

## Huntingtine gaat op reis: schadelijke eiwitten verplaatsen zich van cel naar cel

Verkeerd gevouwen huntingtine verplaatst zich van cel naar cel met behulp van boodschappers genaamd exomen

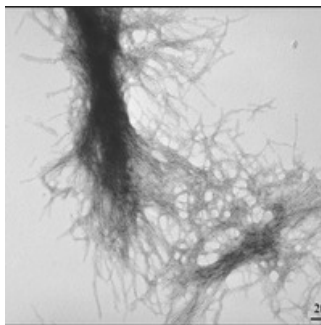
Geschreven door Dr Leora Fox 1 juni 2017 Bewerkt door Dr Jeff Carroll

Vertaald door Gerda De Coster Origineel gepubliceerd op 6 juni 2016

**H**ersencellen met klonters van mutant huntingtine eiwit zijn een kenmerk van de ziekte van Huntington. Deze klonters bouwen zich langzaam op en bezetten meer en meer cellen naarmate de tijd vordert. Uit recent onderzoek bij muizen blijkt dat deze schadelijke eiwitten zich kunnen verplaatsen van neuron tot neuron waardoor een kettingreactie in gang wordt gezet die leidt tot meer zieke cellen en de ontwikkeling van symptomen.

### Een invasie van aggregaten

Een persoon met een neurodegeneratieve aandoening zoals de ziekte van Huntington, Alzheimer of Parkinson, zal progressief symptomen te ontwikkelen, wat betekent dat deze geleidelijk aan beginnen en erger worden met de tijd. De progressieve aard van de ZvH weerspiegelt zich in de hersenen, waarbij de cellen die stemming en beweging regelen, kwetsbaar worden voor beschadiging, en ook in aantal afnemen in de loop der jaren. Tegelijkertijd worden overal in de hersenen neuronen bezaaid met klonters biologisch afval.



*Een foto van gezuiverd mutant huntingtine eiwitaggregaten gevormd in het lab. Deze klonters van eiwitten zijn ook gevonden in de hersencellen van mensen met de ZvH.*

Deze schadelijke klonters, “aggregaten” genoemd, bevatten het foute huntingtine eiwit tezamen met andere kleverige smurrie. Hoewel elke hersencel van een patiënt de ZvH mutatie bevat, zullen de aggregaten niet overal tegelijk opdagen. Aanvankelijk verschijnen

ze slechts in een klein percentage van de cellen om zich uiteindelijk wijd te verspreiden in de hersenen. De vraag hoe deze massieve opbouw gebeurt is het onderwerp van het lopende onderzoek.

Een recente studie heeft sterke aanwijzingen gevonden dat een aangetaste cel mutant huntingtine eiwit kan doorgeven aan naburige cellen; het eiwit sijpelt dan in nietsvermoedende gezonde cellen. Op hun beurt zullen deze cellen dan aggregaten ontwikkelen en vervolgens bezwijken aan de schadelijke effecten ervan. In gezonde muizen was een transplantatie van cellen met de ZvH mutatie schadelijk genoeg om ZvH-achtige gedragssymptomen te induceren. Deze vaststelling heeft belangrijke implicaties voor het ontwerpen van therapieën voor ZvH.

## Schadelijke eiwitten kunnen doorgegeven worden van cel naar cel.

De mutatie die aan de basis ligt van de ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een enkel eiwit, huntingtine, dat extra lang is en moeilijk te vouwen. Vergelijk het met het opvouwen van een grote stapel hoedlakens of gewone onderlakens: in het eerste geval zal je wasdag waarschijnlijk langer duren. Je kan ervoor kiezen om je lakens gewoon op een hoop te leggen, maar eiwitten moeten op de juiste manier gevouwen worden in de juiste 3D-vormen om optimaal te functioneren. Als dit niet lukt, zullen de verkeerd gevouwen eiwitten zich ophopen en tot blijvende schade leiden, een plaag die voorkomt in praktisch elke gekende hersenaandoening.

Bij een persoon met de ZvH is de mutatie aanwezig in elk deel van de hersenen en van het lichaam; elke individuele cel heeft dus een probleem met verkeerd gevouwen eiwitten. Om redenen die we (nog) niet begrijpen, bezwijken sommige cellen vroeger dan andere en hebben sneller te lijden onder de accumulatie van schadelijke klonters mutant huntingtine. Andere cellen ontwikkelen deze aggregaten veel later of helemaal niet. Het idee dat aggregaten zich vormen in elke cel apart, wordt "cel autonome" aggregatie genoemd en was het uitgangspunt van hersenwetenschappers voor vele jaren. Pas in de afgelopen decennia is een "niet-cel-autonome" theorie ontstaan, waarbij werd aangenomen dat aggregaten uit een cel naar naburige cellen kunnen overgaan.

Dit fenomeen is geobserveerd in petrischalen en muismodellen van andere neurodegeneratieve aandoeningen waaronder de ziekte van Alzheimer, Parkinson en ALS. In het ZvH veld hebben verschillende studies aanwijzingen gevonden dat mutant huntingtine eiwit kan overgaan van een cel naar een andere cel zowel in petrischalen en zelfs in mensen. Onlangs heeft een groep van internationale collega's in Korea en Canada duidelijk aangetoond dat cellen daadwerkelijk mutant huntingtine op gezonde burens kunnen loslaten en ze aldus ziek maken.

## Reizende aggregaten, hersenen in de

# problemen

“Onderzoek waaruit blijkt dat cel op cel overdracht van fout huntingtine mogelijk is, verschaft ons een stukje essentiële informatie waardoor we beter toekomstige therapieën kunnen ontwikkelen en beoordelen. ”

Onderzoekers onder leiding van Jihwan Song aan CHA University in Korea zijn begonnen met het verzamelen van fibroblasten van vrijwilligers met de ZvH. Fibroblasten zijn huidcellen die wetenschappers kunnen kweken in een schotel, waarmee ze kunnen experimenteren of die ze kunnen herprogrammeren zodat ze op hersencellen lijken. Het onderzoeksteam implanteerde deze ZvH fibroblasten of geherprogrammeerde zenuwcellen in de hersenen van gezonde pasgeboren muizen, die zich vervolgens ontwikkelden tot normale volwassen muizen.

Maar ongeveer acht maanden later, de middelbare leeftijd voor een muis, begonnen de wetenschappers tekenen van ziekte te zien. De muizen ontwikkelden langzaam problemen met beweging en denken zoals bijvoorbeeld moeite met het navigeren door een water doolhof en zwakte in hun ledematen. Hun hersenen vertoonden tekenen van zieke en stervende cellen in het striatum, de meest kwetsbare regio bij de ZvH. Als gevolg van een transplantaat met menselijke cellen met de ZvH mutatie, ontwikkelden volkomen normale muizen gedrag en pathologie die doet denken aan de ZvH.

Een opvallende constatering was dat de hersencellen van muizen zonder ZvH mutatie toch huntingtine aggregaten hadden ontwikkeld! Dit is sterk bewijs voor het gegeven dat de geïmplanteerde mutante cellen abnormale huntingtine eiwit konden doorgeven aan hun gezonde burens en ze zo ziek maakten.

## Exosomen: een biologisch postdienst

Dus hoe kan een mutant eiwit zich verspreiden in cellen zoals een infectie? Het antwoord kan liggen in kleine boodschapper compartimenten exosomen genaamd. Dit zijn structuren die naburige cellen helpen te communiceren door het delen van chemicaliën en proteïnen. Cellen zijn ingekapseld in membranen, gebogen barrières die bestaan uit vet, zoals een grote zeepbel. Dit membraan kan een heel klein deel van zichzelf knijpen om een nieuwe kleine luchtbel te vormen als het een lading wil sturen naar de volgende cel in de rij. De kleine bel vloeit samen met een nieuwe cel en pop! De inhoud wordt nu vrijgegeven in die cel.

