

2024 HDBuzz Prijs: Naast zenuwcellen – wat zijn de andere spelers in het HD-brein?

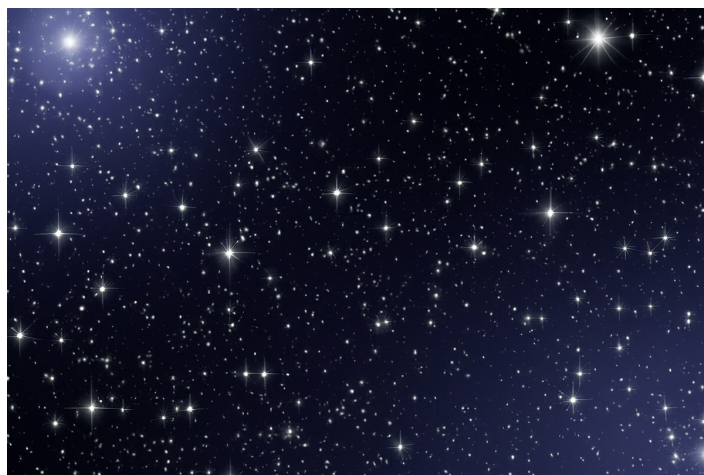
We zijn trots om Jenny Lange aan te kondigen als winnaar van de 2024 HDBuzz Prijs! Onze hersenen bestaan uit verschillende soorten cellen die elk een unieke rol spelen in de ZvH. Deze studie richt zich op astrocyten, en hun rol in de ZvH.

Geschreven door [Dr Jenny Lange](#) | 11 december 2024 | Bewerkt door [Dr Rachel Harding](#)
Vertaald door [Nadine van de Zande](#) | Origineel gepubliceerd op 25 november 2024

Een nieuwe studie, geleid door onderzoekers van de Columbia universiteit, gebruikte hersenweefsel van overleden personen om aan te tonen dat een speciaal type hersencel, astrocyten genaamd, mogelijk een rol speelt in het verlies van bepaalde zenuwcellen bij de ziekte van Huntington (ZvH). Dit kan belangrijke implicaties hebben voor ons begrip van de ziekteprogressie en voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën die specifiek op deze cellen gericht zijn.

Stervormige astrocyten zijn essentieel voor een gezonde hersenfunctie

Zenuwcellen zijn verantwoordelijk voor het verzenden van signalen door de hersenen, die ons gedrag en onze stemming regelen en de communicatie tussen hersenen en lichaam ondersteunen. Deze cellen worden het meest getroffen bij de ZvH en gaan geleidelijk verloren naarmate de ziekte vordert.



Astrocyten zijn vernoemd naar hun sterachtige vorm. Net als sterren zijn er veel verschillende soorten astrocyten.

Naast zenuwcellen bestaan onze hersenen uit verschillende andere soorten cellen, waaronder astrocyten. Astrocyten spelen een cruciale rol bij het ondersteunen van de gezondheid van zenuwcellen en helpen bij de verwerking van informatie.

Net als zenuwcellen – en eigenlijk de meeste celtypen in ons lichaam – hebben ook astrocyten het huntingtine-gen geactiveerd. Bij mensen met de ZvH betekent dit dat ze het giftige huntingtine-eiwit produceren.

Verschillende studies hebben gesuggereerd dat dit kan leiden tot een verminderde werking van astrocyten in hersenen bij de ZvH, waaronder veranderingen in hoe ze samenwerken met zenuwcellen. Deze veranderingen worden vermoedelijk geassocieerd met de progressie van de ZvH. Deze nieuwe studie probeerde precies te achterhalen welke veranderingen optreden in astrocyten bij de ZvH.

Astrocyten: niet alle types zijn hetzelfde

Onderzoekers weten al lang dat bij mensen met de ZvH zenuwcellen in specifieke hersengebieden kwetsbaarder zijn voor sterfte, een proces dat neurodegeneratie wordt genoemd. In deze studie onderzochten de auteurs hoe genen worden aan- of uitgezet in verschillende hersengebieden met behulp van weefsel van overleden donoren. Ze ontdekten dat verschillen in genexpressie tussen gezonde en ZvH-donoren gekoppeld waren aan specifieke hersengebieden en bepaalde typen zenuwcellen.

“Naast zenuwcellen bestaat ons brein uit verschillende andere soorten cellen, waaronder astrocyten. Astrocyten spelen een belangrijke rol bij het ondersteunen van de gezondheid van zenuwcellen en helpen bij de verwerking van informatie.”

