

De ZvH en cilia

De ZvH en cilia: Huntingtine eiwit beïnvloedt kleine maar belangrijke trilhaartjes op cellen. Ze worden cilia genoemd



Geschreven door Dr Jeff Carroll 9 december 2011

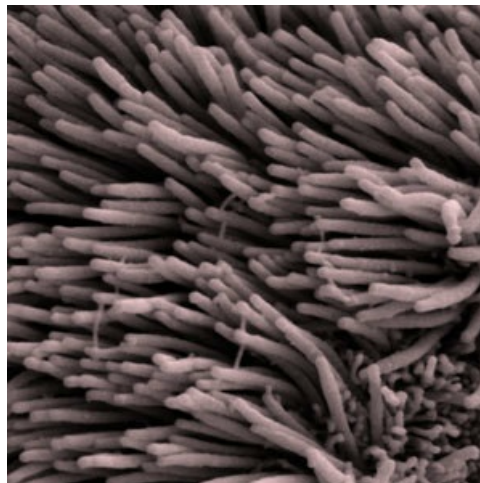
Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 11 oktober 2011

Een beter begrip van de normale werking van het huntingtine eiwit zou het ontwikkelen van behandelingen gemakkelijker kunnen maken. Verrassende nieuwe resultaten van Franse onderzoekers suggereren dat het huntingtine eiwit kleine haar-achtige structuren beïnvloedt die 'cilia' (NI: trilhaartjes) worden genoemd. We zoeken uit wat dit zou kunnen betekenen voor patiënten.

Wie is Cilia?

Als je onder de microscoop naar een druppel vijverwater kijkt zie je duizenden kleine eencellige diertjes rondzwemmen. Deze organismen zwemmen naar voedsel toe en van hun vijanden weg. Zij bevinden zich in een dun laagje gestapelde haartjes, **cilia** genaamd, die uit een ritmische beweging hun kracht halen.



Cilia, hier gezien als een bekleding van cellen die de keelholte bedekken

Sommige menselijke cellen hebben ook cilia. De luchtwegen in onze longen bijvoorbeeld zijn er mee bekleed. De constante beweging van de cilia duwt stof en andere ongewenste componenten weg uit de longen.

Behalve deze actief golvende cilia hebben praktisch alle cellen van het lichaam één niet-bewegend haartje. Deze haartjes worden “primaire cilia” genoemd. We begrijpen niet ten volle wat primaire cilia doen maar mogelijk functioneren ze een beetje als de antenne van de cellen en helpen ze bij het doorgeven van informatie die van buiten de cel komt.

Is er een verband tussen ZvH en cilia?

Dit zou echt wel een duister stukje hokus pokus biologie zijn ware het niet dat problemen met de primaire cilia gekoppeld zijn aan meerdere andere aandoeningen bij de mens. In de afgelopen jaren heeft men tussen verschillende ziektes waarvan men de oorzaak niet kende een verband kunnen leggen omdat de gemuteerde genen die deze ziektes veroorzaakten deel uitmaken van het cilia complex.

Wij weten dat ten gevolge van een genetische mutatie het huntingtine eiwit schadelijk wordt, wat uiteindelijk de ziektesymptomen veroorzaakt. Maar het niet gemuteerde huntingtine eiwit blijft ons ook nog steeds verbazen.

Wij begrijpen niet goed wat huntingtine exact doet, maar we weten dat het belangrijk is. Muizen die genetisch gewijzigd zijn zodat ze totaal geen huntingtine aanmaken sterven voor hun geboorte.

Een beter begrip van de normale werking van het huntingtine eiwit kan ons helpen het ziekteproces beter te doorgronden.

Frédéric Saudou van het Curie instituut in Parijs heeft sinds lang belangstelling voor de normale werking van het huntingtine eiwit. Tijdens het zoeken naar de plaats waar het huntingtine eiwit uiteindelijk terecht komt in de cellen, viel het hem op dat het vaak op dezelfde plaats te vinden is als de primaire cilia. In het licht van de recente belangstelling voor cilia in andere aandoeningen besloten ze dit verder te onderzoeken.

Ontbreken van huntingtine veroorzaakt cilia problemen

Saudou's team gebruikte een techniek die **RNA interferentie** of **RNAi** wordt genoemd om de hoeveelheid huntingtine in muizencellen te verminderen. RNAi is een techniek die het mogelijk maakt individuele genen uit te schakelen.

“Bij muizen met ependymale cellen die geen huntingtine bevatten treden ernstige problemen op in de hersenen.”

Zij veronderstelden dat, als het vinden van huntingtine nabij de cilia een toeval is, dit geen impact heeft op de cilia als het huntingtine zou worden weggenomen. In plaats daarvan vonden ze echter dat wanneer zij de hoeveelheid huntingtine verminderde, het aantal cellen met cilia drastisch daalde.