Om te begrijpen hoe de geïmplanteerde ZvH cellen in staat waren om hun burens te infecteren, kweekten de wetenschappers ZvH huidcellen naast gezonde cellen in petrischalen. Wanneer cellen worden gekweekt in een labschaal worden zij ondergedompeld in een bad van voedingsstoffen; wanneer dan exosomen vrijgelaten worden, komen deze ook in het bad. Net als bij de muizenhersenen begonnen de burens van de ZvH fibroblasten, tekenen van ziekte te vertonen en uiteindelijk huntingtine aggregaten

te ontwikkelen. Drijvend in badwater van ZvH cellen waren exosomen die het mutant huntingtine bevatten, terecht gekomen in gezonde cellen die zo bloot gesteld werden aan gevaarlijke, verkeerd gevouwen eiwitten.

Het definitieve bewijs dat exosomen de dader waren, kwam uit een ander experiment met muizen. De onderzoekers isoleerden exosomen uit het badwater van ZvH fibroblasten met behulp van een reeks druk en filtratie stappen op microscopische schaal, het chemische equivalent van het afgieten van pasta door een zeef. Wanneer de gefilterde exosomen getransplanteerd werden in de hersenen van pasgeboren muizen, ontwikkelden deze huntingtine aggregaten zowel als gedragsproblemen eigen aan de ZvH. Dus mutante huntingtine eiwitten kunnen van cel op cel overgaan via exosomen en elkaar infecteren waardoor de ophoping van schadelijke aggregaten misschien versneld wordt.



*Je kan ervoor kiezen om je lakens op een hoop te gooien maar eiwitten hebben correct gevouwen vormen nodig om goed te kunnen functioneren*

## **Vitale informatie voor de toekomst van ZvH therapie**

Deze studie is een duidelijk voorbeeld van hoe een verkeerd gevouwen eiwit een kettingreactie in gezonde cellen kan opstarten waardoor ze ook ziek worden. In het ZvH brein is het mogelijk dat sommige verkeerd gevouwen mutant huntingtine wordt verpakt in exosomen omdat dat een goede manier is om een onoverkomelijke stapel was weg te werken. Wanneer een buurcel al genetisch kwetsbaar is, omdat ze ook de ZvH mutatie heeft, zal het ontvangen van die extra stapel werk de cel over de rand kunnen duwen, waardoor het zijn eigen aggregaten gaat ontwikkelen.

De resultaten van dit werk zijn zeer informatief voor het ontwerp van therapieën voor de ZvH vandaag en in de toekomst. Vooral onze aanpak met betrekking tot cel vervangende therapie en gen onderdrukking zal worden bepaald door de wetenschap dat mutant huntingtine zich kan verplaatsen tussen cellen. De aanpak van de cel vervangende

therapie, namelijk beschadigde cellen vervangen door nieuwe, gezonde cellen, zal helaas niet praktisch zijn als deze nieuwe cellen waarschijnlijk aggregaten van hun burens binnen krijgen en ook ziek worden.

Genuitschakeling (het uitzetten van het ZvH gen), houdt momenteel in dat we geneesmiddelen lokaal afleveren in een kwetsbaar deel van de hersenen. Deze benadering is veelbelovend, maar het is zeer moeilijk om het medicijn in elke cel af te leveren. We zullen rekening moeten houden met het feit dat onbehandelde cellen mutant huntingtine terug kunnen geven aan behandelde cellen, waardoor de behandeling wordt ondermijnd. Kwaliteitsvol onderzoek dat aantoont dat cel-op-cel overdracht van abnormaal huntingtine aannemelijk is, is essentiële informatie die we nodig hebben om therapieën te ontwikkelen en te beoordelen in de toekomst. Bovendien is deze kennis, om de verspreiding van aggregaten te stoppen, een nieuwe weg om de ZvH te onderzoeken.

---

*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).

**genuitschakeling** benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren

**therapieën** behandelingen

**neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

---

© HDBuzz 2011-2021. 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 26 september 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/218>