

Expansies begrijpen op celniveau

Wetenschappers hebben gekeken naar CAG-verlenging in hersenen van mensen met huntinton om te zien welke cellen worden beïnvloed.



Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 14 mei 2024

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#) en [Dr Leora Fox](#)

Vertaald door [Vik Hendrickx](#)

Origineel gepubliceerd op 12 maart 2024

In twee recente studies hebben wetenschappers onderzocht hoe tijdens de ziekte van huntington verschillende delen van de hersenen worden beïnvloed door CAG-verlengingen in individuele hersencellen. De wetenschappers onderzochten hersenen van mensen met en zonder huntington, na hun overlijden. Ze volgden moleculaire veranderingen op in de hersengebieden die men de cortex en het striatum noemt. Deze studies hebben nieuwe inzichten gegeven in hoe de ziekte evolueert. Laten we hier dieper op ingaan!

Specifieke hersengebieden zijn vatbaar voor schade bij huntington

Dat bij mensen met huntington sommige gebieden van de hersenen meer worden aangetast dan andere weten we al lang. In deze kwetsbare delen sterven specifieke soorten hersencellen sneller af dan andere. Dit proces staat bekend als degeneratie.



Post-mortem hersenmonsters zijn uiterst waardevol om onderzoekers te helpen om precies te begrijpen wat er gebeurt bij mensen met huntinton.

De onderliggende redenen waarom sommige cellen meer worden aangetast dan andere zijn echter niet erg duidelijk. Onderzoekers wereldwijd trachten hierover duidelijkheid te brengen. Dit kan ons wellicht inzicht geven in hoe huntington precies verloopt en hoe het

zou kunnen behandeld worden.

In twee recente papers afkomstig uit hetzelfde laboratorium van de Rockefeller University in New York hebben wetenschappers zeer nauwkeurig gekeken naar moleculaire veranderingen die plaatsvinden in verschillende types hersencellen bij huntington. Daarbij werd gebruik gemaakt van genereus gedoneerde hersenmonsters van overleden personen met en zonder huntington. Het team scheidde het hersenweefsel zorgvuldig in de afzonderlijke celsoorten.

De twee studies richtten zich op verschillende delen van de hersenen, de eerste studie concentreerde zich op een regio genaamd cortex, en de tweede studie onderzocht cellen die samen het striatum en de kleine hersenen vormen. Elke hersenregio bestaat uit veel verschillende soorten cellen, dus ze gebruikten speciale markers om alle cellen per type te sorteren. Vervolgens konden ze met behulp van geavanceerde genetische technologieën allerlei moleculaire veranderingen meten in de diverse celtypes.

Verband leggen tussen somatische expansie en het begin van symptomen

“Dankzij enorme vooruitgang in DNA-sequentietechnologie kunnen we nu kijken naar de CAG-lengte in elke afzonderlijke cel.”

Eén van de veranderingen waar de wetenschappers naar keken in elke cel was het CAG-getal in het huntingtine-gen. Op genetisch niveau spreekt men van huntington als mensen meer dan 36 zich herhalende C-A-G DNA-letters hebben in hun huntingtine-gen, waarbij de meeste mensen met huntington 40 tot 50 CAG's hebben en mensen zonder ongeveer 18.

Al enige tijd weten we dat bij bepaalde soorten cellen dit CAG-getal niet stabiel is en gedurende iemands leven zal veranderen en vaak veel langer wordt. Dit proces van CAG-toename in sommige cellen staat bekend als somatische expansie. Het is belangrijk op te merken dat een bloedcel een celtype is met een stabiel CAG-getal in vergelijking met andere celtypes. Dus als je op 18-jarige leeftijd een genetische test hebt ondergaan, zal dat aantal vrijwel zeker hetzelfde zijn als deze test op 50-jarige leeftijd wordt herhaald.

Somatische expansie werd een hot topic in huntington-onderzoek toen studies van genetische modificatoren die ingrijpen op de leeftijd waarop symptomen worden waargenomen, verwezen naar exact die genen waarvan we denken dat ze de somatische expansie controleren. Samen suggereert dit dat er een verband is tussen hoe groot een CAG-getal wordt tijdens het leven van iemand met huntington, en hoe vroeg symptomen van de ziekte worden waargenomen.

