

Medicijn dat eiwitten opvouwt helpt ZvH muizen... voor even

Een medicijn dat een oud beschermend celmechanisme activeert remt de ZvH in muizen - maar waarom niet blijvend?



Geschreven door Professor Ed Wild 11 september 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll Vertaald door Lucre Nauta-Jansen
Origineel gepubliceerd op 23 augustus 2011

De hiteschok reactie is een beschermende strategie die eiwitten helpt om de juiste vorm te behouden tijdens stress. Onderzoekers uit Groot-Brittannië hebben aangetoond dat activatie van de hiteschok reactie goed is voor muizen met de ZvH - maar het gunstige effect was niet blijvend, omdat het ondermijnd werd door andere effecten van de ZvH mutatie. Nu is men bezig manieren te vinden om het effect wel blijvend te laten zijn.

Het opvouwen van eiwitten en chaperonnes

Stel je voor dat je honderd overhemden hebt die je netjes wilt opvouwen. Als je ze allemaal in de lucht gooit, is het vrij zeker dat geen van de overhemden er uit zal zien zoals je dat wilde. Maar als je het overhemd zelf opvouwt en in een la legt, blijft het netjes opgevouwen.



Overhemden vouwen zichzelf niet op en eiwitten ook niet. Chaperonnes helpen de eiwitten in onze cellen om hun vorm te behouden.

Opvouwen werkt hetzelfde bij eiwitten - de moleculaire machines die specifieke taken in cellen uitvoeren. Als een eiwit gemaakt wordt, lijkt het op een kralenketting. Pas als die ketting zich opvouwt tot een bepaalde vorm, wordt het werkzaam.

Voor een eiwit is vorm heel belangrijk. Het is de vorm van het eiwit die bepaalt wat het wel en niet kan doen. Elke kleine verandering in de vorm van een eiwit kan ervoor zorgen dat het niet meer doet wat het moet doen.

Maar net zoals die overhemden, krijgen eiwitten niet zomaar vanzelf de juiste vorm. Cellen hebben een netwerk van machines, die we **chaperonne eiwitten** noemen, wiens taak het is ervoor te zorgen dat andere eiwitten hun juiste vorm krijgen. Chaperonnes kunnen ook eiwitten die om een of andere reden verkreukeld zijn geraakt, weer netjes opvouwen.

Een beetje zoals een moeder die door je slaapkamer loopt en al je kleren netjes opvouwt.

Eiwitten opvouwen bij de Ziekte van Huntington

Een van de meest opvallende dingen die je ziet als je door een microscoop kijkt naar hersenen die zijn aangetast door de Ziekte van Huntington (ZvH), zijn de opeenhopingen (klontjes) van eiwit die we aggregaten noemen. Deze opeenhopingen zijn gemaakt van verschillende eiwitten, waaronder het gemuteerde huntingtine dat de ZvH veroorzaakt. Aggregaten vormen het bewijs dat er een groot probleem is met het opvouwen van eiwitten bij de ZvH.

Het probleem met het opvouwen van eiwitten bij de ZvH is echter niet beperkt tot het eiwit huntingtine. Gemuteerd huntingtine veroorzaakt overal chaos, het verstoort het opvouwen van andere eiwitten en schakelt zelfs de chaperonnes uit, die als taak hebben de eiwitten te beschermen.

Dit heeft tot gevolg dat cellen met de ZvH mutatie grote problemen krijgen met het opvouwen van eiwitten, wat ze minder gezond maakt.

Het versterken van het leger der chaperonnes

Vanzelfsprekend hebben ZvH onderzoekers zich afgevraagd of het mogelijk zou zijn het leger der chaperonnes, dat de eiwitten beschermt tegen problemen met opvouwen, te versterken.

Onderzoek aan cellen die in het laboratorium groeien en aan fruitvliegjes, liet zien dat dat zou kunnen werken. Genetische manipulatie en experimenten met medicijnen die de chaperonnes activeert, hebben laten zien dat dit de gezondheid van cellen in deze modellen verbetert.

“Ook al was het niet blijvend, het kortdurende succes vertegenwoordigt een voet tussen de deur die aanvankelijk niet eens open was.”

De volgende stap is te proberen om de functie van de chaperonnes te verbeteren in zoogdieren, die veel ingewikkelder hersenen hebben. Dat is wat prof. Gill Bates en haar team bij het King's College in Londen hebben gedaan, en de resultaten daarvan zijn pas geleden gepubliceerd in het 'Journal of Clinical Investigation'.

De hitteschok reactie

Doordat de ZvH overal problemen geeft met het opvouwen van eiwitten, bedacht het team van Bates dat het geen zin had om maar een chaperonne te onderzoeken, maar dat het aanpakken van meerdere chaperonnes succesvoller zou zijn.

Feitelijk zijn onze cellen uitgerust met een speciale 'verdedigingsstand' waar ze in gaan staan als ze bedreigd worden. Dit wordt de **hitteschok reactie** genoemd, omdat het voor het eerst ontdekt werd bij cellen die aan extreme hitte werden blootgesteld. Maar ook alle andere vormen van stress of gevaar kunnen de hitteschok reactie activeren. Als het geactiveerd wordt, worden genen aangezet die de cel vertellen meer (verschillende) chaperonnes te maken, die helpen de eiwitten te stabiliseren en te repareren.

