Gezamenlijke HDBuzz Prijswinnaar: Gist studies suggereren een nieuwe manier om cellen te beschermen tegen oxidatieve schade

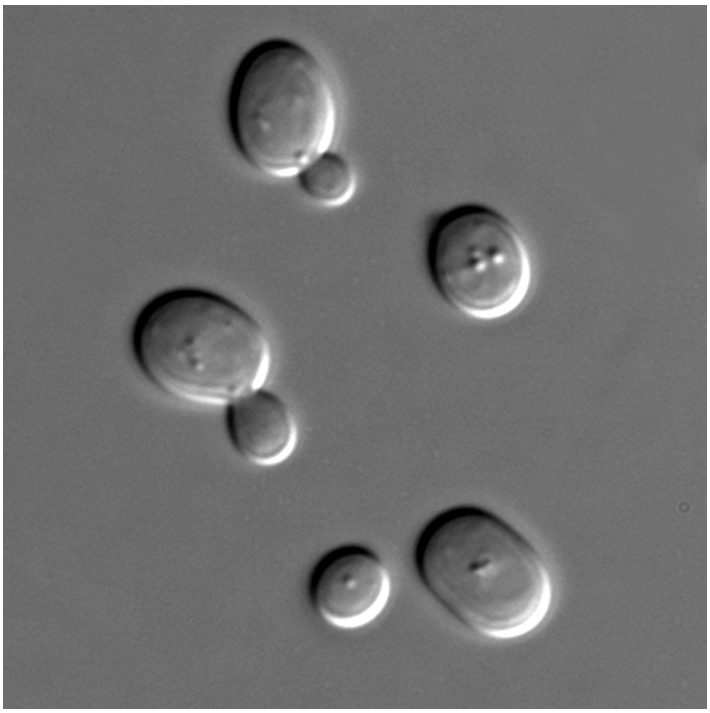
Onderzoekers identificeren Gpx1, een eiwit dat misschien een beschermende werking heeft in de ZvH.

Geschreven door Dr Leora Fox | 30 mei 2014 | Bewerkt door Dr Jeff Carroll | Vertaald door Gerda De Coster | Origineel gepubliceerd op 5 februari 2014

Verschillende soorten stress treden op in cellen die het ZvH gen bevatten en onderzoeken hoe eenvoudige organismen hiermee omgaan kan wetenschappers helpen om nieuwe doelwitten te definiëren voor ZvH medicijnen. Een nieuwe studie onderzoekt gist om te bepalen welke eiwitten deze cellen beschermen tegen beschadiging en afsterving, om zo beschermende antioxidanten en verwante medicijnen te ontdekken.

Mutant huntingtine: vertragen van de machine

Onze genen bevatten een blauwdruk voor de bouw van eiwitten, de bouwmaterialen die deel uitmaken van elk levend wezen. Elk eiwit heeft een unieke rol binnen de goed geoliede machine van een functionerende cel. Wanneer één tandwieltje plakkerig wordt, kan het langzaam maar zeker de hele werking ondermijnen.



Kleine gistcellen hielpen Giorgini en zijn collega's om eiwitten te vinden die cellen beschermen tegen het mutante ZvH eiwit.

Het gen dat de ZvH veroorzaakt, geeft foute instructies bij de productie van het eiwit genaamd huntingtine, waardoor een extra lang en gebrekkig product ontstaat. We begrijpen de exacte rol van het normale huntingtine nog niet helemaal, of waarom de mutante vorm zo slecht werkt, maar zijn aanwezigheid is per saldo schadelijk voor hersencellen. Zoals bij een motor die slechter presteert door roest of een losse schroef en het jaren duurt voor de schade zichtbaar wordt, beginnen de veranderingen in beweging, stemming en cognitie bij de meeste mensen met de ZvH pas op middelbare leeftijd.

Wat houdt hersencellen gezond?

De ZvH en andere neurologische stoornissen beginnen dikwijls pas op volwassen leeftijd omdat hersencellen vele manieren hebben om de nadelige gevolgen van defecte eiwitten te bestrijden. In feite zijn sommige van onze moleculaire mechanismen speciaal gemaakt om cellen te helpen omgaan met de slijtage die voortkomt uit de werking van ons lichaam en om het beschermen tegen genetische fouten die ziekte veroorzaken.

