HDBuzz

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

Medicijn verbetert de symptomen van de ziekte van Huntington in muizen en hun nakomelingen

Manier waarop DNA zich vouwt, verandert over generaties door ZvH medicijn

Geschreven door Melissa Christianson op 21 november 2015
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Gerda De Coster
Origineel gepubliceerd op 9 februari 2015

Een van de vele problemen bij de ziekte van Huntington is dat DNA verkeerd gevouwen wordt als gevolg van de mutatie. Uit een nieuwe studie bij muizen blijkt dat een geneesmiddel, dat de manier verandert waarop het DNA zich plooit, gunstige effecten kan hebben bij de ZvH, zelfs voor onbehandelde nakomelingen van behandelde individuen. Deze ontdekking kan veranderen hoe we denken over medicijn therapie voor de ziekte van Huntington.

Het grote debat in de wetenschappen

Iedereen houdt van gezonde concurrentie. Microsoft versus Apple, Coca Cola versus Pepsi Cola, Hector versus Achilles, en wetenschappers zijn geen uitzondering. Een van de grootste discussies onder wetenschappers heeft te maken met de manier waarop we ontwikkelen tot de mensen die we zijn. Worden wij bepaald door onze genen en ons DNA of worden wij, met inbegrip van onze gezondheid en de ziekten waaraan we lijden, bepaald door de omgeving waarin we leven? Met andere woorden, wat is belangrijker: onze aanleg of onze opvoeding?

Zoals dat gaat bij wedijver hebben zowel de DNA-zijde (aanleg) als de omgevingszijde (opvoeding) sterk aanhangers in hun kamp. Het is echter duidelijk dat de oplossing niet zwart of wit is maar een grijstint ergens tussenin. Nieuw onderzoek toont aan dat onze opvoeding (nurture) soms invloed kan hebben op onze aanleg (nature) en dus ook op ons DNA.

Iedere lichaamscel heeft een grote hoeveelheid DNA om in het oog te houden. Cellen vouwen en organiseren deze genetische informatie zeer zorgvuldig, zoals een perfect gevouwen origami bloem.

Weet wanneer je ze moet vouwen

De genetische code van het lichaam, het DNA, is de langste handleiding op aarde. Als je al het DNA van één cel in je lichaam zou uitstrekken, zou het ongeveer twee meter lang zijn. Aangezien ongeveer 10.000 gemiddelde menselijke cellen passen op de kop van een speld, betekent dit dat die twee meter DNA heel strak gevouwen moet worden om te passen in een cel.

Het DNA vouwproces is dubbel zo belangrijk omdat het zo mogelijk maakt dat verschillende cellen in het lichaam, verschillende genetische instructies van dezelfde DNA-handleiding kunnen ontvangen. Heb je je ooit afgevraagd waarom een cel in je teen weet hoe het een teen-cel moet zijn en geen oog-cel? Dit is gedeeltelijk het gevolg van het DNA vouwproces en de daaruit voortkomende bedekking (of blootlegging) van specifieke genetische berichten. Hoewel elke cel in je lichaam hetzelfde DNA heeft, is DNA in cellen met verschillende opdrachten op een andere manier gevouwen.

Je kan DNA beschouwen als een vierkant papier dat je vouwt om een origami bloem te maken. Om een bloem te maken moet het papier zeer nauwkeurige gevouwen worden, zodat als de bloem klaar is, sommige delen verborgen zijn en andere delen zichtbaar worden. Als je de instructies op dat papier genoteerd had, zouden slechts enkele van de oorspronkelijke nota's zichtbaar zijn nadat de bloem ontvouwd was. De andere instructies zouden verborgen zijn in de plooien van de bloem.

Op dezelfde manier is een deel van de genen (instructies) in DNA zichtbaar voor een cel in je lichaam op een bepaald moment.

Op de juiste plaats

Je kan het misschien al raden, het vouwen van DNA is een goed afgesteld proces. Het DNA heeft speciale chemische markeringen die het equivalent zijn van "vouw hier" of "ontvouw hier". Deze verschillende "vouw aanwijzingen", geven vrije toegang tot verschillende pagina's van de genetische handleiding.

Deze aanduidingen en het resulterende vouwen / ontvouwen van het DNA en de gen-expressie, worden "epigenetica" genoemd. Net zoals je DNA (dat je krijgt van je moeder en je vader op het moment van conceptie), kunnen epigenetische markeringen doorgegeven worden van ouder op kind. In tegenstelling tot DNA, kunnen epigenetische markeringen veranderen of zich verplaatsen. Factoren zoals stress, voeding en giftige stoffen beïnvloeden deze markeringen. Tevens kunnen deze factoren invloed hebben op het vouwen van je DNA en per saldo dus ook op de genetische instructies die gelezen worden uit je DNA-handleiding.

Veranderd DNA origami in de ZvH?

Maar wat hebben deze DNA-origami zaken te maken met aanleg versus opvoeding en de ziekte van Huntington? We weten dat bij de ZvH een heel klein deel van de DNA-handleiding te vaak wordt herhaald. Deze verandering valt in de categorie "aanleg" en het aanpassen ervan op DNA-

niveau is heel moeilijk. Dit vereist namelijk dat de DNA-samenstelling van elk van de biljoenen cellen in een menselijk lichaam zouden moeten aangepast worden.

