

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

## Een omgekeerde verstopte boodschap in het ZvH gen?



Je genen openritsen! Een omgekeerde boodschap, verstopt in het 'reserve DNA' van het ZvH gen ... wat betekent het?

Geschreven door Dr Ed Wild op 27 november 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Willeke van Roon-Mom

Origineel gepubliceerd op 19 augustus 2011

*De dubbele helix van ons DNA bevat een reservekopie van ieder gen. Soms maakt het reserve DNA een verborgen 'boodschap' die dingen in onze cellen kan veranderen. Onderzoekers hebben ontdekt dat er een boodschap zit in de reservekopie van het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt, en deze boodschap heeft invloed op hoeveel huntingtineeiwit er gemaakt wordt.*

### Je genen openritsen

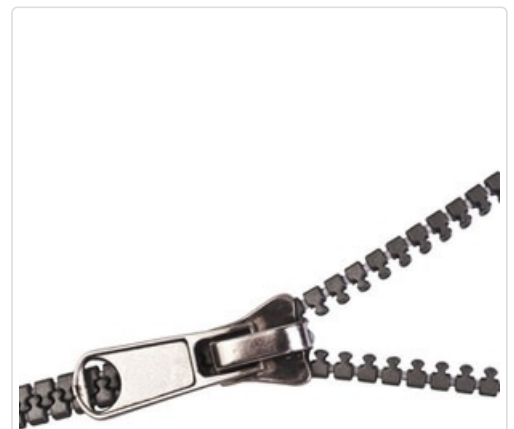
Misschien heb je wel eens iets gehoord over de term 'dubbele helix'. Die term wordt gebruikt om het DNA te beschrijven waar onze genen van gemaakt zijn. Maar wat betekent dit precies?

Nu, ieder gen is een handleiding hoe je een eiwit moet maken. De handleiding is 'geschreven' in een opeenvolging van 'letters' die we **basen** noemen. Iedere base is een klein chemisch molecuul, en die basen rijgen zich aaneen tot lange streng. De basen worden afgekort met A, C, G en T.

Een enkele streng klinkt niet echt als een dubbele helix - en dat komt omdat het DNA dat de handleiding bevat hoe je eiwitten moet maken, maar de ene helft van het verhaal is. De basen in ons DNA vinden het, net als danspartners, het fijnst om een paar te vormen - A vormt altijd een paar met T, en C vormt altijd een paar met G.

Doordat deze paren gevormd worden ontstaat deze dubbele helix structuur van het DNA. Iedere base op de 'hoofdstreng' gaat samen met een partner, en de partners vormen samen de andere streng. De twee strengen draaien om elkaar heen als een wenteltrap - eindelijk, de dubbele helix. De wetenschappelijke naam voor de voornaamste streng is de **sense** streng; de andere wordt de **anti-sense** streng genoemd.

Ons DNA is zo georganiseerd om twee redenen.



De twee DNA strengen zijn graag dicht bij elkaar, maar kunnen opengeritst worden als de cellen het DNA willen gebruiken

Als eerste maakt dit het copieren van het DNA makkelijker, als cellen willen delen: het enige wat de cel hoeft te doen is het DNA door het midden open te ritsen zodat de strengen kunnen scheiden, en dan basen tegen de twee strengen aan te gooien. De basen plakken aan hun partners en dit resulteert in twee exacte kopieën van de originele dubbele helix.

De tweede reden is dat als het DNA beschadigd raakt, de anti-sense streng die 'over' is, gebruikt kan worden als reserve kopie om aan het DNA herstel gereedschap van de cel te vertellen hoe het sense DNA gerepareerd kan worden.

## Anti-sense boodschappen

De anti-sense streng heeft dus duidelijk nut. Maar tot voor kort werd er gedacht dat al het belangrijke werk van het DNA gedaan werd door de sense streng. Dat alles veranderde een paar jaar geleden toen wetenschappers zich realiseerden dat sommige genen nuttig DNA verstoppt hebben in hun anti-sense streng.

