HDBuzz

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Uit vissen: eiwit-netwerk-screening identificeert nieuwe behandeldoelen voor de ziekte van Huntington

'Ontdekkings-gestuurde' screening onthult nieuwe eiwit-netwerken, betrokken bij ZvH-schade & nieuwe medicatie doelen.

Geschreven door Carly Desmond op 5 februari 2013
Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Hans van der Leer
Origineel gepubliceerd op 18 januari 2013

Het gemuteerde huntingtine eiwit veroorzaakt geen schade in isolatie - alle eiwitten doen hun werk in samenwerking met verbonden netwerken. Wetenschappers van het California Buck Institute for Research on Aging hebben een grootschalige screening uitgevoerd om eiwit-netwerken te identificeren die de schadelijke effecten van de ZvH mutatie kunnen verbeteren of verslechteren. Zou het manipuleren van deze netwerken nieuwe therapeutische mogelijkheden kunnen bieden voor de ZvH?

Het Huntingtine Eiwit: Tot de kern van de zaak komen

2013 markeert het 20ste jubileum van de ontdekking van de genetische oorzaak van de ziekte van Huntington (ZvH). Voor het eerst ontdekten wetenschappers dat een herhalende DNA volgorde in een enkel gen abnormaal lang was bij mensen die de ZvH ontwikkelen. Elk van onze genen zorgt voor de instructies die onze cellen nodig hebben om een bepaald eiwit aan te maken, wat in het geval van het ZvH-gen een eiwit is dat we **huntingtine** noemen. Mutatie van deze genetische instructie

veroorzaakt dat het huntingtine eiwit wordt samengesteld met een fout, wat leidt tot subtiele veranderingen van het cellulaire gedrag van het eiwit. Wanneer een persoon met de ZvH ouder wordt hebben deze veranderingen serieuze consequenties, in het bijzonder in de neuronen (hersencellen) van het brein.

Deze baanbrekende ontdekking maakte het mogelijk voor wetenschappers om hun inspanningen te richten op een zeer specifieke taak, om de ziekte echt te kunnen begrijpen, zouden ze al het mogelijke te weten komen over het huntingtine eiwit zelf. Dit betekent dat je niet alleen weet wat het huntingtine eiwit doet in het lichaam van een gezond individu, maar ook wat er fout gaat in de ziekte.

Een groot net zal veel vis vangen, maar het is een hele klus om ze te verwerken en er is een risico op ongewenste vissen. ‘Ontdekkings-gestuurd’ onderzoek is vergelijkbaar - het genereert veel data die heel zorgvuldig geanalyseerd moeten worden om misleidende conclusies te voorkomen.

Wat is er zo belangrijk aan een eiwit?

Er wordt vaak verwezen naar eiwitten die een specifieke functie hebben in de cel. Om te begrijpen wat hiermee bedoelt wordt kan het handig zijn je voor te stellen dat elke cel in ons lichaam een drukke fabriek is. Er zijn veel verschillende mensen nodig om de diverse klussen te klaren om de processen binnen een fabriek soepeltjes draaiende te houden. Al deze werknemers hebben specifieke kennis en vaardigheden, en als er een persoon zijn werk niet goed doet, komt de productiviteit van de hele fabriek in gevaar.

Welnu, als onze cellen als fabrieken zijn, dan zouden eiwitten de werknemers zijn. Net als de individuele werkers, heeft elk eiwit een aantal taken uit te voeren, ofwel ‘functies’. Als het huntingtine eiwit gemuteerd is

in de ZvH, beïnvloed het de manier waarop het huntingtine zijn functies uitvoert.

Net zoals er geen één persoon is die alle taken in de fabriek kan doen, werkt een eiwit ook niet compleet op zichzelf. In plaats daarvan maakt het deel uit van een netwerk van eiwitten die op elkaar reageren om efficiënt als een team te kunnen werken. Dus om de functie van een eiwit te begrijpen, moeten wetenschappers ook bepalen welke relatie het heeft met andere eiwitten in de cel.

Er is geschat dat ons DNA de instructies levert voor samenstelling van zo'n 30.000 verschillende eiwitten. Begrijpen hoe al deze eiwitten met elkaar verbonden zijn en hoe zij misschien betrokken kunnen zijn bij de ZvH, wordt een bijna overweldigende uitdaging.

Hypothese en ontdekking

Om te helpen omgaan met de complexiteit van moderne biologie zijn sommige wetenschappers overgestapt van traditioneel ‘hypothese-gedreven’ onderzoek naar een aanpak die ‘**ontdekkings-gedreven**’ onderzoek wordt genoemd.

