

De voordelen van migratie, benadrukt in de ziekte van Huntington

ZvH een ontwikkelingsziekte? ZvH stopt migratie neuronen in zich ontwikkelende hersenen. Kunnen we dit omkeren?

Geschreven door [Dr Michael Flower](#) | 12 juni 2017 | Bewerkt door [Professor Ed Wild](#)
Vertaald door [Vik Hendrickx](#) | Origineel gepubliceerd op 10 februari 2017

Huntingtine, het eiwit dat verantwoordelijk is voor de ZvH, is van fundamenteel belang voor de ontwikkeling van foetussen in de baarmoeder, maar de juiste rol die het precies speelt in dit ingewikkelde proces kennen we nog steeds niet. Normaal gesproken ontstaan neuronen diep in de zich ontwikkelende hersenen, migreren vervolgens naar de oppervlakte en maken daar een netwerk van verbindingen met andere neuronen. Maar de groep rond Sandrine Humbert toonde aan dat neuronen zonder huntingtine geblokkeerd zitten en nooit aankomen naar waar ze zouden moeten migreren. Neuronen met mutant huntingtine zijn niet beter af dan neuronen die helemaal geen huntingtine hebben. Echter, het opnieuw toevoegen van normaal huntingtine, of van de eiwitten met wie het samenwerkt, zorgt ervoor dat neuronen weer normaal kunnen migreren en biedt aantrekkelijke nieuwe manieren om de ZvH te behandelen.

Hoe maak je hersenen?

Ons leven start als één enkele cel wanneer de eicel van onze moeder wordt bevrucht door een spermacel van onze vader. Deze cel splitst zich voortdurend, vormt eerst een rond bolletje bestaande uit meerdere cellen en groeit dan verder in een wormvormige structuur die we embryo noemen. Langs de rug van het embryo ontstaat een smalle strook die naar binnen plooit en over de ganse lengte een buisje vormt. Het is deze 'neurale buis' die ons zenuwstelsel vormt: hersenen, ruggenmerg en al onze zenuwen. De wand van de buis heeft meerdere lagen. In de meest centrale laag, dicht bij het met vloeistof gevulde centrum, worden de zenuwcellen gevormd die we neuronen noemen.



We wisten dat huntingtine belangrijk was voor de ontwikkeling van hersenen bij embryo's, maar deze studie vertelt ons meer over het waarom en hoe.

Ieder neuron vormt twee vingerachtige tentakels, één neigt naar het buitenoppervlak van de zich ontwikkelende hersenen en de andere naar het centrum van de buis. Door deze verandering verplaatsen de neuronen zich naar het buitenoppervlak en rijpen ondertussen. Wij noemen dit migratie. Uiteindelijk wordt de buitenste laag van de hersenen bedekt met neuronen. Die laag heet de cortex. Zodra neuronen het oppervlak van de hersenen bereiken ontwikkelen zij meer tentakels en maken contact met andere neuronen waarlangs signalen kunnen worden doorgegeven.

De cortex is de sleutel tot al onze denkprocessen. Verschillende onderdelen beheren andere taken vb. sensatie, beweging en persoonlijkheid. Ziekten die de ontwikkeling van de hersenen verstoren staan bekend als **hersenenontwikkelingsstoornis**. Ze kunnen leiden tot veranderingen in de hersenstructuur die de gedachtenprocessen schaden of beroertes veroorzaken.

Hoe beïnvloedt het huntingtine eiwit de ontwikkeling van de hersenen?

We weten al dat het huntingtine-eiwit belangrijk is voor het maken van een embryo omdat de embryo's van muizen met lage huntingtine-niveaus defecten vertonen in hun zenuwstelsel, en muizenembryo's zonder huntingtine overleven zelfs niet tot aan de geboorte. We weten echter niet wat huntingtine zo belangrijk maakt in het ontwikkelende embryo! Sandrine Humbert's groep in Frankrijk heeft dit onderzocht.

Zeer vroeg tijdens de ontwikkeling van muizenembryo's heeft haar groep het huntingtine-gen in de neuronen uitgeschakeld. Hoewel de neuronen normaal verouderden, kwamen de twee tentakels niet tot ontwikkeling en migreerden de neuronen niet naar het oppervlak van de hersenen waardoor de cortex dunner werd. Zelfs neuronen die wel de cortex bereikten leken niet normaal waardoor minder verbindingen met andere neuronen tot stand kwamen. De gebreken werden niet beter met de tijd en waren nog steeds aanwezig toen de muizen verder groeiden.

Huntingtine later inactiveren **nadat** de neuronen migreerden heeft de dikte van de cortex niet beïnvloed, maar beperkte nog steeds de verbindingen die de neuronen onderling maakten.

“We begrijpen nu beter waarom huntingtine zo belangrijk is tijdens de ontwikkeling van een embryo, en deze kennis kan ons in de toekomst helpen bij het zoeken naar nieuwe behandelingen voor de ZvH ”

De groep installeerde vervolgens het normale gen terug in deze neuronen en toonden aan dat deze dan weer normaal migreerden.

