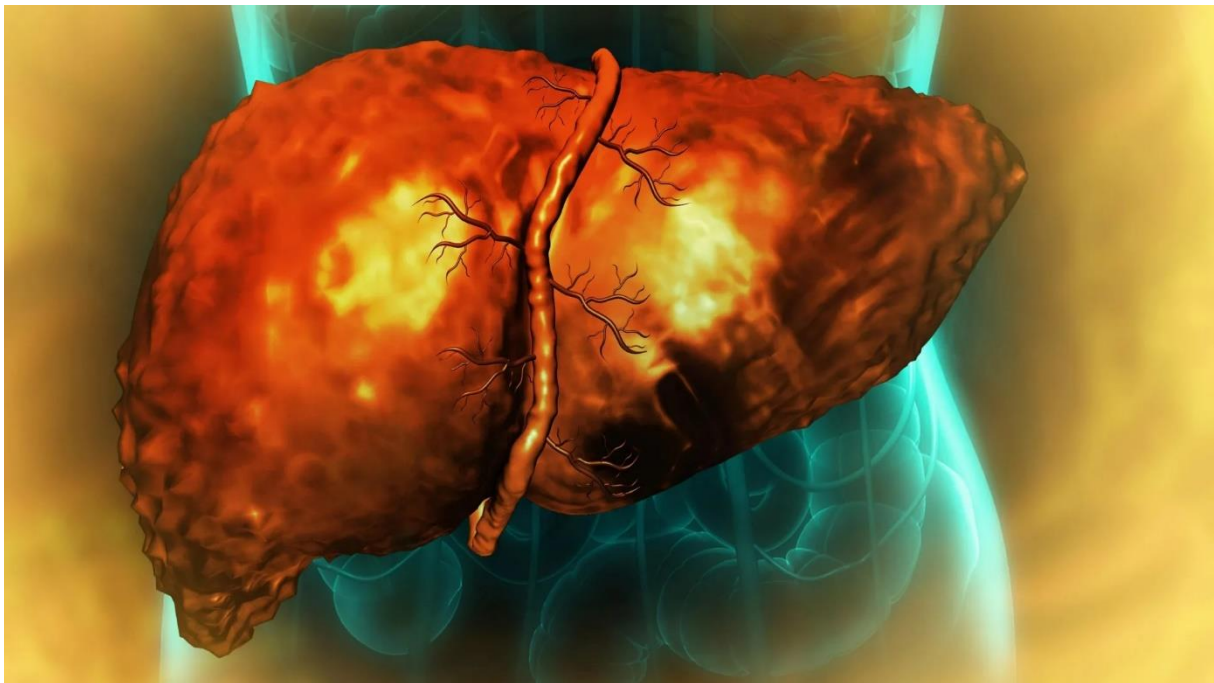


Wetenschap vinden waarom lever niet meer herstelt

Bron: Science Daily ([link](#))

Wetenschappers ontdekken waarom de lever mogelijk niet herstelt, zelfs niet nadat je bent gestopt met drinken.

Alcoholgerelateerde leverziekte kan beschadigde levercellen in een regeneratief niemandsland houden, waardoor het orgaan zichzelf niet kan herstellen, zelfs niet nadat men is gestopt met drinken. Onderzoekers brachten het probleem in verband met door ontstekingen veroorzaakte RNA-fouten en identificeerden een pathway die mogelijk aangepakt kan worden om leverherstel te bevorderen.



Wetenschappers hebben ontdekt hoe overmatig alcoholgebruik het natuurlijke herstelsysteem van de lever kan blokkeren, wat een mogelijke nieuwe manier aan het licht brengt om de regeneratie weer op gang te brengen. Bron: Shutterstock

Overmatig alcoholgebruik kan een van de meest opmerkelijke vermogens van de lever verstoren: het vermogen om zichzelf na schade te herstellen en opnieuw op te bouwen. Uit nieuw onderzoek blijkt dat door alcohol veroorzaakte schade levercellen kan doen vastlopen in een abnormale tussenfase; ze kunnen niet meer normaal functioneren of het regeneratieproces voltooien, zelfs niet nadat iemand is gestopt met drinken.

Onderzoekers van de University of Illinois Urbana-Champaign, Duke University en de Chan Zuckerberg Biohub Chicago ontdekten dat deze cellulaire tussenfase waarschijnlijk wordt veroorzaakt door ontstekingen die de RNA-splicing verstoren. Dit is een essentiële stap waarbij cellen genetische instructies omzetten in functionele eiwitten.

De bevindingen, gepubliceerd in **Nature Communications**, kunnen wijzen op nieuwe manieren om ernstige, alcoholgerelateerde leverziekte te diagnosticeren en mogelijk te behandelen.

Waarom de lever stopt met zichzelf te herstellen

De lever is een bijzonder orgaan, omdat hij in staat is tot regeneratie na aanzienlijke schade of zelfs na gedeeltelijke verwijdering. Onder normale omstandigheden kunnen overgebleven levercellen tijdelijk van identiteit veranderen, zich vermenigvuldigen en vervolgens weer uitrijpen om verloren weefsel te herstellen.

Dit vermogen kan verloren gaan bij alcoholgerelateerde leverziekte, wereldwijd de belangrijkste oorzaak van levergerelateerde sterfte en verantwoordelijk voor naar schatting 3 miljoen sterfgevallen per jaar.

"We wisten dat de lever bij patiënten met alcoholgerelateerde hepatitis en cirrose stopt met functioneren en regenereren – zelfs als de patiënt is gestopt met alcohol drinken – maar we wisten niet waarom," zegt Auinash Kalsotra, hoogleraar biochemie aan de University of Illinois, die het onderzoek leidde samen met Anna Mae Diehl, hoogleraar aan de Duke University School of Medicine. "De enige levensreddende behandeloptie zodra een patiënt in het stadium van leverfalen belandt, is transplantatie. Maar als we zouden begrijpen waarom deze levers falen, zouden we wellicht kunnen ingrijpen."

Kalsotra en Diehl doen al jaren onderzoek naar de moleculaire processen die de lever in staat stellen zichzelf opnieuw op te bouwen. Uit hun eerdere werk bleek dat regenererende levercellen tijdelijk herprogrammeren welke genen ze gebruiken.

Om het herstelproces te starten, keren volwassen levercellen terug naar een foetusachtige voorlopercelstatus. Voorlopercellen zijn minder gespecialiseerde cellen die zich kunnen delen en nieuw weefsel kunnen vormen. Na de vermenigvuldiging draaien de cellen dit proces normaal gesproken om en worden ze weer volwassen, volledig functionerende levercellen.

Die eerdere ontdekking bracht de onderzoekers ertoe zich af te vragen wat er precies misgaat in deze regeneratiecyclus bij alcoholgerelateerde leverziekte.

Levercellen raken gevangen in een tussenstadium

Het team vergeleek gezonde levermonsters met leverweefsel van mensen met alcoholgerelateerde hepatitis of levercirrose. De monsters van aangetaste levers waren afkomstig van het Johns Hopkins University Hospital, via een initiatief dat werd ondersteund door het National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (onderdeel van de National Institutes of Health).

Al snel kwam er een opvallend patroon naar voren.

Cellen in de aangetaste levers waren begonnen zich te verwijderen van hun volwassen staat en bewogen zich richting een regeneratieve staat, maar ze slaagden er niet in de overgang te voltooien. In plaats daarvan bleven ze gevangen zitten tussen beide stadia.

"Het zijn noch functionele volwassen cellen, noch delende voorlopercellen. Omdat ze niet functioneren, komt er meer druk te liggen op de overige cellen. Deze proberen vervolgens te regenereren, maar belanden uiteindelijk allemaal in dit improductieve, quasi-voorlopersstadium; en dat is wat leidt tot leverfalen," aldus Ullas Chembazhi en Sushant Bangru, promovendi aan de University of Illinois en gedeeld eerste auteurs van de studie.