Astrocyten zijn, net als zenuwcellen, geen uniforme celtypen. Ze worden zo genoemd vanwege hun sterachtige vorm en, net als sterren aan de hemel, zijn er veel verschillende typen astrocyten. Deze verschillen in vorm, structuur, functie, en hoe ze met andere cellen samenwerken. De onderzoekers identificeerden verschillende subgroepen astrocyten in hersengebieden die kwetsbaar of juist veerkrachtig zijn tegen neurodegeneratie bij de ZvH.

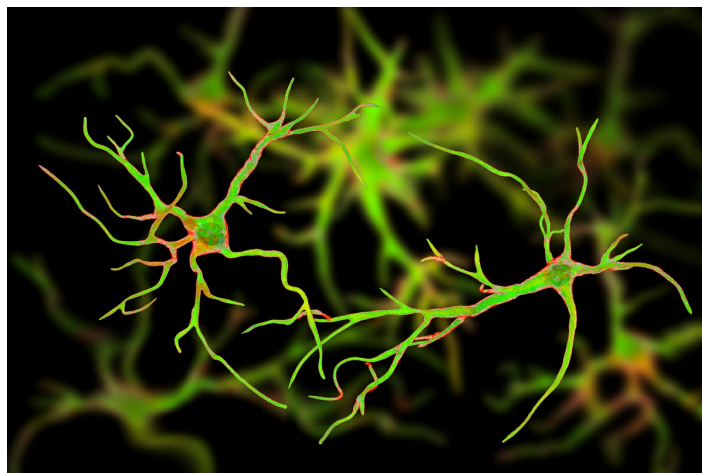
Opmerkelijk is dat er een bepaalde subgroep van astrocyten aanwezig was in de hersenen bij de ZvH, maar niet in gezonde controlehersenen. Dit was in het gebied genaamd de nucleus caudatus. In dit gebied is de zenuwcelsterfte bij de ZvH bijzonder hoog. Dit resultaat benadrukt dat niet alleen zenuwcellen worden aangetast in kwetsbare hersengebieden, maar ook dat subgroepen van astrocyten veranderen.

De aanwezigheid van deze specifieke subgroep astrocyten betekende dat astrocyten met specifieke functies waren vervangen, wat invloed kan hebben op de interactie met zenuwcellen in dit gebied. Bij het onderzoeken van verschillende stadia van de

ziekteprogressie waren bepaalde clusters van astrocyten óf verhoogd óf verminderd aanwezig. Dit kan van invloed zijn op hoe deze astrocyten zenuwcellen ondersteunen of mogelijk bijdragen aan hun verlies.

Hoe beïnvloeden veranderingen in functies van astrocyten de zenuwcellen?

Astrocyten hebben veel verschillende functies, maar één van de belangrijkste is de rol in de hersenstofwisseling. De cellen helpen bij het beheren en verwerken van voedingsstoffen die zenuwcellen nodig hebben om gezond te blijven en goed te functioneren. Deze voedingsstoffen bestaan uit verschillende soorten suikers, cholesterol en vetten.



Verschillende soorten astrocyten kunnen zenuwcellen beschermen tegen schade. Het verlies van astrocyten kan bijdragen aan neurodegeneratie bij HD.

Er zijn veel verschillende soorten vetten en vetachtige stoffen, ook wel lipiden genoemd, in de hersenen. Eerdere onderzoeken hebben veranderingen aangetoond in de hoeveelheid specifieke soorten vetten in hersenen bij de ZvH in vergelijking met hersenen van mensen zonder de ZvH. De onderzoekers in deze studie ontdekten dat de hoeveelheid van verschillende soorten vetten correleerde met de ernst van de ziekte in het hersenweefsel.

Maar hoe beïnvloeden verschillende lipiden zenuwcellen? Om dit te testen, werden gezonde zenuwcellen in een laboratorium gekweekt en blootgesteld aan een stressfactor, samen met de specifieke lipiden die in de studie werden geïdentificeerd. Onder deze omstandigheden leken deze lipiden giftig te zijn en veroorzaakten ze het afsterven van zenuwcellen.

Een openstaande vraag is of en hoe astrocyten bijdragen aan de veranderingen in lipidenexpressie. Het is nog niet bekend of astrocyten een rol spelen bij het reguleren van deze specifieke lipiden. Aangezien astrocyten echter het celtype zijn dat het grootste deel van de lipiden opneemt en afscheidt, is het belangrijk dat toekomstig onderzoek vaststelt of astrocyten bijdragen aan het verlies van zenuwcellen door veranderingen in de vetstofwisseling.