Dus hebben we nu nog meer bewijs van het groot belang van huntingtine voor de ontwikkeling van de hersenen, maar we weten nog steeds niet precies hoe het dit doet.

Hoe juist controleert huntingtine de ontwikkeling van de hersenen?

Van huntingtine is bekend dat het samenwerkt met een ander eiwit dat **RAB11** heet en dat bepaalt hoe stoffen bewegen rond een neuron. Een dergelijk molecuul dat wordt vervoerd naar de groeiende armen van migrerende neuronen is **N-cadherin**, waarvan men weet dat het belangrijk is bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel.

Toen Humbert's groep huntingtine inactief maakte bleef N-cadherin vastzitten in het centrum van zich ontwikkelende neuronen, en werd niet vervoerd naar de normale plaats aan de voorrand van de migrerende cel. Echter, wanneer neuronen de opdracht kregen RAB11 te produceren bereikte N-cadherin de voorrand wel. Dit betekent dat wij een van de moleculaire elementen hebben geïdentificeerd die door huntingtine worden gebruikt, en door deze te vervangen kunnen we de normale hersenontwikkeling herstellen.

Dus, Humbert's groep begint enig zicht te krijgen op de normale functie van huntingtine in zich ontwikkelende hersenen. Echter huntingtine **ontbreekt niet** bij personen met de ZvH. Ze maken nog steeds het eiwit, maar het is een vorm die neuronen beschadigt. Dus, hoe is dit relevant voor de ZvH?



In deze studie werden in de cel enkele 'minions' geïdentificeerd die neuronmigratie bevorderen onder de orders van het huntingtine eiwit.

Hoe zit het met mutant huntingtine?

Zoals we eerder hoorden stopt met het uitschakelen van huntingtine in muisembryo's de migratie van neuronen naar het oppervlak van de hersenen. Zoals verwacht stelt het opnieuw inbrengen van normaal huntingtine de neuronen in staat hun bestemming toch te bereiken. Maar de neuronen bleven vastzitten in de diepe lagen toen men **mutant** huntingtine introduceerde. Dat suggereert dat het gemuteerde huntingtine-eiwit wat van zijn normale functie in de ontwikkeling van de hersenen heeft verloren.

Dus, veroorzaakt de abnormale ontwikkeling van de hersenen de symptomen van de ZvH?

Humbert's groep stelde vast dat door het inactiveren van huntingtine in zich ontwikkelende neuronen, deze niet in staat zijn de juiste vorm aan te nemen, de juiste locatie in de hersenen te bereiken en verbindingen met andere neuronen te maken. Mutant huntingtine had een gelijkaardig effect. Hierdoor weten we dat huntingtine een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van de hersenen, maar dat het dat niet alleen doet... het werkt door de verplaatsing van belangrijke eiwitten naar de voorkant van migrerende neuronen te sturen. Belangrijk, als men deze eiwitten kan vervangen, kan men de normale neurale ontwikkeling herstellen.

Traditioneel denken wij aan de ZvH als een aandoening voor volwassenen, want dat is wanneer de symptomen gewoonlijk beginnen. Maar zouden wij in het licht van dit nieuwe bewijs de ziekte niet beter een hersenontwikkelingsstoornis noemen? Wij weten met zekerheid dat we een decennium of meer voordat symptomen optreden, al subtiele veranderingen kunnen waarnemen in de hersenen van mutatie dragers. Ook is het zo dat er niet veel bewijs is dat de hier beschreven neuronmigratie optreedt bij mensen voordat het ziektebegin wordt vastgesteld. Om snel antwoorden te krijgen hebben wij de neiging om extreem gewijzigde muismodellen te gebruiken met mutaties die nooit bij mensen worden vastgesteld, vb. volledige eiwit deleties en extreme ZvH mutaties. Als iets

gelijkaardig zich zou voordoen in de zich ontwikkelende hersenen van mutatie dragers zou de impact waarschijnlijk meer subtiel zijn. Dit werk kan ons wel helpen bij het bestuderen van deze verschijnselen, en bij onze zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen die ons beschermen tegen mutant huntingtine. Wij weten nu beter waarom huntingtine zo belangrijk is voor het zich ontwikkelende embryo, en deze kennis kan ons in de toekomst wijzen op nieuwe behandelingen voor de ZvH. Het geeft ons ook belangrijke informatie die ons zal helpen te beslissen over hoe en wanneer we moeten overwegen om 'genremmende' medicatie toe te dienen, en om ervoor te zorgen dat het voordeel van het uitschakelen van mutant huntingtine opweegt tegen het risico op het verlagen van het 'normale' eiwit.

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

GLOSSARIUM

huntingtine-eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

embryo vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, bestaat slechts uit een paar cellen

© HDBuzz 2011-2020. 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 29 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/232>