Dankzij enorme vooruitgang in DNA-sequencingtechnologie kunnen we nu kijken naar hoe lang het CAG-getal is in elke afzonderlijke cel. Sterker nog, dit is precies wat het team van Rockefeller heeft gedaan. Dus wat hebben ze gevonden?



Veel wetenschappers bestuderen somatische expansie, en vergelijken hun gegevens en bevindingen in een poging te begrijpen hoe dit proces impact heeft op huntington.

Foto of beeldvorming: Joseph Mucira

Interessante conclusies uit de cortex

In de eerste studie die dit jaar is gepubliceerd, zoomden de wetenschappers in op een deel van de hersenen dat de cortex wordt genoemd - het rimpelige buitenste deel van de hersenen. Studies waarbij gedetailleerde hersenscans werden genomen bij mensen met huntington hebben aangetoond dat dit deel van de hersenen dunner wordt. Ze hebben ook ontdekt dat verbindingen tussen hersencellen in dit deel van de hersenen in de loop van de ziekte verloren gaan en dat de cellen de neiging vertonen om vroeg af te sterven. Veranderingen in de cortex veroorzaken cognitieve achteruitgang en psychiatrische symptomen die veel mensen met huntington ervaren.

De wetenschappers ontdekten dat een specifiek type hersencel, genaamd Layer 5a corticostriatale projectie-neuronen (wat een naam!?), verloren gaat bij mensen met huntington. Deze cellen sterven vroeg af tijdens de ziekte, zowel bij mensen als bij apen. Hoewel deze cellen te vinden zijn in de gerimpelde cortex, maken ze verbindingen helemaal tot in het centrum van de hersenen, naar het striatum, het gebied dat het meest kwetsbaar is bij huntington.

Interessant was dat het team ontdekte dat toenames van het CAG-getal plaatsvonden in veel verschillende soorten zenuwcellen in de cortex, inclusief in cellen die relatief gezond blijven. CAG-toenames werden waargenomen in de kwetsbare Layer 5a-hersencellen, maar ook in andere cellen - Betz-cellen -, die niet zo ernstig worden getroffen door huntington. Dit leidde de onderzoekers tot de conclusie dat een toename in het CAG-getal op zichzelf niet voldoende is om cellen ziek te maken.

“Toen het team naar de CAG-lengte keek in afzonderlijke celtypen, ontdekten ze dat in de MSN's de grootste CAG-toename had plaatsgevonden. ”

Verrassende bevindingen uit het striatum

In de tweede studie richtten de onderzoekers zich op het striatum, een hersengebied in het centrum van ons hoofd, tevens het deel van de hersenen dat het meest wordt aangetast door huntington. Een type hersencel genaamd medium spiny neurons (middelgrote stekelige neuronen) of MSN's wordt in dit deel van de hersenen gevonden, en is bij onderzoekers bekend als het meest vatbaar voor afsterven bij mensen met huntington.

Toen het team keek naar het CAG-getal in individuele celtypes van dit deel van de hersenen, ontdekten ze dat de MSN's de grootste CAG-toename kenden. Andere cellen in het striatum die niet zo worden aangetast door huntington, zoals een type zenuwcel genaamd ChAT+, hadden ook grote veranderingen in hun CAG-aantal.

De onderzoekers keken naar hersencellen van iemand met SCA3 (spinocerebellaire ataxie type 3) een hersenziekte vergelijkbaar met huntington. Ze wordt veroorzaakt door een toename van CAG's in een gen genaamd Ataxin3. Mensen met SCA3 verliezen hersencellen, echter niet specifiek cellen van het MSN-type, zoals bij huntington.



Deze studies werden mogelijk gemaakt door de belangloze donaties van familieleden van mensen met huntington- dankjewel!

Bij deze ziekte ontdekten ze ook dat het CAG-getal toenam in de MSN-cellen, maar niet in andere hersencelsoorten, ook al werden de MSN-cellen in de hersenen van deze mensen minder aangetast. Dit betekent dat MSN's misschien gewoon bijzonder vatbaar zijn voor verlengde CAG-herhalingen, ongeacht het gen dat drager is van de lange CAG-herhalingen. De voortdurend toenemende CAG-herhaling is dus misschien niet de directe reden dat die cellen afsterven.