Dit is een duidelijk bewijs dat huntingtine, als onderdeel van zijn normale rol in de cellen, bijdraagt tot de vorming van de cilia.

Maar wat gebeurt er met levende muizen als de hoeveelheid huntingtine wordt verlaagd? Om dit te bestuderen manipuleerde het team van Saudou een muis zodat **ependymale cellen** niet langer huntingtine produceerden.

Onze hersenen bevatten met vloeistof gevulde ruimten die **ventrikels** worden genoemd. Ze hebben een omhulsel bestaande uit ependymale cellen. Deze zorgen voor de circulatie van de vloeistof door de hersenen waardoor voedingsstoffen en signalen worden aangevoerd. De vloeistof wordt **cerebrospinaal vocht** of **hersenvocht** genoemd.

Ependymale cellen zijn hier van bijzonder belang, omdat de cilia op hun oppervlak bijdragen tot het rondpompen van het hersenvocht.

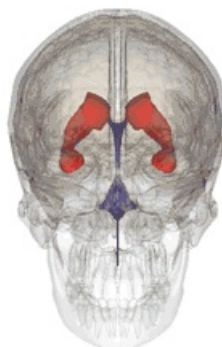
Toen Saudou's team de muizen bestudeerde zonder huntingtine in de ependymale cellen, stelden zij ernstige problemen vast in de hersenen. De ependymale cellen zonder huntingtine vormden geen correct werkende cilia. Dit was te verwachten op basis van de resultaten van het hierboven beschreven onderzoek. Belangrijker nog, de muizen ontwikkelden een ernstig probleem in de hersenen, hydrocefalie genoemd - hoge druk in het hoofd ten gevolge van opstapeling van vocht.

Het is duidelijk dat huntingtine noodzakelijk is zodat cilia kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van de hersenen.

Het gemuteerde huntingtine veroorzaakt ook cilia problemen

Het voorgaande is belangrijk, maar Huntington patiënten hebben geen gebrek aan huntingtine, zij hebben gemuteerd huntingtine. Dus, wat gebeurt er met de cilia als het huntingtine gemuteerd is?

Om dit te onderzoeken maakte Saudou gebruik van ZvH model muizen. Hij stelde vast dat in de cellen van deze muizen meer en langere cilia voorkomen dan normaal. Dit is het tegenovergestelde van wat gebeurde toen de hoeveelheid huntingtine werd verlaagd.



Het ventrikelstelsel in de hersenen bevat een vloeistof die rondgepompt wordt door

pulserende cilia op ependymale cellen die dienst doen als omhulsel van de vloeistof. Image credit: Life Science Databases

Foto of beeldvorming: [Life Science Databases](#)

Terug naar de patiënten

Wanneer je vreemde resultaten vaststelt in de biologie is het altijd een goed idee om terug te keren naar de patiënten zelf en te zien of je onverwachte resultaten relevant zijn. Dus, Saudou's team onderzocht hersenmonsters geschonken door ZvH families. Wanneer ze de cilia in de ependymale cellen van deze hersenen bekeken, stelden zij vast dat deze langer waren, juist zoals bij ZvH model muizen.

Als ependymale cellen als taak hebben de vloeistof in de hersenen voort te stuwen, wat gebeurt er dan wanneer de cilia in deze cellen langer zijn dan verwacht?

In een poging een antwoord op deze vraag te vinden keerde Saudou's team terug naar ZvH model muizen. Zij voegden kleine zichtbare deeltjes toe aan het hersenvocht en observeerden hun beweging. De vloeistofstroom in de hersenen van de muizen bleek ernstig verstoord en trager dan normaal.

Interessant, of belangrijk?

Alles wat we over de ZvH te weten komen brengt ons dichterbij de dag dat we de ziekte kunnen behandelen. Hoewel dit zeer goed uitgevoerd onderzoek is, ligt het niet voor de hand waarom het relevant zou zijn voor Huntington families.

Indien we verbanden kunnen leggen tussen verschillende aandoeningen, zoals tussen de ZvH en andere ziektebeelden die verband houden met cilia, kunnen we onze inspanningen bundelen. Behandelingen en geneesmiddelen die al zijn ontwikkeld voor andere aandoeningen kunnen misschien van belang zijn voor Huntington onderzoekers en families.

Geheel nieuwe inzichten in de werking van het huntingtine eiwit komen niet vaak voor. Als dit toch gebeurt stellen we dat zeer op prijs.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te melden. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

RNA interferentie Een vorm van behandeling door gen-uitschakeling waarin speciaal ontworpen RNA moleculen gebruikt worden om een gen uit te schakelen

ependymale cellen Cellen in de holtes van de hersenen

cilia Haar-achtige uitsteeksels (wimpers) op het oppervlak van cellen

© 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 7 november 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/053>