

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

Nieuwe resultaten bieden zicht op BDNF therapieën



Sommige onverwachte bevindingen suggereren nieuwe manieren om een oude doelwit in de ZvH te benaderen.

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 4 februari 2015

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri; Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 18 augustus 2014

Hersencellen zijn afhankelijk van elkaars steun om in leven te blijven. Voedingsstoffen, trofische factoren genoemd, fungeren als hersenmeststof. Zij houden naburige cellen gezond. Lang is gedacht dat dit proces verkeerd loopt in de ziekte van Huntington (ZvH) en spannend nieuw onderzoek op muizen schetst nu een heel duidelijk beeld van wat er gebeurt.

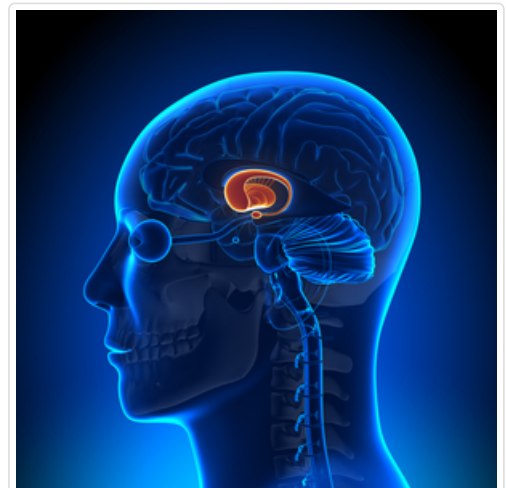
Voedsel voor de hersenen

Bepaalde hersencellen, neuronen genoemd, sturen berichten naar elkaar en gebruiken deze berichten om berekeningen te maken. Elke activiteit in het dierenrijk, van een worm die door de modder kruipt, tot een mens die een gedicht schrijft, is afhankelijk van het onderlinge gesprek tussen deze cellen. Via de verbindingen tussen deze neuronen, *synapsen* genaamd, kunnen chemische berichten snel verzonden worden naar de ontvangende cel.

De chemische berichten die tussen neuronen verstuurd worden, noemen we *neurotransmitters*. Zij liggen aan de basis van de supersnelle communicatie die gebeurt in de hersenen. Bovenop dit gebabbel van neurotransmitters worden andere chemische boodschappen verzonden van de ene cel naar de andere. Net zoals één kabel van uw kabelmaatschappij meerdere kanalen kan doorsturen, gebeurt er meer dan één type communicatie via de synapsen tussen neuronen.

Een van deze alternatieve kanalen verstuurt signalen die door wetenschappers *neurotrofe factoren* worden genoemd. In tegenstelling tot neurotransmitters die zorgen voor de normale hersencommunicatie zijn dit grote, complexe chemische stoffen die maar één ding zeggen “blijf leven!”.

Dit lijkt een beetje vreemd, waarom zouden hersencellen ooit willen sterven? In werkelijkheid is één van de vreemdste dingen van het menselijk brein dat ongeveer de helft van de hersencellen waarmee je geboren



Het gemarkeerde deel in deze foto toont het ‘striatum’ dat deel uitmaakt van de diepe hersenstructuur. De cortex die aan de buitenkant ligt van de menselijke hersenen, levert BDNF aan het striatum.

wordt, afsterven voordat je volwassen bent. Dat lijkt verspilling, maar het is het proces dat door de evolutie geselecteerd is om veel gezonde en goed verbonden neuronen te behouden in onze hersenen.

Zelfs in volwassen hersenen zal een cel die gescheiden is van zijn burens gewoon sterven. Eén van de belangrijkste manieren die onze hersenen gebruiken om dit proces te beheersen is de hersencellen zodanig programmeren dat zij 'verslaafd' raken aan chemische stoffen die bij de synapsen worden vrijgegeven samen met de normale neurotransmitters. Wetenschappers noemen deze kritische chemicaliën *neurotrofische factoren* (-trophe is Grieks voor 'voeden' of 'voeding') omdat het hun taak is om neuronen gezond te houden.