De hoofdcontroleur van de hitteschok reactie heet **HSF1**. HSF1 is een **transcriptie factor** - dat is een eiwit dat controleert in welke mate bepaalde genen geactiveerd worden. Een gen is een set instructies om een eiwit te maken, en wanneer een gen meer geactiveerd wordt, maakt het meer eiwit.

Het werkte... voor even

Het team van Bates gebruikte een medicijn genaamd HSP990 om HSF1 te prikkelen en de hitteschok reactie te activeren in het muismodel voor de ZvH.

Aanvankelijk waren de resultaten zeer bemoedigend. De bewegingscontrole van ZvH muizen wordt langzaam steeds slechter vergeleken met muizen die geen afwijkend ZvH gen hebben. Na vier weken het medicijn te hebben gekregen, deden de ZvH muizen het nog steeds slechter dan gezonde muizen, maar ze bewogen wel beter dan ZvH muizen die het medicijn niet hadden gekregen.

De hoeveelheid mutante huntingtine eiwit en chaperonnes in de hersenen van de behandelde muizen lieten ook positieve effecten zien - de chaperonnes waren geactiveerd en er was minder mutant huntingtine opgehoopt in de cellen.

Maar wat later leken de effecten van het medicijn af te nemen, ook al bleven de muizen het medicijn krijgen. Na 8 weken behandeling deden de muizen die het medicijn kregen het niet langer beter dan de muizen die het medicijn niet kregen. De hoeveelheid mutant eiwit was ook weer gestegen.

Waarom werkte het medicijn niet meer?



De hitteschok reactie is een mechanisme dat cellen helpt zich te verdedigen tegen schade als gevolg van stress door gif en hitte

De bevinding dat de positieve effecten van het medicijn afnamen was natuurlijk teleurstellend - maar het feit dat het medicijn het toenemen van symptomen in eerste instantie kon remmen was zeker beter dan niets.

De wetenschap geeft niet op - elke tegenslag of onverwacht resultaat levert nieuwe informatie op die onderzoekers kunnen gebruiken om meer te weten te komen en nieuwe benaderingen te ontwikkelen.

Dus het team van Bates probeerde te weten te komen waarom het medicijn niet langer werkte. En wat zij ontdekten heeft ons nieuwe inzichten gegeven in hoe de ZvH schade in de cellen veroorzaakt.

De onderzoekers keken heel nauwkeurig naar de relaties tussen het medicijn (HSP990), de hoofdcontroleur van de hitteschok reactie (HSF1), de hoeveelheid chaperonne eiwitten en het DNA in de cellen.

Ze vonden dat in cellen met de ZvH mutatie chemische veranderingen hadden plaatsgevonden die het moeilijker maakten voor HSF1 om aan het DNA te binden en de hitteschok reactie te activeren.

In andere woorden, de ZvH mutatie veroorzaakt niet allen problemen met de chaperonne eiwitten en het opvouwen van eiwitten - het maakt het voor cellen ook moeilijker hun verdedigingsmechanismen te activeren. Dat verklaart waarom het medicijn - dat probeerde de hitteschok reactie in gang te zetten - langzaam maar steeds minder in staat bleek de muizen te helpen.

Wat nu?

Bates beschrijft de aanvankelijk positieve resultaten van het chaperonne-activerende medicijn als 'een belangrijk bewijs van het principe' dat het activeren van de hitteschok reactie mogelijk een positief effect heeft bij de ZvH - en we kunnen niet anders dan het

daarmee eens zijn. Ook al was het niet blijvend, dat kortdurende succes vormt een voet tussen de deur die aanvankelijk niet eens open was.

Een conclusie die uit dit werk kan worden getrokken is dat de effecten van de ZvH mutatie zo veelomvattend zijn dat als behandeling te laat komt, er al teveel schade is om met een medicijn te kunnen verhelpen.

Waarschijnlijk hebben we nog niet genoeg informatie om dat nu al te concluderen - al zullen de meeste ZvH onderzoekers het ermee eens zijn dat vroege behandeling waarschijnlijk het beste is, als we eenmaal medicijnen hebben die werken.

Tot die tijd werken verschillende teams van onderzoekers samen om te ontdekken hoe de ZvH mutatie problemen veroorzaakt met het opvouwen van eiwitten en chaperonnes - en om betere medicijnen te ontwikkelen en te testen om cellen te helpen langer gezond te blijven.

Dr. Wild werkt samen met prof. Bates aan onderzoek naar de ZvH. Hij is niet betrokken bij het onderzoek dat hier beschreven is en Bates was niet betrokken bij het schrijven van dit artikel. Dr. Carroll, die dit artikel heeft bewerkt, is niet betrokken bij de auteurs van het onderzoek. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

transcriptie eerste stap van het recept in een gen om een bepaald eiwit te produceren.

Transcriptie = het maken van een RNA werkkopie van het gen. RNA is een chemische boodschapper die lijkt op DNA.

chaperonne Chaperonne eiwitten helpen andere eiwitten om zich correct te vouwen, en kunnen eiwitten beschermen tegen schade.

© HDBuzz 2011-2020. 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 31 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/043>