

Eerst Dolly, nu Knorretje; een nieuw knock-in model voor de ziekte van Huntington bevestigd.

Voor het eerst in ZvH-onderzoek is een diermodel gemaakt bij varkens met behulp van 2 geavanceerde DNA-bewerkingen

Geschreven door Caroline Casey

6 augustus 2019

Bewerkt door Dr Jeff Carroll

Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 10 juli 2018

Spannend nieuws voor het ZvH-onderzoeksveld deze maand: de creatie van een nieuw genetisch betrouwbaar model voor varkens. Met behulp van een combinatie van geavanceerde DNA-hulpmiddelen konden onderzoekers ZvH-varkens ontwikkelen die niet alleen de selectieve hersenceldood nabootsen die wordt gezien bij de ZvH, maar ook een breed scala aan andere symptomen die worden waargenomen bij de ziekte.

Diermodellen

Neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Huntington (ZvH) zijn bijzonder lastig voor onderzoekers om te bestuderen, omdat in tegenstelling tot bijvoorbeeld lever- of nierziekten het orgaan dat beschadigd is (de hersenen) niet echt beschikbaar is om een staaltje uit te nemen. Daarom moeten we het doen met de op een na beste oplossing: diermodellen, om de schade en symptomen die we bij menselijke patiënten zien te reproduceren.

De meeste informatie die we tot nu toe over de ZvH hebben, is verzameld uit dergelijke modellen, met name studies die in muizen zijn voltooid. We kunnen wel stellen dat zonder deze geweldige tools, het ZvH-onderzoek enkele tientallen jaren achter zou blijven op waar we nu zijn! Dit gezegd zijnde: een muis is een muis ... geen mens. Er zijn verschillen in hersenstructuur, grootte, levensduur en ga zo maar door. Daarom is niet alles wat ontdekt is in ZvH-muismodellen ook gevonden bij de mens.



Een nieuw varkensmodel van de ziekte van Huntington heeft onderzoekers enthousiast gemaakt

En nu... varkens

Wat we echt nodig hebben, is een tussenoplossing, een groter dier dat meer overeenkomsten heeft met mensen, een opstapje of een soort stapsteen als het ware. Het toeval wil dat dit letterlijk is wat we nu hebben dankzij de gezamenlijke inspanningen van een Amerikaans-Chinees team.

Onderzoekers van Emory University en het Jinan University Guangdong-Hongkong-Macau Institute of CNS Regeneration hebben een genetisch model van de ZvH ontwikkeld bij varkens met behulp van twee zeer knappe technieken die gebaseerd zijn op genoombewerking. Dit is een handig proces waarbij wetenschappers het DNA van een cel aanpassen en kunnen bewerken, en soms de fouten die de natuur heeft gemaakt kunnen corrigeren. Als je een tekst moet inleveren, maak je normaal gesproken ook eerst een voorontwerp. Wel in dit geval is de natuur de eerste versie en zijn de wetenschappers de proeflezers. De technieken die in dit specifieke onderzoek werden gebruikt, worden CRISPR / Cas9 genoemd (zie <https://nl.hdbuzz.net/244>) en somatische nucleaire overdracht (een laboratoriumtechniek voor het maken van een eicel met een vreemde donorkern). Deze laatste techniek werd ook in 1996 gebruikt om het schaap Dolly te klonen.

Hoe werkt dit nu precies? Is het heel technisch en lastig om dat te doen? In wezen wel, maar het is superstraffe wetenschap en zoals deze studie laat zien, goed doenbaar!

“Alsof dat niet straf genoeg was, was het echt spannende resultaat van dit nieuwe werk dat, de varkens zeer dramatische symptomen vertoonden die erg leken op wat men bij menselijke ZvH-patiënten vaststelt. ”

Simpel gezegd: we kunnen de varkensversie van het huntington- gen nemen, een deel eruit knippen en het direct omruilen voor de menselijke versie die de ZvH veroorzaakt. Dit is het gedeelte ‘proeflezen’. De auteurs deden dit in varkenshuidcellen, maar toen (en dit is het echte straffe deel) namen ze de kern van de cel, die al het DNA bevat, weg en plaatsten deze kern in wat een varkensembryo zou worden. Met behulp van een ‘draagzeug’ fokten

ze verschillende generaties en ontdekten dat de verandering met succes werd doorgegeven van 'ouder' op 'kind' op dezelfde manier als waarop de ZvH bij de mens wordt doorgegeven. Het resultaat was een groep biggen waarvan sommige de ziekte van Huntington hadden.

Voordelen van het varkensmodel

Alsof dat niet straf genoeg was, was het echt spannende resultaat van dit nieuwe werk dat, de varkens zeer dramatische symptomen vertoonden die erg leken op wat men bij menselijke ZvH-patiënten vaststelt. De bewegingsafwijkingen, of chorea, die patiënten ervaren, werden ook gezien in de varkens die wandel- en loopproblemen ontwikkelden naarmate ze ouder werden. Video's van de varkens brengen zeer duidelijke bewegingsafwijkingen aan het licht die echt op de problemen bij ZvH-patiënten lijken. Verrassend genoeg heeft geen enkel knaagdiermodel van de ZvH dit soort bewegingsproblemen, wat een groot probleem was bij het testen van nieuwe therapieën in de ZvH-muismodellen.