Welk onderdeel hiervan biedt nu de beste bescherming tegen de giftige omgeving die gecreëerd wordt door het mutante huntingtine? Als onderzoekers kunnen bepalen welke eiwitten onze cellen helpen om zich te verdedigen tegen celdood, zijn we beter in staat om medicijnen te ontwikkelen die deze bescherming kunnen versterken.

Maar zelfs de eenvoudigste cellen zijn opgebouwd uit duizenden eiwitten en het is een uitdaging om manieren te vinden om elke cel te testen. Onlangs heeft een team van genetici onder leiding van Dr. Flaviano Giorgini aan de Universiteit van Leicester precies dat gedaan,

door de ZvH te bestuderen in een heel eenvoudig systeem namelijk gist. Dit eencellig organisme dat het brouwen van bier en het bakken van brood mogelijk maakt, heeft hen geholpen om eiwitten te ontdekken die een beschermende rol hebben.

Gebruik maken van gist om uit te zoeken hoe cellen tegen de ZvH vechten.

> **“Als onderzoekers een eiwit kunnen identificeren dat cellen helpt om zichzelf te beschermen tegen celdood, zullen we beter uitgerust zijn om medicijnen te ontwikkelen die deze bescherming versterken ”**

Om de omstandigheden in een cel van een patiënt met de ZvH te simuleren, kunnen onderzoekers een klein fragment van de menselijke ZvH gen in een gistcel brengen. Dit geeft het gist de blauwdruk om mutant huntingtine eiwit te maken We kunnen natuurlijk niet vragen aan gistcellen hoe ze zich voelen, maar we kunnen wel bestuderen hoe hun minuscule en complexe machinerie wordt beïnvloed door mutant huntingtine. Het inbrengen van het menselijke ZvH gen in gist is zeer giftig; het zorgt ervoor dat ze stoppen met delen en dat ze binnen een paar dagen sterven.

Om te bepalen welke mechanismen zouden kunnen voorkomen dat gistcellen dood gaan, heeft het team van Georgini veel kleine potjes ZvH gist geteeld en elk potje een genetische blauwdruk gegeven om een grote hoeveelheid van één enkel eiwit te produceren. Zij deden dit duizenden keren en hebben zowat elk eiwit getest dat gist kan maken. Het merendeel van de gistcellen gingen dood, maar sommigen overleefden ondanks het de ZvH gen omdat ze werden beschermd door het extra aangemaakte eiwit.

De onderzoekers vonden meer dan 300 “onderdrukker” eiwitten die, wanneer deze in grote hoeveelheden worden geproduceerd, de gist beschermden tegen de dood als gevolg van het giftige mutante huntingtine. Ze gebruikten genetische databases en software om de functie van elk beschermend gist eiwit na te gaan, te bepalen op welke manier ze op elkaar inwerken en welke lijken op degene die in ons eigen lichaam voorkomen.

Een van de meest krachtige “onderdrukker” eiwitten is glutathion peroxidase 1 of Gpx1. Van de 300 eiwitten die hielpen om het ZvH gist te laten overleven, was Gpx1 bijzonder spannend, omdat een bestaand geneesmiddel genaamd Ebselen deze antioxidante werking kan nabootsen. Terwijl het moeilijk zal zijn om extra exemplaren van de Gpx1 eiwit in ZvH patiënten in te brengen is er dus hoop dat een medicijn als deze een vergelijkbare bescherming zou kunnen bieden.

Wat is een antioxidant?

Antioxidanten zijn een manier van ons lichaam om inwendige schade te bestrijden. In onze cellen fungeren compartimenten, mitochondriën genaamd, als kleine generatoren waarin de voedingsstoffen die we consumeren en de zuurstof die we inademen, omgezet worden in

chemische energie die de cel kan gebruiken. Een normaal bijproduct van dit proces zijn reactieve zuurstof species (ROS), welke gemodificeerd zuurstof bevat en chemische schade kan aanrichten aan vele delen van de cel.

Moleculaire mechanismen zoals eiwitten worden beschadigd door oxidatieve stress. Deze beschadigde mechanismen werken dan minder goed.

Om de door ROS veroorzaakte schade te bestrijden, hebben cellen antioxidanten nodig. Je kan antioxidanten beschouwen als roest preventie middelen voor de hersenen. Sommigen zijn eiwitten die ons lichaam van nature zelf produceert (zoals Gpx1), sommigen komen uit onze voeding (zoals vitamine C), maar allen dienen ze om de machines in onze cellen schadevrij te houden.