Als gevolg van dit schijnbaar vreemde ontwerp zijn onze hersenen een voortdurend borrelende stoofpot van neurotrofe factoren waarbij elk neuron voortdurend tegen zijn burens schreeuwt: "He daar, in leven blijven!".

Er zijn een groot aantal neurotrofe factoren, identificeerbaar met een verwarrende acroniemen alfabetsoep (BDNF, GDNF, CNTF, TNF, TGF enzovoort). Eén van deze factoren, 'hersenen afgeleide neurotrofische factor' of BDNF genaamd, is van bijzonder belang voor de ZvH.

Kritieke circuits in de ZvH hersenen

De ZvH wordt geassocieerd met zeer specifieke patronen van celdood in de hersenen. Diep onder de oppervlakte van de hersenen ligt een kleine cluster van cellen, het striatum. Dit lijkt de meest kwetsbare regio te zijn en degenerereert bijna volledig tijdens de levensduur van iemand met de ZvH.

Net zoals de meeste gebieden van de hersenen met elkaar verbonden zijn in complexe circuits, ontvangt het striatum input van de *cortex*, het rimpelig oppervlak dat opvalt aan de buitenkant van de hersenen. Wetenschappers geloven dat de ineenstorting van de communicatie tussen deze twee hersendelen, de cortex en het striatum, de meeste symptomen van de ZvH kan verklaren.

Zoals bij vele verbindingen in de hersenen, wordt de communicatie tussen de cortex en het striatum geassocieerd met de vrijgave van een trofische factor, in dit geval BDNF. Cellen in de cortex voeden de cellen in het striatum met BDNF, om hen voortdurend eraan te herinneren: sterf niet.

Omdat hersencellen in het striatum zo kwetsbaar lijken in ZvH patiënten, was dit neurotrofe proces van belang voor wetenschappers die de ziekte bestuderen. Zou de kwetsbaarheid van het striatum bij de ZvH het gevolg zijn van de aantasting van de aanvoer van BDNF van de cortex naar het striatum?

Vroeger BDNF werk

Reeds in 2001, heeft een groep van ZvH wetenschappers onder leiding van professor Elena Cattaneo in Milaan ontdekt dat cellen met het gemuteerde ZvH gen minder BDNF lijken te produceren. Later werk van een team van wetenschappers onder leiding van de professoren

Sandrine Humbert en Frederic Saudou in Frankrijk suggereerde bovendien dat cellen met het gemuteerde ZvH gen problemen lijken te hebben met het mechanisme dat het BDNF moet verdelen.

Een groot aantal vervolgstudies heeft aangetoond dat het verhogen van BDNF in de hersenen van ZvH muizen, via een verbijsterend aantal methodieken, de muizen beter maakt. Het lijkt vrij duidelijk dat als het gaat om BDNF, meer beter is voor cellen in het ZvH striatum.

Verrassende nieuwe bevindingen

Een nieuwe studie door een groep wetenschappers onder leiding van Prof James Surmeier van de Northwestern University in Chicago, voegt een betekenisvol detail toe aan het BDNF verhaal. Het team maakt gebruik van geavanceerde technieken om individuele synapsen tussen neuronen te bestuderen in muizenhersenen. Lasers gemonteerd op hun complexe microscopen stellen hen in staat om individuele synapsen te activeren en te bestuderen hoe deze anders zouden zijn in de ZvH.

In een normaal hersenproces zoals leren, kon Surmeier's team de versterking en verzwakking van de individuele synapsen observeren. Dit zijn normale veranderingen die aan de basis van het leerproces liggen.

Deze gezonde synaps flexibiliteit was verloren gegaan op de specifieke synapsen van de huntington muizen, wat onbetrouwbare communicatie tussen de cortex en het striatum suggereert. Waarom weigeren synapsen in ZvH hersenen om hun werk correct uit te voeren?