Een hypothese is een voorspelling die een wetenschapper maakt gebaseerd op wat men al weet. Een goede hypothese is er één die eenvoudig kan worden getoetst. Hier is een eenvoudig voorbeeld: stel we veronderstellen dat katten liever kip eten dan tonijn. Een manier om dit te toetsen zou zijn om twee schaaltjes neer te zetten, met elk een van beide keuzen. Door te tellen hoeveel verschillende katten op elke schaal afgaan, zal het bewijs geleverd worden dat de hypothese ondersteunt of onderuithaalt.

Hypothese-gedreven onderzoek werkt heel goed, mits je al behoorlijk wat weet over het bewuste ding dat je aan het onderzoeken bent. Echter, als je gericht bent op het ontdekken wat een eiwit doet in een netwerk van duizenden andere verschillende eiwitten, kan de vooruitgang behoorlijk

langzaam gaan als er maar één vraag tegelijkertijd wordt gesteld. Stel je voor dat je wilde uitvinden wat de favoriet van katten was uit 30.000 voedingsmiddelen - maar er maar twee tegelijkertijd kon testen!

Ontdekkings-gedreven onderzoek is een manier om biologische processen te markeren die mogelijk betrokken zijn in een ziekte. Je zou kunnen zeggen dat deze aanpak geen antwoorden oplevert, maar **betere vragen**. Het vertelt de wetenschappers waar hun aandacht op te richten voor toekomstige studies.

Ontdekkings-gedreven experimenten, **screens** genoemd, betreffen duizenden verschillende mini-experimenten die tegelijkertijd worden uitgevoerd.

In sommige opzichten, zijn biologische screenings een beetje als het verschil tussen vissen met een sleepnet in plaats van met een hengel. Het is een krachtige techniek, maar vereist veel meer moeite om te doorzoeken wat er gevangen is.

> “Sommige netwerken waren al bekend uit voorgaande studies, maar anderen werden nog niet eerder met de ZvH in verband gebracht.”

Het uitschakelen van individuele genen door RNAi

Een nieuwe studie gepubliceerd in het journal PLOS Genetics en geleid door Dr. Robert Hughes van het California Buck Institute for Research on Aging (instituut voor verouderingsonderzoek), beschrijft een ontdekkings-gedreven screening om te kijken naar eiwit-netwerken die zijn aangetast door het mutante huntingtine. Gebruik makend van een technologie **RNAi** genoemd, werkte Hughes zijn team aan het identificeren van individuele eiwitten die mogelijk bijdragen aan de schadelijke effecten van het mutante eiwit.

RNAi staat voor **RNA-inmenging**, en is een vorm van ‘gen-uitschakeling’. RNAi wordt gebruikt om het niveau van een enkel eiwit te verminderen in de cel. Dit helpt om te bepalen wat dat eiwit zou kunnen doen en wat zijn belang is ten opzichte van andere cellulaire activiteiten.

RNAi onderschept de chemische boodschap die geproduceerd wordt wanneer een eiwit gemaakt wordt en vernietigt die boodschap - hiermee wordt voorkomen dat het eiwit gebouwd wordt. Vrijwel elk gen en het bijbehorende eiwit kan het doel zijn van RNAi.

Een RNAi-screening en sommige giftige fragmenten

Allereerst liet Hughes zijn team cellen groeien in het laboratorium die genetisch gemanipuleerd waren om hen het meest schadelijke deel van het mutante huntingtine eiwit te laten produceren. Dit mutante huntingtine ‘fragment’ veroorzaakt dat cellen sneller afsterven als de juiste voedingsstoffen niet beschikbaar zijn. De gezondheid van de cellen kan worden vastgesteld door de veranderingen te meten die optreden wanneer een cel dood gaat.

Om eiwitten te herkennen die betrokken zijn bij deze schadelijke mutante huntingtine effecten, gebruikten Dr. Hughes en zijn collega’s een ‘bibliotheek’ van meer dan 7.000 RNAi chemicaliën, waarvan elk zich richt op een ander eiwit.

Die 7.000 RNAi chemicaliën werden allemaal getest op een aparte groep cellen. Op deze manier waren de wetenschappers in staat de effecten van elk eiwit dat ‘uitgeschakeld was’ te analyseren. Als het uitschakelen van een gen resulteert in een vroegtijdige dood, dan suggereert dat dat het corresponderende eiwit waarschijnlijk normaal gesproken de cel beschermd. En als de cellen langzamer afsterven, betekend het dat het eiwit de dingen verslechtert in de ZvH.

De gegevens verwerken

Experimenten als deze produceren gigantisch veel gegevens, dus worden er computers gebruikt om er wijs uit te worden. Geluk zijn er al veel eiwit-netwerken in kaart gebracht door gebruik van meer traditionele wetenschappelijke benaderingen.

