

Aanzienlijke verschillen tussen geslachten gezien in resultaten van ALS-genonderzoek.
Bevindingen kunnen helpen bij het ontwerpen van therapieën gericht op motorneuronen.

De genexpressieprofielen van motorneuronen - de gespecialiseerde zenuwcellen die beweging controleren en verloren gaan bij amyotrofische laterale sclerose (ALS) - variëren tussen mannen en vrouwen, met substantiële verschillen tussen de geslachten in een nieuwe studie uitgevoerd met geïnduceerde pluripotente stamcellen, of iPSC's.

"De gegevens met behulp van iPSC-afgeleide motorneuronen laten een significante scheiding tussen mannen en vrouwen zien", wat een weerspiegeling is van "wijdverbreide inherente genexpressieverschillen tussen mannelijke en vrouwelijke neuronale cellen en weefsels", aldus de onderzoekers.

"De opvallende sekseverschillen in onze gegevens suggereren dat mannen en vrouwen mogelijk afzonderlijk moeten worden geanalyseerd, waardoor twee keer zoveel proefpersonen nodig zijn voor onderzoeken met een gelijkwaardig vermogen", schreef het team.

Na rekening te hebben gehouden met deze op geslacht gebaseerde genetische verschillen, konden de wetenschappers een reeks van meer dan 350 genen identificeren die abnormaal actief zijn bij mannelijke ALS-patiënten. Deze bevindingen kunnen helpen om de verschillen tussen de geslachten bij ALS beter te begrijpen — en uiteindelijk om meer gerichte therapieën voor mannen en vrouwen te ontwerpen.

"Het is bekend dat vrouwen minder kans hebben om ALS te krijgen dan mannen, en als ze de diagnose krijgen, is het over het algemeen wat later in het leven en treft het verschillende sets van motorneuronen," Clive Svendsen, PhD, de hoofdauteur van de studie, zei in een persbericht en voegde eraan toe: "Nu we genexpressiepatronen hebben ontdekt die mannelijke en vrouwelijke motorneuronen kunnen onderscheiden, kan dit helpen bij het ontwerpen van therapieën in de toekomst."

Studie vindt genetische verschillen tussen de geslachten bij ALS

De bevindingen van de onderzoekers werden gedetailleerd beschreven in een studie, "Large-scale differentiation of iPSC-derived motor neurons from ALS and control subjects", gepubliceerd in het tijdschrift Neuron. Het werk werd geleid door wetenschappers van het Cedars-Sinai Board of Governors Regenerative Medicine Institute in Los Angeles, Californië, waarvan Svendsen uitvoerend directeur is.

ALS wordt veroorzaakt door het afsterven en disfunctioneren van motorneuronen, en het bestuderen ervan bij mensen is essentieel om de ziekte te begrijpen. Het is echter niet haalbaar om motorneuronen van patiënten te verzamelen voor onderzoek - en daar komen iPSC's om de hoek kijken.

iPSC's zijn stamcellen die worden gegenereerd uit andere, gemakkelijk toegankelijke cellen - in deze studie gebruikten de onderzoekers bloedcellen die waren verzameld via een eenvoudige bloedafname. Wanneer ze de juiste biochemische aanwijzingen krijgen, kunnen iPSC's worden geprogrammeerd om uit te groeien tot andere soorten cellen, zoals motorneuronen.

Als onderdeel van een grootschalige onderzoeksinspanning genaamd Answer ALS, ontwikkelden de onderzoekers iPSC's van 341 ALS-patiënten en 92 controles zonder neurologische aandoening.

"Dit is de eerste keer dat bijna 450 lijnen stamcellen gelijktijdig zijn gedifferentieerd en omgezet in motorneuronen van patiënten met ALS en gezonde controles," zei Svendsen, die ook de Kerry and Simone Vickar Family Foundation Distinguished Chair in regenerative medicine is.

Het team gebruikte een vastgesteld protocol van 32 dagen om de iPSC's tot motorneuronen te laten groeien. Vervolgens voerden ze analyses uit van genexpressie of activiteit voor duizenden genen in elk monster. In simplistische termen geeft genexpressie aan welke genen zijn in- of uitgeschakeld.

Er werden ook analyses uitgevoerd om te zoeken naar verschillen in genexpressie tussen ALS-patiënten en controles - maar de wetenschappers vonden er maar heel weinig.

"De ziektestatus van de deelnemer (ALS versus controle) verklaarde slechts gemiddeld 0,22% van de variatie in totale genexpressie en maximaal ongeveer 15% van de variatie van een enkel gen", schreven de onderzoekers.

In plaats daarvan toonden de resultaten aan dat genexpressieprofielen van motorneuronen heel duidelijk verdeeld waren in twee verschillende groepen. Nadere inspectie van de groepen onthulde dat ze geslachtsspecifiek waren, voor mannen en vrouwen.

Gegevens suggereren afzonderlijke analyses voor mannelijke en vrouwelijke patiënten

Het feit dat deze cellen in laboratoriumomgevingen zijn gegenereerd, suggereert dat deze verschillen waarschijnlijk te wijten zijn aan intrinsieke genetische verschillen in de cellen, in plaats van andere factoren zoals hormonen die de genexpressieprofielen voor cellen in het lichaam kunnen beïnvloeden, aldus het team.

Bij nadere inspectie van de specifieke genen die verschillen tussen de twee groepen vertoonden, bleek inderdaad dat veel van hen zich op de geslachtsbepalende X- en Y-chromosomen bevonden. Er waren echter ook een aantal genen op andere chromosomen die verschillen vertoonden tussen de geslachten, merkten de wetenschappers op.

De opvallende sekseverschillen in onze gegevens suggereren dat mannen en vrouwen mogelijk afzonderlijk moeten worden geanalyseerd, waardoor er twee keer zoveel proefpersonen nodig zijn voor onderzoeken met een vergelijkbaar vermogen.

Gezien het verschil in genetische activiteit tussen geslachten, zocht het team vervolgens afzonderlijk naar ALS-specifieke verschillen in mannelijke en vrouwelijke monsters. In vrouwelijke monsters identificeerden ze niet veel genen die significante verschillen vertoonden op basis van de ziekte-toestand.

Onder de mannelijke monsters werden echter meer dan 300 genen differentieel tot expressie gebracht bij ALS-patiënten. Concreet werden 220 genen op ongewoon hoge niveaus tot expressie gebracht bij mannelijke ALS-patiënten in vergelijking met mannelijke controles, terwijl 132 genen op lage niveaus tot expressie werden gebracht.

"We veronderstelden dat we verschillen zouden zien in genexpressie tussen ALS en gezonde controlegroepen, maar de veranderingen waren subtiel", zegt Michael Workman, PhD, van Cedars-Sinai en een van de eerste auteurs van de studie.

"Toen we echter mannen en vrouwen apart analyseerden, werden enkele specifieke veranderingen in genexpressie waargenomen - vooral in mannelijke ALS-stalen," zei Workman.

De iPSC-lijnen en genexpressiedatasets zijn beschikbaar gesteld aan andere wetenschappers in de ALS-gemeenschap in een poging om verder onderzoek te stimuleren.

"De boodschap om mee naar huis te nemen is dat deze grote datasets en grote aantallen ALS- en controlestamcellijnen nu beschikbaar zijn voor de ALS-gemeenschap om te gebruiken en te zoeken naar nieuwe oorzaken en behandelingen," zei Svendsen. "Dit was een gezamenlijke inspanning met ongelooflijk hardwerkende teams van wetenschappers in vele laboratoria om een essentiële hulpbron te bieden voor de ALS-gemeenschap."

Bron:

