

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

Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie 2016 - dag 3



Stamcellen en modellering van de Ziekte van Huntington in ons eindverslag v/d Therapeutic Conference

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 22 juni 2016

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 28 februari 2016

De derde en laatste dag van de 2016 Huntington's Disease Therapeutics Conference brengt een stand van zaken over therapieën om cellen en stamcellen te vervangen, nieuwe manieren om de voortgang van de ZvH te meten, en modellen van de ziekte zodat we deze beter begrijpen en cruciale klinische studies kunnen uitvoeren.

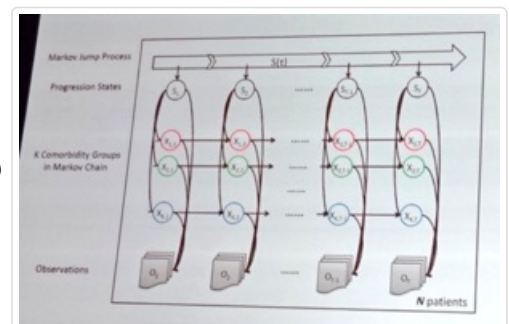
Donderdagmorgen – cellen vervangen, netwerken herstellen

De dag in Palm Springs begint met het vroeger gekke idee dat we misschien in staat zouden zijn hersencellen te vervangen.

Ali Brivanlou is een 'ontwikkelingsbioloog' en bestudeert het proces hoe een bevruchte eicel tot een volwassen persoon evolueert. Brivanlou's lab gebruikt **embryonale stamcellen** om de menselijke ontwikkeling te bestuderen. Deze ES-cellen hebben de unieke capaciteit om uit te groeien tot elk type cel - hersencellen, spiercellen, enz. Brivanlou is gefascineerd door het proces dat ES-cellen volgen om tot een welbepaalde cel te evolueren.

Brivanlou's lab gebruikt CRISPR/Cas9 (de DNA bewerkingstechnologie die we gisteren besproken hebben) om de mutatie in embryonale cellen te nestelen. Wij kunnen zo zeer precies de impact vergelijken van de ZvH-mutatie op het evolutieproces waar we zo in geïnteresseerd zijn.

Waarom vinden we dit zo belangrijk? Ontwikkelen mensen met de Huntington-mutatie zich niet normaal? Jawel, maar we willen beter begrijpen wat het huntingtine-eiwit doet. Als we bij muizen het ZvH-gen verwijderen sterven ze voor de geboorte. Dus, er is iets wat het normale huntingtine-eiwit doet dat essentieel is voor het ontwikkelingsproces van bevruchte eicel tot gezonde baby. Beter begrip van deze rol kan ons helpen te begrijpen wat mis gaat als het huntingtine-eiwit is gemuteerd. Belangrijk: Brivanlou wijst er ons op dat "mensen geen muizen zijn". Om de ZvH te



De enorme rekenkracht van IBM's Watson Lab wordt benut om de ZvH te modelleren.

begrijpen bij mensen moeten we gebruik maken van menselijke cellen. Brivanlou heeft vastgesteld dat het ZvH-gen specifieke veranderingen veroorzaakt in de signalen die groeiende embryonale cellen vertellen tot wat zij zich moeten ontwikkelen.

Gerardo Morfini bestudeert communicatieproblemen die men vaststelt in ZvH –hersenen voordat cellen sterven. De belangrijkste taak van neuronen, de cellen die vooral afsterven in ZvH-hersenen, is de signaaluitwisseling tussen cellen. Deze signalen verplaatsen zich door lange armen die men “axonen” noemt, en dat is het deel van de neuronen waar Morfini het meest in is geïnteresseerd. Veel hersenziekten worden veroorzaakt door de vroege krimp of samentrekking van axonen. Wanneer axonen sterven, kunnen er geen berichten meer worden verzonden naar andere cellen.

Morfini en anderen hebben opgemerkt dat het gemuteerde huntingtine-eiwit de doorstroom van belangrijke informatie doorheen axonen vertraagt. Axonen kunnen lang zijn - de axon van de nervus ischiadicus begint laag in de rug en loopt helemaal naar het uiteinde van de voet! Hij heeft een verandering ontdekt - veroorzaakt door het gemuteerde huntingtine - in de motoren die de communicatie tussen de axonen aandrijft. Wanneer hij dit herstelt worden ZvH-muizen beter, wat misschien een nieuwe aanpak kan zijn om de communicatieproblemen aan te pakken bij de ZvH. Morfini probeert nu geneesmiddelen te identificeren om hetzelfde effect te bewerkstelligen.