Wat betekent dit allemaal?

Beide studies geven aan dat in huntington een toenemend CAG-getal slechts één van de noodzakelijke stappen zou zijn om cellen ziek te maken. Op zichzelf zou somatische expansie mogelijk geen celdood kunnen veroorzaken, aangezien de onderzoekers CAG-verlengingen rapporteren in cellen die bij huntington niet vatbaar zijn voor celdood, zoals de Betz-cellen.

Beide studies keken ook naar andere kenmerken van deze cellen. Zowel bij mensen met als

bij mensen zonder huntington onderzochten ze grondig in elke hersencel, welke genen aan staan en welke uit. Ze ontdekten dat huntington globale veranderingen veroorzaakt in de soorten genen die aan of uit staan. Dit is ook al eerder aangetoond door vele andere onderzoeksgroepen. Wetenschappers denken dat deze veranderingen toxiciteit kunnen veroorzaken, waardoor de gezondheid van de cellen wordt aangetast en deze uiteindelijk sterven.

“Wat beide studies aangeven is het idee dat een toenemend CAG-nummer bij huntington slechts een eerste stap is naar het ziek worden van cellen.”

De onderzoekers denken dat verbindingproblemen ook kunnen bijdragen aan celdood. In de cortex vonden ze veranderingen in kwetsbare cellen waardoor de wijze waarop deze zich kunnen verbinden met cellen waarmee ze communiceren in andere delen van de hersenen verandert. Deze disconnectie vermindert niet alleen het vermogen van het ene hersengebied om te communiceren met een ander gebied, maar verzwakt na verloop van tijd ook de cellen zelf.

Andere onderzoeksgroepen testen nog steeds de hypothese dat somatische expansie de belangrijkste drijvende kracht is achter huntington. Ze gebruiken diverse andere technologieën om de CAG-aantallen te meten. Vroege voorbeelden van deze datasets [zie de recente therapeutische bijeenkomst](#) suggereren dat ook andere resultaten mogelijk zouden kunnen zijn. We verwachten veel meer onderzoek op dit gebied in de toekomst.

Wetenschap wordt alleen mogelijk gemaakt door patiënten en gezinnen

Het is erg belangrijk om op te merken dat bijna alle bevindingen van deze twee zeer belangrijke studies mogelijk zijn gemaakt doordat de onderzoekers toegang hadden tot uiterst kostbare post-mortem hersenmonsters. In beide studies vergeleken de wetenschappers hersenmateriaal van overleden mensen met of zonder huntington, die belangeloos hun hersenen hebben gedoneerd aan de wetenschap om verder onderzoek te bevorderen. Dit is een geweldige onzelfzuchtige daad die enorm veel impact heeft op onderzoek om huntington beter te begrijpen. Het heeft als uiteindelijk doel op een dag een medicijn te vinden dat de ziekte kan vertragen, stoppen of omkeren.

Hoewel het doneren van hersenen misschien niet iets is waar iedereen zich comfortabel bij voelt of toe in staat is, kan je, als je geïnteresseerd bent, je richten tot het HDSA, HSC, [het Brain Donor Project](#), en andere patiëntenorganisaties voor informatie en bronnen over wat deze beslissing inhoudt en wat de volgende stappen zijn. Ook HDBuzz art 366, “Hoed af voor donoren die hun brein afstaan (<https://nl.hdbuzz.net/366> gaat dieper in op dit onderwerp.

Sarah Hernandez is een medewerker van de Hereditary Disease Foundation, die

financiering heeft verstrekt of nog steeds verstrekt aan onderzoekers die bijdragen aan werk dat in dit artikel wordt genoemd. Rachel Harding en Leora Fox hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

spinocerebellaire ataxie Een familie van ziekten die leiden tot karakteristieke bewegingsaandoeningen. Veel soorten spinocerebellaire ataxie worden veroorzaakt door dezelfde soort mutatie als bij de ZvH, een CAG-expansie.

CAG-herhaling Het stukje DNA aan het begin van het Huntington-gen, dat de CAG-sequentie bevat die vele malen wordt herhaald en abnormaal lang is bij mensen die de ziekte van Huntington zullen ontwikkelen.

© HDBuzz 2011-2024. 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

Generereerd op 21 mei 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/360>