De computer creëert een nieuwe kaart en plaatst de ‘hits’ van de nieuwe data op de reeds bestaande netwerk map. Gebruikmakend van deze techniek vond het team van Hughes een aantal netwerken die meer hits hadden dan verwacht, wat aangeeft dat zij belangrijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van de ZvH.

Een aantal van deze netwerken waren reeds bekend uit voorgaande studies, wat de wetenschappers vertrouwen gaf dat hun op ontdekking-gebaseerde benadering werkte. Hoewel, zij kwamen ook netwerken tegen die voorheen niet waren betrokken bij de ZvH. Een netwerk in het bijzonder, verbonden aan huntingtine door een eiwit dat RRAS genoemd wordt, werd door de screening aangemerkt.

Alle eiwitten, inclusief huntingtine, werken samen met anderen in netwerken. Focussen op netwerken in plaats van op het individuele eiwit, is een goede manier om data van een “screening” als deze in iets betekenisvols te veranderen.

Vanwege de grote aantallen gegevens, is het belangrijk om op zichzelf staande vervolg experimenten te doen om de meest markante uitslagen nogmaals te checken. Dus Hughes' team deed experimenten in verschillende cel-modellen, en ook in ZvH-fruitvliegjes, en vond dat RRAS in staat was ze

tegen celdood te beschermen. Beter zelfs, zij waren in staat specifieke activiteiten van de eiwitten aan te wijzen die het gemakkelijkst met medicijnen te behandelen zouden zijn.

Onze grenzen kennen

Het meest spannende aspect van deze studie is dat het aangegeven heeft dat er nieuwe netwerken zijn die mogelijk bij de ZvH betrokken zijn. Maar, net zoals er geen visnet groot genoeg is om de hele oceaan te bevissen, zijn er ongetwijfeld enkele belangrijke eiwit-netwerken niet aan het licht gekomen.

Een reden hiervoor is het cel-model dat gebruikt is in deze screening. In plaats van de cel de volle lengte van het mutante huntington-gen te laten maken, kozen de wetenschappers ervoor om een klein fragment ervan te gebruiken. Dat betekent dat eiwitten of netwerken die afhankelijk zijn van het volledige huntingtine-eiwit gemist kunnen zijn.

En ander reden is het cel-type dat gebruikt is in de experimenten. Dit werk werd gedaan met commercieel-beschikbare cellen genaamd HEK293. Deze cellen kan men gemakkelijk in grote hoeveelheden laten groeien voor grootschalige experimenten als deze. Maar na te zijn aangepast om zulke handige eigenschappen te krijgen, gedragen zij zich anders dan een normale gezonde cel in het lichaam - en ze zijn zeker erg verschillend van neuronen.

Om te compenseren voor deze potentiële zwakheden in het experimentele model van de oorspronkelijke screening, werden alle RNAi ‘hits’ opnieuw getest in cellijnen die het volledige huntingtine produceren, maar ook in fruit-vlieg-modellen van de ziekte. En het RRAS netwerk werd onderzocht in een ZvH-muismodel.

Wat komt er nu?

Dit werk vertegenwoordigt een belangrijke inspanning van de betrokken wetenschappers. Biologische screening vergt een heleboel zorgvuldige planning! Maar, met deze studie op zak kon het team verder gaan met dit werk door een vergelijkbare screening met cellen die het volledige huntingtine bevatten.

Wat betreft de hits van de huidige screening, is er nog zoveel te onderzoeken. Een aanpak zou kunnen zijn om het RRAS netwerk nader te bestuderen- of zelfs de screening te herhalen - in meer 'accurate' cel-modellen, zoals stamcellen verkregen van echte ZvH-patiënten.

Wat de toekomst voor dit onderzoek ook mag brengen, dit is een goed voorbeeld hoe ontdekkings-gedreven onderzoek tot nieuwe doelen en ideeën kunnen leiden, mits we ons bewust blijven van de beperkingen van de technieken. We kijken er naar uit om meer te weten te komen over hoe deze eiwit-netwerken de ontwikkeling van de ZvH beïnvloeden, maar ook hoe zij veranderd zouden kunnen worden in de zoektocht naar behandelingen.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Geschiedenis van het artikel

5 februari 2013

Eerst gepubliceerd

➔ 5 februari 2013

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

gen-uitschakeling Benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken specifieke moleculen die de cellen bevelen om het

schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

huntingtine eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington gen.

stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

RNA chemische stof die lijkt op DNA en waaruit ‘boodschapper’ moleculen worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

© HDBuzz 2011-2015. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 3 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/113