Dat is mogelijk omdat de beide strengen van ons DNA chemisch gezien erg op elkaar lijken. Het grootste verschil is dat het mechanisme dat het DNA leest alleen maar een richting op kan lopen langs iedere streng, een beetje zoals auto's die in tegenovergestelde richting rijden op de twee rijbanen van een weg. De sense en de anti-sense streng worden afgelezen in tegenovergestelde richtingen.

Wat bedoelen we met 'bruikbaar DNA'? Nou, als een cel een gen afleest, is het eerste wat gemaakt wordt een enkel-strengs kopie van het gen. Deze kopie van het gen is gemaakt met chemicaliën die RNA genoemd worden en die heel veel lijken op het oorspronkelijke DNA. De RNA kopie wordt gebruikt in de eiwitfabriek van de cel. Doordat deze kopieën van genen gebruikt worden, en niet steeds het oorspronkelijke gen, wordt het hele belangrijke DNA beschermd voor overbelasting

Vroeger dachten wetenschappers dat het RNA in cellen voornamelijk bestond uit kopieën van genen, of 'boodschappen' zoals ze genoemd werden. Maar recentelijk zijn we te weten gekomen dat cellen vol zitten met allerlei verschillende soorten RNA - niet alleen kopieën van genen die tot eiwit gemaakt gaan worden, maar een verbijsterend assortiment RNA van verschillende grootte en vormen, met functies die we niet helemaal begrijpen. Sommige van deze RNAs in de cel werden zelfs gemaakt van de anti-sense, in plaats van de sense streng. In sommige genetische aandoeningen is een anti-sense boodschapper molecuul de veroorzaker van alle schade.

## Een anti-sense boodschap in het ZvH gen

Prof. Russell Margolis is een ZvH onderzoeker aan de Johns Hopkins Universiteit, met een interesse in anti-sense boodschappen, dus besloot hij om te kijken naar de anti-sense streng van het gen dat de ZvH veroorzaakt. Het gen, dat HTT genoemd wordt, is een recept voor het huntingtine



Een paar jaar geleden realiseerden wetenschappers zich dat sommige genen nuttig

eiwit. In mensen met de ZvH, of in mensen die de ZvH zullen krijgen, zit aan het begin van het gen een langer dan normale herhaling van de basenvolgorde CAG.

DNA verborgen in hun anti-sense strengen.



Het is vrij eenvoudig om erachter te komen wat de anti-sense basenvolgorde is van het HTT gen, omdat we al de basenvolgorde weten van de sense streng, en we weten dat de basen van het DNA alleen met hele specifieke partners een paar vormen. Bijvoorbeeld, waar de sense streng leest als C-A-G-C-A-G-C-A-G enzovoorts, moet de anti-sense streng lezen als C-T-G-C-T-G-C-T-G.

Door gebruik te maken van hersenweefsel dat gedoneerd werd door patiënten met de ZvH, keek Margolis of er een anti-sense boodschap was van het HTT gen. Hij kon zo'n boodschap vinden - en hij kon het ook vinden in hersenweefsel van mensen die niet de ZvH hadden.

Margolis noemde de anti-sense HTT boodschap **HTTAS** - een afkorting voor huntingtine anti-sense.

Door computerbestanden te raadplegen die alle bekende eiwitten bevatten, ontdekte Margolis dat HTTAS geen recept was voor een bekend eiwit. Hoewel we het niet zeker weten betekent dit waarschijnlijk dat er een HTTAS boodschap aanwezig is in cellen, maar dat het niet zover komt dat de cel er een eiwit van maakt. Soms kunnen anti-sense boodschappen zelf dingen doen. Dus Margolis ging proberen om uit te vinden of de HTTAS boodschap iets deed en wat dat dan zou zijn.

## Wat doet de boodschap?

Verassend was, dat hoewel de HTTAS boodschap in alle hersenen gevonden werd, er minder gevonden werd in de ZvH hersenen, wat zou kunnen betekenen dat er iets in de ZvH hersenen is dat ervoor zorgt dat er minder HTTAS boodschap is. En hoe langer de CAG herhalingen, hoe minder anti-sense boodschap er was.

