

Omdat PLS verwant is aan ALS is dit artikel over eiwitafwijkingen wellicht ook toepasbaar bij PLS, indien de behandeling toegepast kan worden bij mensen.

Verlies van STMN2-eiwit draagt bij aan ALS-progressie, blijkt uit onderzoek.

TDP-43-eiwitafwijkingen die kenmerkend zijn voor de meeste gevallen van amyotrofische laterale sclerose (ALS) dragen bij aan het verlies van motorneuronen, voornamelijk door de functie van een eiwit genaamd stathmin-2 (STMN2) te beperken, zo meldde een studie.

De resultaten geven aan dat het verhogen van STMN2-niveaus een nuttige benadering kan zijn bij de behandeling van ALS, volgens de onderzoekers.

"De demonstratie dat STMN2 een functioneel relevant doelwit is, is een belangrijke stap voorwaarts voor de ontwikkeling van rationele behandelingen voor deze verwoestende ziekte", schreef het team.

Merk op dat een experimentele therapie, QRL-201 genaamd, die tot doel heeft de STMN2-productie te verhogen, naar verwachting dit jaar klinische proeven zal ondergaan. Het bedrijf dat die therapie ontwikkelde, QurAlis, was niet betrokken bij het hier gerapporteerde werk.

AANBEVOLEN LEZING

1e patiënt gedoseerd in Basket Trial van ALS-therapiekandidaat SLS-005.

De studie, "Verlies van Stathmin-2, een kenmerk van TDP-43-geassocieerde ALS, veroorzaakt motorische neuropathie", werd gepubliceerd in Cell Reports.

ALS wordt gekenmerkt door het disfunctioneren en afsterven van motorneuronen, de zenuwcellen die beweging controleren. Een van de moleculaire kenmerken die bij bijna alle ALS-patiënten worden gevonden, zijn abnormale klonten van het TDP-43-eiwit in zenuwcellen, waarvan wordt aangenomen dat ze bijdragen aan de progressie van de ziekte.

STMN2 essentieel voor zenuwcelgroei, reparatie.

TDP-43 helpt normaal gesproken bij het reguleren van RNA-splitsing, waarbij het in feite controleert welke delen van bepaalde genen worden "gelezen" om eiwitten te maken. Voorafgaand onderzoek heeft gesuggereerd dat deze veranderingen in ALS-cellen met TDP-43-afwijkingen leiden tot een verminderde productie van STMN2, een eiwit dat essentieel is voor neuronale groei en herstel.

Wetenschappers voerden een reeks experimenten uit om te testen of lagere STMN2-niveaus als gevolg van TDP-43-disfunctie zouden kunnen bijdragen aan de progressie van ALS. Het team bestond uit verschillende medewerkers van Disarm Therapeutics, een bedrijf dat nu eigendom is van Eli Lilly.

In eerste celexperimenten toonden de onderzoekers aan dat verminderde STMN2-niveaus afwijkingen veroorzaken in de groei van axonen - de lange, draadachtige structuren die zenuwcellen gebruiken om met elkaar en de rest van het lichaam te verbinden.

Met behulp van genetische manipulatie creëerden de wetenschappers STMN2 "knock-out" -muizen die dit eiwit niet in een van hun cellen konden maken. Ze creëerden ook muizen waarbij de knock-out beperkt was tot motorneuronen, waarbij alle andere celtypen het vermogen behielden om STMN2 te maken.

Hogere sterftcijfers waren duidelijk in de knock-out muizen in de eerste weken na de geboorte in vergelijking met hun gezonde tegenhangers, maar degenen die het overleefden tot volwassenheid "lijken gezond te zijn met schromelijk normaal gedrag", rapporteerden de onderzoekers. Beoordelingen van motorische functies onthulden echter dat de grijpkracht van de muizen en het vermogen om aanraking te voelen "ernstig verminderd" waren.

Analyses van de zenuwen van de muizen toonden geen veranderingen in het aantal axonen of enige duidelijke verschillen in axonale gezondheid in de knock-out muizen. De onderzoekers vonden echter opmerkelijke verschillen in de neuromusculaire juncties (NMJ's) van de muizen, de plaats waar het uiteinde van een axon in contact komt met een spiercel.

Patroon van motorische problemen weerspiegelt ALS-progressie.

Normaal gesproken is de NMJ een sterk georganiseerde structuur waar de zenuwcel signaalmoleculen kan afscheiden die worden gedetecteerd door receptoreiwitten op de spiercel, waardoor spiercontracties worden gecontroleerd. Maar bij de knock-outmuizen is de NMJ "ernstig ongeorganiseerd", schreven de onderzoekers.

In feite was het zo ongeorganiseerd dat de onderzoekers moeite hadden om te bepalen welke zenuwen naar welke spiercellen in knock-out muizen signaleerden, terwijl deze verbindingen meestal heel duidelijk zijn bij gezonde muizen.

Volgens de wetenschappers weerspiegelt dit waarschijnlijk degeneratie in het verste deel van de zenuw die contact maakt met de NMJ, presynaptische degeneratie genoemd. NMJ's verder van het centrum van het lichaam (bijv. in de achterpoten) werden ernstiger aangetast, wat ook over het algemeen het patroon is van motorische disfunctie dat wordt gezien bij mensen met ALS.

Met name motorfunctie en NMJ-defecten die werden waargenomen bij muizen zonder STMN2 alleen in hun motorneuronen, waren over het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij muizen zonder het eiwit in al hun cellen. Dit suggereert dat het effect van het eiwit op motorneuronen celautonoom is, wat betekent dat de cel afhankelijk is van zijn eigen toevoer van het eiwit.

"Deze gegevens sluiten de mogelijke betrokkenheid van andere celtypen niet uit, maar, belangrijker nog, ze tonen aan dat er een celautonome vereiste is voor STMN2 in [motorneuronen] en dat het verlies van STMN2 in [motorneuronen] voldoende is om een distale motorische neuropathie", schreven de wetenschappers.

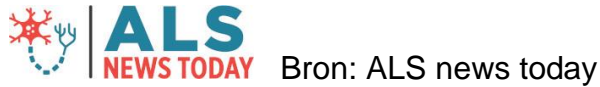
Onderzoekers ontwikkelden vervolgens muizen die het STMN2-eiwit zouden produceren, maar op lagere niveaus dan normaal, vergelijkbaar met wat wordt gezien bij mensen met ALS. Deze muizen hadden een normale motorische functie en NMJ-functie als jonge volwassenen, maar ontwikkelden geleidelijk motorische zwakte en vertoonden tekenen van presynaptische degeneratie bij NMJ's naarmate ze ouder werden.

“Deze gegevens ondersteunen sterk de hypothese dat een afname van STMN2-eiwitniveaus bijdraagt aan ALS-pathologie [ziekteontwikkeling] en suggereert dat het herstel van normale STMN2-eiwitniveaus bij patiënten met ALS met TDP-43-pathologie [NMJ]-onderhoud en motorische functie zou kunnen bevorderen. ’, concludeerden de wetenschappers.

Over de auteur

Marisa Wexler, MS-avatar

Marisa Wexler, MS Marisa heeft een Master of Science in cellulaire en moleculaire pathologie van de Universiteit van Pittsburgh, waar ze nieuwe genetische oorzaken van eierstokkanker heeft bestudeerd. Haar expertisegebieden omvatten kankerbiologie, immunologie en genetica, en ze heeft als stagiaire wetenschappelijk schrijven en communicatie gewerkt voor de Genetics Society of America.



Vertaling van Engels naar Nederlands via Google translate.