Er zijn sterke aanwijzingen dat ROS verhoogd zijn in de hersencellen van patiënten met de ZvH. Tot nu toe zijn antioxidant strategieën weinig effectief gebleken voor de behandeling van de ZvH. Maar Ebselen, dat het Gpx1 eiwit nabootst, lijkt veelbelovend te zijn in vroege klinische studies bij beroertes en bipolaire stoornissen, ziekten die ook verhoogde productie van ROS met zich brengen. Ebselen werd gecreëerd in de vroege jaren 80 en is gedurende tientallen jaren in laboratoria gebruikt om antioxidanten te bestuderen.

Gist en verder: Gpx1 en Ebselen werken beschermend

Gist met het ZvH gen overleeft beter als het extra hoeveelhedenantioxidant Gpx1 eiwit aanmaakt. Maar hoe zit dat met cellen iets dichter bij de mens dan gistcellen? Vliegen met het ZvH gen hebben problemen met slapen en bewegen en de lichtgevoelige zenuwcellen in hun ogen sterven af.

Als Gpx1 genetisch ingebracht werd in de zieke vliegen, herstelde hun gedrag en hun zenuwcellen. Vliegen behandeld met Ebelsen vertoonden eveneens verbeteringen. Het verhogen van Gpx1 of de toevoeging van Ebselen beschermt ook rat cellen tegen de toename van ROS en andere schadelijke moleculen.

Dit zijn spannende bevindingen, maar als andere antioxidanten niet effectief bleken in diermodellen en klinische studies bij de ZvH, waarom zou Gpx1 of Ebselen dan anders zijn? Een verklaring voor het falen van antioxidant behandelingen is dat ze kunnen interfereren met andere manieren die hersencellen gebruiken in hun strijd tegen de ZvH. Bijvoorbeeld, cellen gebruiken een afvalsysteem genaamd autofagie (letterlijk zelf eten), om de grote hoeveelheid mutant huntingtine eiwit te vernietigen. Georgini's team heeft aangetoond dat Gpx1 en Ebselen het proces van autofagie niet beïnvloeden zoals andere antioxidanten.

> **"Een van de belangrijkste resultaten van deze studie, die een zeer eenvoudig organisme gebruikt, is een lijst van meer dan 300 stuks moleculaire mechanismes die de cel misschien kunnen helpen om zichzelf te beschermen tegen het slechte ontwerp van het ZvH gen "**

En nu?

Het gegeven dat Gpx1 en Ebselen hebben geleid tot redelijke verbeteringen in gistcellen, ratten en vliegen betekent niet dat Ebselen klaar is voor klinische studies bij de ZvH. Dit artikel toont niet aan dat het middel echt direct hersencellen verbetert, wat toch de eerste bekommernis is bij de behandeling van een neurologische ziekte. Niettemin is het spannend dat een bestaand medicijn de beschermende maatregelen van een antioxidant eiwit nabootst. Vervolgstappen zouden kunnen bestaan uit het genetisch verhogen van Gpx1 in muizen met het ZvH gen of ze behandelen met Ebselen om de effecten ervan nog meer uit te zoeken.

Een van de belangrijkste resultaten van deze studie in een zeer eenvoudig organisme, is een lijst van meer dan 300 moleculaire mechanismen die de cel misschien kunnen helpen om zichzelf te beschermen tegen het slechte ontwerp van het ZvH gen. Giorgini en collega's hebben elk eiwit getest waarvan bekend is dat het door gist wordt geproduceerd. Dit was een enorme taak en zij waren in staat om er een aantal te identificeren die beschermend kunnen zijn in de ZvH, in het bijzonder de antioxidant Gpx1.

Een andere richting voor dit onderzoek is het verder onderzoeken van een aantal andere eiwitten zijn die hielpen bij het voortbestaan van de gist. Voor de rest, suggereert de analyse van de groep dat veel van deze eiwitten betrokken zijn in een gemeenschappelijk netwerk om de machines van de cel zo lang mogelijk soepel te houden, ondanks de aanwezigheid van een defect onderdeel. Deze studie legt de basis voor een hoop spannende nieuwe wetenschap.

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

GLOSSARIUM

antioxidant een chemische stof die schadelijke stoffen kan 'opdweilen' nadat cellen de

energie uit het voedsel hebben gehaald.

© HDBuzz 2011-2024. 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 28 januari 2024 — Gedownload van https://nl.hdbuzz.net/156