

Gentherapie gericht op motorische neuronen in de hersenen kan helpen bij de behandeling van ALS

Hoewel lang werd aangenomen dat de dood van motorneuronen in het ruggenmerg de belangrijkste oorzaak is van amyotrofische laterale sclerose (ALS), suggereert nieuw onderzoek dat degeneratie van motorneuronen in de hersenen onafhankelijk plaatsvindt en ook kan bijdragen aan de ziekte.

Het werk van de studie in muismodellen van ALS geeft ook aan dat een gentherapie die wordt gegeven om de activiteit van een eiwit genaamd UCHL1 te verhogen, de gezondheid van deze motorneuronen in de hersenen zou kunnen verbeteren.

“Onze bevindingen geven niet alleen legitimiteit voor het richten op de gezondheid van motorneuronen in de hersenen bij ALS als een therapeutische interventie, het onthult ook het eerste doelwitgen dat kan helpen deze neuronen te revitaliseren,” Hande Ozdinler, een professor in neurologie aan de Northwestern University en een studie co -auteur, zei in een persbericht.

De studie, "Bovenste motorneuronen zijn een doelwit voor gentherapie en UCHL1 is noodzakelijk en voldoende om de cellulaire integriteit van zieke bovenste motorneuronen te verbeteren", werd gepubliceerd in *Gene Therapy*.

ALS wordt veroorzaakt door de degeneratie en dood van motorneuronen, de zenuwcellen die de beweging controleren. Er zijn verschillende soorten motorneuronen, waaronder bovenste motorneuronen (UMN's) - die informatie van de hersenen naar het ruggenmerg doorgeven - evenals spinale motorneuronen of lagere motorneuronen (LMN's), die zich overal uitstrekken van de wervelkolom naar de spieren. het lichaam. Deze motorneuronen communiceren met elkaar in complexe circuits om beweging te reguleren.

Zowel UMN's als LMN's worden beschadigd bij ALS, maar door onderliggende mechanismen die onduidelijk blijven. Een al lang bestaande overtuiging is dat ALS voornamelijk de onderste motorneuronen het eerst aantast, waarbij de bovenste motorneuronen beschadigd en disfunctioneel worden als een bijproduct van de schade aan LMN's.

Wetenschappers van Northwestern gebruikten genetische manipulatietechnieken om muizen te maken die het UCHL1-eiwit in beide groepen van hun motorneuronen misten. UCHL1 is betrokken bij ubiquitinatie, een proces dat cellen gebruiken om te

reguleren hoe eiwitten worden gerecycled, en het is bekend dat het ontbreken van dit eiwit problemen veroorzaakt in motorneuronen.

De onderzoekers ontdekten dat het verwijderen van UCHL1 in UMN's leidde tot afwijkingen in deze motorische zenuwcellen, en het verwijderen van dit eiwit uit LMN's veroorzaakte ook lagere motorneuronafwijkingen. "Deletie van UCHL1 in de [lagere motorneuronen] had echter geen invloed op de algehele gezondheid" van de bovenste motorneuronen, rapporteerden de onderzoekers.

Deze bevinding suggereert dat UMN-degeneratie bij ziekte mogelijk niet alleen het gevolg is van LMN-degeneratie, wat aangeeft dat UMN's een nuttig doelwit kunnen zijn voor therapieën.

"We hebben ontdekt dat de hersenen in een vroeg stadium van ziekten zoals ALS degenereren, ons waarschuwingssignalen sturen en al heel vroeg in de ziekte defecten vertonen", zei Ozdinler. "Daarom moeten we de motorneuronen van de hersenen repareren als we langdurige en effectieve behandelingsstrategieën willen. De hersenen zijn belangrijk bij ALS."

In hun eerste experimenten gebruikten de onderzoekers een virale vector om een kopie van het UCHL1-gen af te leveren aan de motorneuronen van muizen om te bevestigen dat het herstellen van de UCHL1-eiwitproductie de gezondheid van deze neuronen zou kunnen herstellen. Vervolgens vroegen ze zich af of dezelfde benadering zou kunnen worden gebruikt bij ziekten zoals ALS - het gebruik van een virale vector om een functioneel gen aan cellen af te leveren is het uitgangspunt van de meeste gentherapieën.

Onderzoekers testten hun UCHL1-leverende therapie in twee muismodellen van ALS veroorzaakt door mutaties, met name mutaties die de eiwitten SOD1 en TDP-43 aantasten. In beide modellen vertoonden UMN's tekenen van schade en toenemende UCHL1-eiwitniveaus verminderde de schade.

"UCHL1-genafgifte alleen aan de [bovenste motorneuronen] van ... muizen [zonder zijn eiwit] was voldoende om de cytoarchitecturale integriteit en stabiliteit van zieke [UMN's] te verbeteren, zodat ze vergelijkbaar worden met gezonde" UMN's, schreven de onderzoekers. "Deze resultaten bewijzen verder het belang van UCHL1 voor de gezondheid en integriteit van UMN's en suggereren UCHL1 als een potentiële kandidaat voor gentherapie voor zieke UMN's."

Ze concludeerden dat "gerichte genafgifte van UCHL1 aan zieke [motorneuronen] een nieuwe therapeutische interventiestrategie zou kunnen bieden" voor ALS en andere motorneuronziekten.

"Dit heeft enorme klinische implicaties. Het is verbijsterend om genexpressie in zieke hersenmotorneuronen te kunnen moduleren bij patiënten met een ziekte van de bovenste motorneuronen," zei Ozdinler.

"Aangezien beweging begint in de hersenen, als we de motorneuronen van de hersenen gelukkig en gezond kunnen maken, als we hun gezondheid en integriteit kunnen verbeteren met gerichte genafgifte, kunnen we beginnen met het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelingsopties, speciaal voor patiënten met een ziekte van de bovenste motorneuronen, die momenteel geen effectieve behandelingsopties hebben," voegde ze eraan toe.

Over de auteur

Marisa Wexler MS-avatar

Marisa Wexler MS Marisa heeft een MS in cellulaire en moleculaire pathologie van de Universiteit van Pittsburgh, waar ze nieuwe genetische oorzaken van eierstokkanker heeft bestudeerd. Ze is gespecialiseerd in kankerbiologie, immunologie en genetica. Marisa begon in 2018 met BioNews te werken en heeft over wetenschap en gezondheid geschreven voor SelfHacked en de Genetics Society of America.