Hoe is dat andersom? Kan het anti-sense boodschap molecuul invloed hebben op het voorwaarts afgelezen HTT gen? Het ziet er naar uit dat dit kan. Gebruik makend van cellen in het laboratorium, gebruikte het team van Margolis een chemische schakelaar die ervoor zorgde dat de cellen niet meer de HTTAS boodschap maakten. Deze cellen maakten **meer** van de voorwaarts afgelezen huntingtine boodschap.

Dat leek allemaal logisch - in cellen met een groter aantal CAG herhalingen was er minder HTTAS (de anti-sense boodschap). Omdat HTTAS ervoor zorgt dat er minder HTT is, betekent minder HTTAS meer HTT.

## Een spaak in het wiel

Die verklaring spreekt voor zich, maar als dit waar is dan verwachten we in de hersenen van mensen met de ZvH uiteindelijk meer HTT boodschap te vinden. Maar dat zien we niet - alle hersenen hebben ongeveer dezelfde hoeveelheid HTT boodschap, ongeacht of de eigenaar ZvH had of niet.

Zoals zo vaak, is er duidelijk iets anders aan de hand is in de hersenen van patiënten dan wat we in het lab zien.

Door meer experimenten te doen in cellen met verschillende CAG herhalingen, kon Margolis laten zien dat niet alleen het HTTAS een effect heeft op de hoeveelheid HTT, maar dat het HTT gen ook een effect op zichzelf uitoefent - en dat het HTTAS en HTT effect precies tegenovergesteld zijn.

Dus bij iemand met een groter aantal CAG herhalingen in het HTT gen, is er minder HTTAS boodschap en dus neemt de HTT boodschap **toe**. Maar tegelijkertijd zorgt de verlengde CAG herhaling ervoor dat zijn eigen boodschap **afneemt**.

Uiteindelijk heffen de twee effecten elkaar op, en de hoeveelheid HTT boodschap blijft hetzelfde!



De 'sense' en anti-sense strengen van het DNA worden door de cel afgelezen in tegenovergestelde richtingen. De 'sense' streng bevat de meeste instructies om eiwitten te maken.

## Zou de anti-sense boodschap toch nuttig kunnen zijn?

Dit klinkt als een ingewikkelde manier om terug bij af te komen. Hebben deze ontdekkingen

Ook al heffen de twee effecten die Margolis aangetoond heeft, elkaar normaal gesproken op, het is theoretisch nog steeds mogelijk dat ze ieder apart gemanipuleerd kunnen worden zodat ze alsnog een positief effect kunnen hebben.

Omdat de HTTAS boodschap de hoeveelheden van de HTT boodschap vermindert, zou het kunstmatig verhogen van de hoeveelheid HTTAS de hoeveelheid van het schadelijke huntingtine eiwit kunnen verminderen. Dat zou net zo'n positief effect kunnen hebben als wat we zien bij het 'uitzetten van het gen' behandelingen in ZvH diermodellen.

Dus wat dit werk toevoegt is een nieuw mogelijk doelwit: we kunnen 'meer huntingtine anti-sense boodschap' toevoegen aan onze lijst van mogelijkheden om de gezondheid van cellen te verbeteren bij de ZvH.

Dit werk is in een heel vroeg stadium en het is niet erg waarschijnlijk dat dit al snel tot een behandeling zal leiden. De meer directe benaderingen van het uitzetten van het gen, waarover we al eerder hebben geschreven, zullen zeker eerst in patiënten worden uitgeprobeerd.

Maar als het over het ontwikkelen van behandelingen voor de ZvH gaat, iedere kans is er één, en nu is er een nieuwe mogelijkheid: een verstopte boodschap, achterstevoren geschreven in ons DNA.

---

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

---

## Verklarende woordenlijst

**CAG herhaling** DNA streng aan het begin van het Huntington-gen, waar de CAG sequentie vele malen wordt herhaald en de streng langer is dan normaal. Komt voor bij mensen die de ZvH zullen ontwikkelen.

**anti-sense** De helft van de DNA dubbele helix die meestal wordt gebruikt als een back-up, maar soms boodschappermoleculen produceert

**HTTAS** De anti-sense (achterstevoren) versie van het HTT gen.

**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.

**HTT** afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook HD gen of IT-15 genoemd.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 23 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/042>