Het resultaat is een schadelijke vicieuze cirkel. Naarmate meer cellen in dit improductieve stadium terechtkomen, blijven er minder cellen over om de normale taken van de lever uit te voeren. De overgebleven gezonde cellen worden zwaarder belast en proberen te regenereren, maar lopen daarbij het risico eveneens vast te komen zitten.

RNA-splicing blijkt een cruciaal probleem

Om te begrijpen wat de cellen ervan weerhield de regeneratie te voltooien, onderzochten de onderzoekers zowel de eiwitten die in de levercellen werden geproduceerd als de RNA-moleculen die genetische instructies van het DNA overbrengen naar de cellulaire machinerie die deze eiwitten opbouwt.

RNA fungeert als tussenpersoon tussen de genetische code in het DNA en de eiwitten die het meeste werk in een cel verrichten. Voordat veel RNA-moleculen gebruikt kunnen worden, moeten stukjes ervan worden uitgeknipt en weer aan elkaar worden gezet; dit proces staat bekend als RNA-splicing.

Deze bewerkingsstap is van belang omdat verschillende combinaties van RNA-segmenten kunnen leiden tot eiwitten met uiteenlopende functies, of deze eiwitten naar verschillende locaties in de cel kunnen sturen.

In plaats van enkel de totale hoeveelheden RNA en eiwit te meten – zoals in veel studies gebeurt – maakte het team van Kalsotra gebruik van 'deep RNA-sequencing' en computeranalyses om te onderzoeken hoe de RNA-fragmenten werden gespliced. "Bij het vergelijken van de monsters zagen we dat er bij alcoholgerelateerde leverziekte op grote schaal sprake was van foutieve splicing van RNA – bij duizenden genen – wat gevolgen had voor belangrijke functies van eiwitten," aldus Kalsotra, die ook verbonden is aan het Carl R. Woese Institute for Genomic Biology in Illinois.

De omvang van het probleem was aanzienlijk. De foutieve splicing deed zich voor bij duizenden genen, waardoor mogelijk de werking van belangrijke eiwitten in beschadigde levercellen werd veranderd.

Een ontbrekend eiwit kan de schade helpen verklaren

De onderzoekers identificeerden een mogelijke oorzaak van deze wijdverbreide fouten: een tekort aan het eiwit ESRP2.

ESRP2 bindt zich aan RNA en zorgt ervoor dat dit correct wordt gespliced (bewerkt). Het team stelde vast dat er in door alcohol beschadigde levercellen een tekort aan ESRP2 was.

De gevolgen bleven niet beperkt tot de vraag of er al dan niet een eiwit werd aangemaakt. In veel gevallen veranderden de RNA-fouten de moleculaire instructies die bepalen waar in de cel een eiwit naartoe moet.

"Eiwitten functioneren op een heel specifieke plek in de cel; dit wordt aangestuurd door sequenties binnen het eiwit die het naar die specifieke locatie leiden. We ontdekten dat in veel gevallen de sequentie die de locatie van het eiwit in de cel bepaalt, verkeerd werd gespliced. Daarom waren de diverse analyses die we hebben uitgevoerd zo belangrijk," aldus Kalsotra, tevens lid van de Chan Zuckerberg Biohub Chicago. "Er was weliswaar een normale hoeveelheid RNA en eiwit aanwezig, maar het eiwit bevond zich niet op de juiste plek om te kunnen functioneren. Door foutieve splicing bleven cruciale eiwitten, die nodig zijn voor een succesvolle leverregeneratie, in het cytoplasma steken, terwijl ze in de celkern hadden moeten zijn."