Surmeier's team ging op zoek naar de oorzaak van de zwakke communicatie tussen de cortex en het striatum. Gemotiveerd door eerdere bevindingen, onderzocht het team de aanvoer van BDNF.

Tegen de verwachtingen in vond het team van Surmeier geen verschillen in de hoeveelheid BDNF die geproduceerd werd in de cortex en de hoeveelheid die aankwam in de neuronen van het striatum. Dit verschilt erg van wat andere groepen gevonden hebben.

Het ligt aan mij, niet aan jou

Betekent dit dat BDNF toch niet van belang is? Surmeier's team verdiepte zich in de aard van de veranderingen die zich voordoen in als BDNF aankomt in de ontvangende cellen.

Opdat stoffen zoals neurotransmitters en trofische factoren de ontvangende cel zouden kunnen beïnvloeden, moeten ze herkend worden aan de accepterende kant. Deze herkenning gebeurt als de ontvangende cel een specifieke *receptor* produceert voor elk specifiek signaal. In dit geval is BDNF de sleutel, 'BDNF receptoren' zijn de sleutelgaten op het cel oppervlak waarin dit past.

“

Tegen de verwachtingen in vond het team van Surmeier geen verschillen in de hoeveelheid BDNF die geproduceerd werd in de cortex en de hoeveelheid die toekwam in de neuronen van het striatum.

”

Alsof dit verhaal al niet ingewikkeld genoeg is: BDNF heeft eigenlijk drie (of meer!) verschillende sleutelgaten waarin het past op het oppervlak van de ontvangende cel. De natuur werkt op mysterieuze wijze. En, misschien wel met het ultieme doel om gezonde, goed verbonden neuronen te behouden, sturen sommige BDNF receptoren de kritieke 'blijf leven' berichten, terwijl anderen de cel vertellen 'je kunt nu sterven!'.

Bedankt natuur dat je zo complex bent.

Het essentiële van wat Surmeier's team ontdekte is dat cellen in de cortex van huntington muizen voldoende BDNF maken. Cellen in het striatum van deze muizen kregen net zoveel 'blijf leven' signalen als normale muizen. Maar ze kregen ook een extra dosis van de boodschap 'sterf nu' dat BDNF kan sturen.

Toen het team de BDNF receptoren blokkeerde die de boodschap 'sterf nu' initiëren, vond het dat de striatum cellen in huntington muizen flexibeler werden en meer leken op die van normale muizen.

Is dit goed of slecht nieuws?

Op het eerste gezicht lijkt het rapport van Surmeier en zijn team verwarrend. Toen zij begonnen met het BDNF te bestuderen, verwachtten zij een specifiek type disfunctie te vinden maar zij vonden iets geheel anders.

Toch is dit een grote vooruitgang want het helpt ons meer in detail te begrijpen wat er gebeurt met BDNF in deze huntington muizen. Toekomstig onderzoek zal duidelijk maken waarom verschillende soorten huntington muizen verschillende resultaten gaven en waarschijnlijk zal dit wetenschappers helpen om een beter inzicht te krijgen in de rol van BDNF bij de ZvH.

Meest spannende is dat dit onderzoek voor een nieuw *doelwit* heeft gezorgd in de ontwikkeling van ZvH geneesmiddelen. In plaats van meer BDNF in de hersenen proberen te pompen, kunnen wetenschappers eenvoudig de specifieke BDNF receptor blokkeren die de cellen opdraagt 'sterf nu'. Omdat de BDNF signalering door het kanaal 'blijf leven' bleef doorgaan, kunnen we voorspellen dat dit soort behandeling huntington muizen beter zal maken. Kijk uit naar meer spannende werk aan BDNF in de toekomst.

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

Verklarende woordenlijst

Receptor een molecule aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

neuron Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

Synaps verbinding tussen twee zenuwcellen in de hersenen

GDNF 'glial cell-derived neurotrophic factor': een groeifactor die zenuwcellen beschermd bij de ziekte van Parkinson, en misschien bij de ZvH

BDNF breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

© 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

Gegenereerd op 2 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/172>