die bepaalde plaats in de hersenen begint en niet op een andere. Het boeiende hieraan is dat deze gevoeligheid eerder het gevolg lijkt te zijn van de manier waarop hersencellen omgaan met mutante eiwitten dan de giftigheidsgraad van het eiwit. Dit is heel belangrijk. Het vermogen van hersencellen om mutant Htt te hanteren, kan immers leiden naar een mogelijke therapie. Gebaseerd op de resultaten van deze studie is het denkbaar dat hersencellen langer leven nadat ze een behandeling kregen om zich sneller te ontdoen van het mutante eiwit.

Deze interessante mogelijkheid moet echter in zijn context worden gezien. De hersencellen die in deze studie gebruikt werden zijn gekweekt in een laboratorium. De vraag blijft of dit verschijnsel ook voorkomt bij menselijke aandoeningen. Ten tweede is dit slechts een voorbereidend onderzoek; de beschreven therapieën bestaan nog niet. Het vergt tijd om iets geschikt te bedenken dat in andere ZvH modellen getest kan worden voor men een poging kan doen bij mensen. Niemand weet bijvoorbeeld welke nadelige bijwerkingen zich kunnen voordoen als de Nrf2 route kunstmatig wordt versterkt voor een lange tijd.

Bottom line zijn dit zeer fascinerende bevindingen die bijdragen aan de fundamentele kennis over de ZvH. En alhoewel er nog altijd geen goedgekeurde medicijnen zijn om het onderliggende probleem van de ziekte aan te pakken, verkrijgen we door dit soort studies meer kennis en helpt dit ons op weg om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)*

---

## GLOSSARIUM

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

**therapieën** behandelingen

**HTT** afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH-gen of IT-15 genoemd.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)  
Gegenereerd op 28 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/148>