De celkern bevat het DNA van de cel en speelt een centrale rol bij de regulering van de genactiviteit. Het cytoplasma is de ruimte eromheen, waar tal van andere cellulaire processen plaatsvinden. Als eiwitten die nodig zijn voor regeneratie in het cytoplasma blijven hangen in plaats van de celkern te bereiken, zijn ze weliswaar in normale hoeveelheden aanwezig, maar kunnen ze hun beoogde functie niet uitoefenen.

Experimenten met muizen bevestigen het verband met ESRP2

Om te onderzoeken of het verlies van ESRP2 daadwerkelijk kon bijdragen aan het uitblijven van regeneratie, bestudeerden de onderzoekers muizen die het gen misten dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van dit eiwit.

Deze dieren vertoonden patronen van leverschade en falende regeneratie die sterk leken op wat de wetenschappers hadden waargenomen bij mensen met gevorderde, alcoholgerelateerde hepatitis.

Dit riep een nieuwe, belangrijke vraag op: waarom was het ESRP2-niveau eigenlijk verlaagd?

De onderzoekers herleidden het probleem tot ontstekingsreacties.

Wanneer de lever alcohol verwerkt, kan dit weefsel beschadigen en immuuncellen en ondersteunende levercellen naar de aangedane gebieden lokken. Volgens het onderzoek scheidden deze cellen grote hoeveelheden ontstekingsfactoren en groeifactoren uit.

De onderzoekers ontdekten dat deze signalen zowel de productie als de activiteit van ESRP2 onderdrukken.

Remmen van ontsteking herstelde normale splicing

Vervolgens onderzocht het team of het onderbreken van een van die ontstekingssignalen het probleem kon terugdraaien.

In laboratoriumkweken van levercellen gebruikten de onderzoekers een molecuul dat de receptor voor een ontstekingsbevorderende factor blokkeert. Na de behandeling herstelden de ESRP2-niveaus zich en verliep de RNA-splicing weer normaler.

Dit resultaat suggereert dat deze signaalroute een potentieel doelwit voor behandeling zou kunnen zijn. In plaats van te proberen beschadigd leverweefsel direct te vervangen, zouden toekomstige therapieën zich kunnen richten op het onderbreken van de ontstekingssignalen die voorkomen dat cellen hun regeneratie voltooien.

De onderzoekers zien ook mogelijkheden voor diagnostische toepassingen. Abnormaal gesplicete RNA-moleculen zouden kunnen dienen als biologische markers om alcoholgerelateerde leverziekte te helpen identificeren of te monitoren.

"Ik heb goede hoop dat deze bevindingen de basis zullen vormen voor toekomstig klinisch onderzoek. We kunnen deze verkeerd gesplicete RNA's gebruiken als diagnostische markers of behandelingen ontwikkelen die de ontsteking remmen. En als we de splicingfouten kunnen corrigeren, kunnen we wellicht het herstel bevorderen en beschadigde levers herstellen," aldus Kalsotra.

Onderzoeksteam en ondersteuning

Tot het onderzoeksteam behoorden ook de promovendi biochemie Diptatanu Das en Subhashis Natua (U. of I.); de bachelorstudenten Katelyn Toohill, Ishita Purwar en Anuprova Bhowmik (U. of I.); Brandon Peiffer en Zhaoli Sun (Johns Hopkins University School of Medicine); Aurelia Leona en Yogesh Goyal (Northwestern University) en Rajesh Dutta (Duke University School of Medicine).

Dit onderzoek werd ondersteund door de National Institutes of Health, de Chan-Zuckerberg Biohub Chicago, de Duke Endowment en de Muscular Dystrophy Association. De National Institutes of Health ondersteunden dit werk via de subsidies R01-AA010154, R01-HL126845, R21-HD104039, R01-AA010154, 5R01-DK077794, 1R56-DK1343340 en R24 AA025017. GERELATEERDE ONDERWERPE

Materiaal aangeleverd door de University of Illinois Urbana-Champaign. Oorspronkelijke tekst geschreven door Liz Ahlberg Touchstone. Opmerking: de inhoud kan zijn aangepast qua stijl en lengte.