Astrocyten: held of vijand?

Deze studie ontdekte een specifiek type astrocyt dat veel voorkomt in hersengebieden die minder worden aangetast door de ZvH, maar nauwelijks voorkomt in de meest aangetaste hersengebieden. Ze ontdekten dat dit type astrocyt een specifieke groep genen sterker tot expressie bracht dan normaal. Deze genen coderen voor een type eiwit dat metallothioneïnen wordt genoemd.

“Veel van de bevindingen uit deze studie zijn gebaseerd op menselijk post mortem hersenweefsel en zouden niet mogelijk zijn geweest zonder orgaandonatie. Het is de genereuze en onbaatzuchtige bijdrage van individuen die onderzoek zoals dit mogelijk maakt. ”

De metallothioneïne-eiwitten helpen cellen te beschermen tegen een schadelijke vorm van stress, genaamd oxidatieve stress. Deze stress wordt veroorzaakt door een disbalans tussen ‘slechte’ reactieve moleculen en ‘goede’ antioxidanten. Verhoogde niveaus van oxidatieve stress zijn eerder gemeld bij de ZvH en zijn schadelijk voor cellen.

Astrocyten spelen naar verluidt een sleutelrol in het beschermen van zenuwcellen tegen schade door oxidatieve stress. De onderzoekers in deze studie identificeerden een specifiek gen, metallothioneïne-3, dat werd geassocieerd met een neuroprotectieve subgroep astrocyten. Wanneer zenuwcellen in het laboratorium werden blootgesteld aan gifstoffen, konden de astrocyten die hogere niveaus van dit gen tot expressie brachten, deze zenuwcellen beschermen tegen celdood.

Een nieuwe modifier van de ZvH?

Bij de ZvH hangt de leeftijd waarop de symptomen beginnen doorgaans samen met het aantal CAG-herhalingen in het huntingtine-gen, waarbij meer CAG-herhalingen leiden tot een vroegere beginleeftijd. Echter, er is nog steeds een grote variatie in beginleeftijd bij mensen met hetzelfde aantal CAG-herhalingen. Dit is deels te wijten aan genetische modificatoren; kleine veranderingen in het DNA die ook de beginleeftijd van symptomen kunnen beïnvloeden.

In deze studie werden 390 mensen met de ZvH onderzocht op genetische kenmerken in het metallothioneïne-3-gen die samenhangen met de leeftijd waarop symptomen voor het eerst verschijnen.



Het kweken van cellen in een 'schaaltje' stelt onderzoekers in staat om in een laboratorium de effecten van verschillende soorten stress op hersencellen te bestuderen.

Drie kleine genetische kenmerken leken gekoppeld aan een later begin van symptomen bij mensen met de ZvH, terwijl twee andere genetische veranderingen de expressie van dit gen in een specifiek hersengebied, de prefrontale cortex, leken te verhogen. Dit benadrukt de potentiële klinische relevantie van dit gen en kan een nieuwe strategie vormen om astrocyten therapeutisch te beïnvloeden door geneesmiddelen te ontwerpen die de expressie van het metallothioneïne-3-eiwit veranderen.

Astrocyten – een potentiële therapeutische target bij de ZvH?

De meeste cellen die verloren gaan bij de ZvH zijn zenuwcellen, maar dankzij studies zoals deze leren we meer over hoe andere celtypen en hun functies worden beïnvloed in het brein bij de ZvH. De hersenen zijn ongelooflijk complex, en door meer te begrijpen over andere cellen zoals astrocyten, leren we ook meer over hoe veranderingen in interacties tussen cellen kunnen leiden tot neurodegeneratie.

Het ontrafelen van de complexe relaties tussen zenuwcellen en astrocyten kan essentieel zijn voor de ontwikkeling van effectieve therapieën voor de ZvH. Ik zie de hersenen graag als een orkest, waarin alle instrumenten goed moeten samenwerken. Daarom is het niet voldoende om alleen zenuwcellen aan te pakken; therapieën moeten zich richten op alle cellen die door de ZvH worden beïnvloed.

Veel van de bevindingen uit deze studie zijn gebaseerd op menselijk post mortem hersenweefsel en zouden niet mogelijk zijn geweest zonder orgaandonatie. Het is de genereuze en onbaatzuchtige bijdrage van individuen die onderzoek zoals dit mogelijk maakt.

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
therapieën behandelingen

© 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 24 maart 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/394>