Maar wetenschappers denken dat de Huntington mutatie ook knoeit met het DNA-vouwproces. Zelfs de kleinste verandering in de vouwinstructies kan grote problemen veroorzaken. Iedereen die ooit geprobeerd heeft om een papieren kraanvogel te maken weet dat één verkeerde stap ervoor zorgt dat je op het einde geen goed gevouwen kraanvogel hebt. Dit geldt ook als de markeringen, die aangeven waar het DNA moet gevouwen worden, veranderen. Het DNA wordt dan niet gevouwen op de juiste manier, de verkeerde genen liggen bloot aan het einde van het vouwproces en dit kan leiden tot ziekte.

Dit DNA-vouwprobleem kan echter aangepakt worden op een manier die niet mogelijk is bij een probleem in het DNA zelf. Aangezien we weten dat factoren in de omgeving (‘nurture’) van invloed zijn op het DNA-vouwproces kunnen we die misschien gebruiken om het DNA vouwprobleem te corrigeren.

Kunnen we DNA hervouwen?

Met dit idee in het achterhoofd, zijn onderzoekers op zoek gegaan naar manieren om DNA vouwmarkeringen bij de ziekte van Huntington en andere ziekten te resetten. Als ze dit zouden kunnen doen, denken ze dat het mogelijk moet zijn om het DNA te hervouwen en op die manier de genetische instructies, die beschikbaar zijn voor de cellen van het lichaam, te corrigeren.

Wanneer DNA verkeerd gevouwen wordt opgeslagen, hebben cellen het moeilijke om de genen te vinden die ze nodig hebben. Dit lijkt te gebeuren in hersencellen bij de ZvH en het verhelpen van dit probleem zou

Een manier om deze markeringen te veranderen is door geneesmiddelen te gebruiken die bekend zijn als HDAC (uitspreken als h-dack)-remmers. HDAC-remmers zijn momenteel

er op één of andere manier kunnen voor zorgen dat hersencellen dan gezond blijven.

Stel het op de proef

Een groep van wetenschappers van het Scripps Research Institute heeft geprobeerd om erachter te komen hoe en waarom HDAC-remmers de ZvH verbeteren in laboratoriummodellen.

Deze wetenschappers gebruikten mannelijke muizen met een menselijk mutant huntingtine gen en behandelden hen gedurende een maand met een HDAC-remmer waarvan reeds bekend is dat deze een gunstige werking heeft in diermodellen met de ZvH. Zoals verwacht veranderden de vouwmarkeringen (en dus de genetische instructies die gelezen worden) in de cellen van deze muizen en vertraagde het begin van de ZvH-achtige symptomen.

Vervolgens deden de onderzoekers iets dat echt cool is.

Omdat ze wisten dat vouwmarkeringen kunnen doorgegeven worden van ouder op kind (zoals DNA), lieten ze de behandelde mannelijke muizen paren. Spannend genoeg begonnen de ZvH symptomen van de nakomelingen van de behandelde muizen later en was hun motorische functie en cognitie beter. Deze verbeteringen waren bijzonder uitgesproken bij mannelijke nakomelingen.Verder had het nageslacht, dat nooit behandeld werd met het geneesmiddel, zelfs een aantal identieke DNA vouwpatronen als hun behandelde vaders.

Al deze veranderingen traden op zonder dat de DNA code werd aangepast, alleen het vouwpatroon was gewijzigd!

Tot slot: wat betekent dit voor de ZvH?

Wetenschappers zoeken nog steeds uit wat deze nieuwe informatie betekent. Theoretisch gesproken is dit spannend werk want het is het eerste voorbeeld van een verbetering van symptomen over generaties heen dat kan toegeschreven worden aan het verplaatsen van de DNA vouwmarkeringen.

Of dit soort effect over generaties heen ook bij mensen kan plaatsvinden (mensen zijn complexer dan muizen) en in beide geslachten (alleen mannelijke muizen werden in de studie behandeld) moet nog worden vastgesteld, evenals het feit of dergelijke verbeteringen blijven voortduren na meer dan één generatie. Nog belangrijker is dat dit werk nog steeds in een zeer vroeg stadium is. Wetenschappers begrijpen nog niet hoe veranderde DNA vouwpatronen eigenlijk de symptomen van de ZvH verbeterden in de muizen.Al bij al zal het vertalen van dit werk naar mensen nog een tijd duren.

Nochtans is dit onderzoek echt interessant want het geeft ons nieuwe manieren om na te denken over een klasse van geneesmiddelen die men pas nu begint te gebruiken in menselijke patiënten. Hoewel het nog in de kinderschoenen staat, kan dit type van behandeling leiden tot een beter begrip en een betere ontwikkeling van toekomstige behandelingen met medicijnen voor ZvH.

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

Verklarende woordenlijst

HDAC histone de-acetylases (HDAC's) zijn toestelletjes die de acetyl labels verwijderen van histonen, zodat deze het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn

© 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 22 november 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/187