

Nieuw gen gelinkt aan mate van ernst bij ALS



EphA4 receptor nauw betrokken bij agressievere ziekte

Een internationaal team van onderzoekers, waaronder een wetenschapper van Packard, heeft een nieuw gen geïdentificeerd dat in verband staat met de mate van ernstigheid bij ALS. Wim Robberecht, een onderzoeker gefinancierd door Packard en neurowetenschapper aan de Universiteit van Leuven in België, en zijn collega's hebben ontdekt dat het blokkeren van de receptor die bekend staat als EphA4 de overlevingskans van vissen en knaagdiermodellen met ALS verhoogt. Het onderzoek, dat op 26 augustus in *Nature Medicine* werd gepubliceerd, heeft ook achterhaalt dat menselijke ALS-patiënten met de meeste EphA4 receptoren het vroegst de verschijnselen begonnen te vertonen en de kortste overlevingstijd hadden.

Foto: Dr. Wim Robberecht, een onderzoeker bij Packard en neurowetenschapper aan de Universiteit van Leuven in België.

“EphA4 helpt bij het vaststellen van de mate van ernstigheid van ALS,” zei Robberecht. “Wanneer iemand ALS krijgt geldt dat hoe meer hij of zij van dit eiwit uitscheidt, hoe jonger ze zullen zijn wanneer de eerste symptomen verschijnen en hoe korter de ziekte zal duren.”

De meeste ALS-patiënten krijgen de diagnose op 50 of 60-jarige leeftijd en overlijden gemiddeld twee tot vijf jaar na de diagnose. Echter, deze gemiddelden verbergen een ruime veranderlijkheid in zowel leeftijd als begin en duur van de ziekte. Patiënten van overal ter wereld tussen de 20 en 80 jaar oud hebben de diagnose ALS ontvangen en kunnen enkele maanden tot tien jaar of zelfs langer overleven.

Door deze grote variabiliteit in de mate van ernstigheid van ALS vroeg Robberecht zich af welke eventuele genetische factoren betrokken zouden kunnen zijn in het bepalen van het begin van de ziekte en hoe lang deze duurt. De onderzoekers veranderden de expressie van meer dan 300 genen om mogelijke genetisch wijzigende factoren te identificeren in een zebrawismodel met ALS. Zebravissen die genetisch gemodificeerd zijn om grote hoeveelheden van een gemuteerde versie van SOD1 uit te scheiden hebben kortere motorische zenuwcelaxonen met minder vertakkingen dan gezonde zebravissen.

Het doel van Robberecht en zijn collega's was om het gen of de genen te vinden die de gevolgen van het gemuteerde SOD1 zouden kunnen veranderen. Om dit te bereiken, gebruikten ze een type klein molecuul genaamd morfolino dat zich kan binden aan een specifieke mRNA molecuul. Deze verbinding voorkomt dat het gen in een eiwit verandert.

De onderzoekers onderworpen 303 verschillende genen aan een streng onderzoek met 303 morfolino's, elk specifiek verbonden aan het mRNA van dat bepaalde gen. Robberecht kon 13 genen identificeren die, wanneer ze geblokkeerd werden, de axonen in de gemuteerde SOD1 zebrafish weer in de normale staat terugkeerden.

Het gen dat het meest beschermende gedrag vertoonde wanneer uitgeschakeld was Rtk2, hetgeen de zebrafish equivalent is van een menselijk gen dat bekend staat als EphA4 (ephrin type-A receptor 4). De morfolino's redden motorische zenuwcellen in een verhouding die afhankelijk was van de hoeveelheid. Meer morfolino's betekende meer belemmering van EphA4, hetgeen op zijn beurt weer leidde tot het redden van meer motorische zenuwcellen. De motorische zenuwcellen werden ook gered toen de onderzoekers een farmaceutische samenstelling gebruikten die EphA4 belemmerde.

Bij mensen werken de ephrine eiwitten en receptoren, zoals EphA4, op elkaar in om de ontwikkeling en groei van neuronen in embryo's te reguleren. Ze helpen axonen bij het vertakken en vormen van connecties met andere neuronen en helpen cellen doorheen het ontwikkelende embryo naar de juiste locatie. Onlangs zijn functies ontdekt bij volwassenen die het geleiden van de differentiatie van de stamcellen en de vorming van bloedvaten, als ook het verbeteren van de connectie tussen neuronen, helpen om beter te communiceren. Onderzoekers weten nog steeds niet welke van deze functies gerelateerd zijn aan ALS.

Vervolgens keken Robberecht en zijn collega's naar de effecten van de EphA4 equivalenten bij knaagdieren. Ze ontdekten dat het verwijderen van een EphA4 eiwit allel bij muizen met een SOD1 mutatie ertoe leidde dat de muizen langer overleefden na het vertonen van symptomen van de ziekte. Toen Robberecht de werking van de EphA4 eiwitten bij ratten met een SOD1 mutatie blokkeerde, ontdekte hij dat de dieren de ziekte pas beduidend later in hun leven begonnen te ontwikkelen.

De onderzoekers ontdekten ook dat de grote motorische zenuwcellen de meeste EphA4 mRNA bevatten (wat de EphA4 gen in een eiwit verandert) en het meest kwetsbaar waren voor degeneratie in ALS. In tegenstelling tot de kleine motorische zenuwcellen, die minder kopieën hebben van EphA4 mRNA en wiens degeneratie pas plaatsvindt tijdens de eindfase van de ziekte. Bovendien verhinderde de aanwezigheid van EphA4 de beschadigde motorische zenuwcellen van het herstimuleren van de spieren. Gezamenlijk geven deze resultaten aan dat EphA4 een belangrijke rol speelt in de degeneratie van motorische zenuwcellen.

Samen met Bob Brown, een onderzoeker bij P2ALS (een geconcentreerde samenwerking tussen Packard & Project ALS) aan de Universiteit van de Massachusetts Medical School, bekeken Robberecht en zijn collega's vervolgens naar de mogelijke rol van EphA4 in menselijke ALS-patiënten en ontdekten ze dat patiënten met de hoogste expressie van EphA4 het meeste ernstige verloop van de ziekte vertoonden. Zij vertoonden symptomen op een eerdere leeftijd en overleden vaak sneller na de diagnose. Deze ALS-patiënten wiens EphA4 eiwitten niet goed werkten overleefden veel langer dan patiënten met functionerende EphA4.

“EphA4 is een receptor en een receptor kan geblokkeerd worden om het ziekteverloop te wijzigen om deze minder agressief te maken,” legt Robberecht uit. Volgens hem kan het vinden van een molecuul dat de werking van EphA4 belemmert een mogelijk doelwit zijn voor behandeling voor de verbetering van de levensduur van patiënten die de diagnose ALS hebben gekregen.