Vele verschillende types neuronen werken samen bij het functioneren van de hersenen en vormen circuits die ten grondslag liggen aan gedrag. **Paola Arlotta** wil begrijpen hoe elke neuron in de hersenen bepaalt welk type het dient te worden om de circuits te laten werken. Haar lab ontwikkelde technieken die het mogelijk maken intacte hersenen te ontrafelen en elke neuron dat deel uitmaakt van een circuit te isoleren. Normaal wordt voor de geboorte ,tijdens de vroege ontwikkeling van de hersenen, de functie vastgelegd die een neuron moet uitvoeren. Ze is geïnteresseerd in het fascinerende idee dat we in volwassen hersenen neuronen misschien kunnen dwingen zich naar een ander neurontype om te vormen. Zij heeft aangetoond dat dit mogelijk is waardoor zij in volwassen hersenen circuits kan herprogrammeren op een wijze die vroeger niet voor mogelijk werd gehouden.

Ann Graybiel (MIT) behoort tot de meest vooraanstaande deskundigen wereldwijd wat betreft een deel van de hersenen dat **basale ganglia** wordt genoemd. De basale ganglia zijn belangrijk omdat ze bij de ZvH het meest kwetsbare deel van de hersenen vormen. De meest voor de hand liggende taak van de basale ganglia is om te helpen bij het regelen van beweging - dat is waarom ZvH-patiënten de kenmerkende bewegingsproblemen hebben. Maar wetenschappers raken steeds meer overtuigd dat de basale ganglia ook een belangrijke rol spelen bij het regelen van humeur en emotie

Graybiel wil weten of emotionele problemen, zoals bijvoorbeeld depressie, bij de ZvH misschien te wijten zijn aan disfunctie van de basale ganglia. Graybiel bestudeert deze circuits in de hersenen van apen omdat deze veel meer lijken op mensenhersenen dan bijvoorbeeld muizen- of fruitvlieg-hersenen. Zij heeft bij apen specifieke circuits geïdentificeerd waarbij ook de basale

ganglia betrokken zijn en die tussenkomen bij kosten/baten beslissingen. Graybiel maakt nu instrumenten die haar in staat stellen te bestuderen hoe de circuits die ze geïdentificeerd heeft worden beïnvloed door de ZvH-mutatie.

Steve Goldman bestudeert ook hersencellen, maar hij is geïnteresseerd in een type non-neurale cellen die **glia** worden genoemd. Glia werden ooit beschouwd als redelijk oninteressante, ondersteunende hersencellen, saai in vergelijking met hun neuronale burens. Ondertussen is het duidelijk dat glia in de hersenen een enorm scala aan belangrijke rollen vervullen en van invloed zijn op het functioneren van ons brein. Interessant is dat glia, in tegenstelling tot de neuronen, zich blijven delen in de hersenen. Goldman's lab heeft aangetoond dat een relatief klein aantal ingespoten glia-cellen na deling terug te vinden is in de volledige hersenen. Hij wil begrijpen of veranderingen in gliacellen kunnen bijdragen aan hersen-dysfuncties bij de ZvH. Zijn lab heeft een zeer interessante techniek ontworpen om muizen te ontwikkelen met muisneuronen en menselijke gliale cellen!

Door het creëren van muizen met menselijke gliale cellen afkomstig van ZvH-patiënten, kan hij zeer nauwkeurig de impact bestuderen van de ZvH-mutatie op de hersenen. Wanneer muizen gemuteerde ZvH- genen hebben in hun glia, maar niet in hun neuronen, vindt Goldman dat zij hersendisfuncties hebben zoals bij de ZvH. Dit is verrassend, en steunt het idee dat problemen met glia ook bij mensen met ZvH zouden optreden. Goldman stelde zich ook de omgekeerde vraag. Hij plaatste normale glia-cellen in ZvH-muizen en onderzocht of dit zou helpen. ZvH-muizen lijken beter en leven langer met menselijke gliale cellen. Weer een potentieel belangrijke bijrol voor glia in ZvH.