Met betrekking tot de hersenveranderingen hadden de ZvH-varkens opvallend veel gelijkaardige schade als ZvH-patiënten. Je hebt misschien al eerder gehoord van middelgrote stekelige neuronen in de context van de ZvH (geen woordspelingen hier, ze zijn echt stekelig). Deze neuronen zijn de eerste slachtoffers in de hersenen van ZvH-patiënten en sterven zeer snel in de loop van de ziekte, wat waarschijnlijk de bewegingsproblemen verklaart die zich reeds vroeg in het proces voordoen.



Nauwkeurige bewerking van varkens-DNA werd uitgevoerd met behulp van technieken voor het bewerken van genen

Onderzoekers zijn nog steeds verward over de reden waarom dit selectieve cel verlies plaatsvindt, en ondanks decennia van onderzoek weten we nog steeds niet echt waarom die stekelige exemplaren zo gevoelig zijn! Misschien gaat er straks een lampje branden, want bij deze varkens vonden de onderzoekers selectief verlies van stekelige neuronen evenals vele andere neurologische kenmerken van menselijke ZvH.

Vergelijkbaar met wat elders in het lichaam gebeurt, krijg je een immuunrespons als er een verwonding in de hersenen is. In de hersenen worden gespecialiseerde cellen ‘ingeschakeld’ wanneer schade optreedt in een proces dat gliosis wordt genoemd. Deze immuunrespons wordt gevonden in de hersenen van mensen met de ZvH. Eerdere diermodellen hebben daarentegen doorgaans moeite gehad om dit kenmerk van ziekte na te bootsen. Hier biedt het knock-in- varkensmodel opnieuw een voordeel. De onderzoekers vonden duidelijk bewijs van gliose bij zieke varkens - deze studie heeft echt de klus geklaard!

Wat u misschien niet weet over de ZvH, is dat de meerderheid van de patiënten niet sterft aan de hersenbeschadiging zelf, maar aan de gevolgen van die beschadiging. De hersenen sturen al onze bewuste handelingen evenals alles wat we doen zonder erover na te denken, zoals bijv. ademen.

Wanneer we grote delen van de hersenen verliezen, heeft dit allerlei gevolgen. Alles in ons lichaam lijdt hieronder als gevolg daarvan, en het zijn eigenlijk de ademhalingsmoeilijkheden en longontsteking die zoveel ZvH-patiënten het leven kosten. Dit is nog nooit eerder aangetoond in een ZvH-diermodel, maar de knock-in- varkens in dit onderzoek ontwikkelden exact dezelfde ademhalingsmoeilijkheden die patiënten ervaren, wat behoorlijk baanbrekend is.

Al deze dingen samen maken het zeer spannend voor een ZvH-onderzoeker, omdat het erop lijkt dat we eindelijk een model hebben dat de evolutie van een ZvH-brein en -lichaam van begin tot eind nabootst. Maar de beroering stopt niet daar; dankzij de fysieke grootte van varkens kunnen we potentiële behandelingen en gespecialiseerde medicijnafgiftes testen die voorheen onmogelijk waren.

Neem bijv. de potentiële behandeling in de krantenkoppen momenteel, een ASO gemedieerde HTT-verlaging. Dit moet worden afgeleverd door middel van een lumbale punctie, dwz het moet direct in de wervelkolom worden geïnjecteerd. Ik daag jullie uit, zelfs degenen met de meest standvastige handen om dat bij een muis te proberen ... het zal niet gebeuren – bij een varken echter, is dit veel beter te doen.

“Al deze dingen samen maken het zeer spannend voor een ZvH-onderzoeker, omdat het erop lijkt dat we eindelijk een model hebben dat de evolutie van een ZvH-brein en -lichaam van begin tot eind nabootst. ”

Wat betekent dat voor ons?

Dit gezegd zijnde, niets in het leven is perfect en deze studie is geen uitzondering. Grotere diersoorten kosten meer in termen van huisvesting en voeding, plus het duurt langer voordat de dieren zich ontwikkelen en volwassen worden, wat een belemmering kan zijn voor de snelheid waarmee nieuwe ontdekkingen worden gedaan. Dit heeft ongetwijfeld

bijgedragen aan het lage aantal dieren dat werd gebruikt in de hier besproken experimenten. De auteurs hebben dit echter wel ingezien en toegegeven dat meer rigoureuze tests vereist zijn en ook in de pijplijn zitten.

Los daarvan is dit nieuwe model behoorlijk ongelooflijk en zou het vele deuren moeten openen voor toekomstig onderzoek naar ZvH en naar wereldwijde samenwerking. Dus namens ZvH-onderzoekers over de hele wereld, 'met dit varkentje zal het wel lukken'.

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

GLOSSARIUM

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

genoombewerking gebruik van zinkvinger enzymen om het DNA te veranderen.

'Genoom' is een woord voor al het DNA dat wij hebben.

therapieën behandelingen

knock-in een organisme waarvan een van de genen veranderd is, bijvoorbeeld door het toevoegen van een lange CAG herhaling in het huntington-gen

chorea Onvrijwillige, onregelmatige en 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

CRISPR systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken

HTT Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

© HDBuzz 2011-2025. 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 16 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/260>