Donderdagnamiddag – meten en modelleren

Vanmiddag bekijken we hoe de ZvH te meten, en hoe er modellen van te maken. Dit is essentieel voor het uitvoeren van proeven.

Als eerste spreekt **Doug Langbehn** van de University of Iowa. Hij doet aan statistiek. Hij zegt: "iets kunnen meten betekent niet dat we het correct kunnen meten ... en iets correct kunnen meten betekent niet dat het belangrijk is". Langbehn deed de data-analyse voor de Track-HD studie uitgevoerd door Sarah Tabrizi aan de UCL. Track-HD was de eerste grote poging om al onze manieren om de ZvH te beoordelen te vergelijken: klinisch, beeldvorming, psychologische proeven en anderen. Langbehn steekt al zijn energie in het mee ontwerpen van studies en het beter begrijpen van de resultaten. Wij hebben echt vooruitgang geboekt in dit gebied. Dingen zoals het wegvallen van deelnemers en ontbrekende data kunnen de data-analyse van studies laten mislukken. Maar mensen zoals Doug werken hard om de studies te laten slagen.

Nu is het aan **Tiago Mestre** (University of Ottawa). Hij geeft een overzicht van klinische evaluatie systemen voor de ZvH: symptomen omzetten in getallen die we kunnen gebruiken om

“

iets kunnen meten
betekent niet dat we het
correct kunnen meten ...
en iets correct kunnen
meten betekent niet dat
het belangrijk is

”

medicijnen te testen. Misschien ben je vertrouwd met sommige van deze schalen, bijvoorbeeld de UHDRS (Unified HD rating scale). Het is van cruciaal belang te begrijpen hoe betrouwbaar schalen zijn: wat meten ze eigenlijk? Hoe verschillen ze na verloop van tijd en tussen verschillende beoordelaars? Mestre heeft op een systematische wijze alle verschillende schalen voor classificatie van de ZvH geëvalueerd en vergeleken. Hij vond honderden verschillende schalen waardoor het moeilijk wordt studies onderling te vergelijken. Zijn team heeft aanbevelingen opgesteld welke schalen in de toekomst te gebruiken in studies en proeven.

Jeffrey lange (University of Iowa) gebruikt gegevens van grootschalige ZvH-studies (Track-HD, Predict-HD, COHORT, Registry) ter beoordeling van diverse evaluatieschalen. De doorgedreven analyses van Long brengen een beter inzicht in het voorspellen van de voortgang van de ziekte, en in het werven van deelnemers voor klinische proeven.

Jianying Hu van IBM's Watson Lab benut de ontzagwekkende rekenkracht van het Watson-platform en tracht dit te gebruiken om ZvH-data te doorgronden. Watson heeft tot doel gegevens uit verschillende bronnen te verzamelen en met "machine learning" de ziektevoortgang te voorspellen en bij te dragen tot het beter begrijpen van de ZvH. Als we geluk hebben kan dit ons helpen bij het maken van keuzes in behandelingen en bij het doen van klinische proeven. Eerder heeft het IBM Watson lab een geautomatiseerd modelleringsysteem ontworpen voor longziekten, en nu richt het zijn aandacht op de ZvH.

En hiermee komt de Therapeutics Conference tot een spannende conclusie!

Toch nog even wachten want er is meer. Een verrassende presentatie van **Dr. Rachel Harding** van het Structural Genomics Consortium met een boeiende nieuwe aanpak. Zij wil "hoe wetenschap wordt bedreven" openbaar maken, en heeft de zeer moedige stap gezet om haar laboratorium-laptops on-line te zetten. Wie dagelijks haar experimenten wil volgen kan inloggen op haar website Lab Scribbles of haar volgen op Twitter [[@labscribbles](https://twitter.com/labscribbles)]
<http://twitter.com/labscribbles.com> . Een moedig avontuur in "open wetenschap".

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

neuron Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

CRISPR Een systeem om DNA te bewerken met grote nauwkeurigheid

UHDRS een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek dat streeft naar een uniforme inschatting van de klinische verschijnselen van de ZvH

axon Lange uitlopers van neuronen (hersencellen) die optreden als elektrische snoeren om signalen in het zenuwstelsel door te geven.

© 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 15 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/214>