

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

Een nieuw antilichaam onthult toxische delen van het huntingtine eiwit



Nieuw antilichaam maakt het mogelijk hersencellen te identificeren die sterven als ze abnormaal huntingtine produceren

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 9 februari 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 17 november 2011

Antilichamen worden door het afweersysteem in het lichaam gemaakt om een infectie te bestrijden. Een antilichaam kan door onderzoekers ook gebruikt worden om eiwitten te bestuderen. Een nieuw antilichaam gericht tegen het huntingtine eiwit heeft nieuwe inzichten gegeven waarom hersencellen afsterven in de ZvH.

Van mutatie naar ziekte

De ZvH wordt veroorzaakt door een mutatie in het huntingtine gen. De mutatie is een verlengde herhaling van 3 letters (C-A-G) in de genetische code. Een normale kopie van het huntingtine gen bevat ongeveer 17 CAG herhalingen achter elkaar. Patiënten met de ZvH hebben een herhaling van meer dan 35 CAGs.

Echter, het huntingtine gen veroorzaakt niet direct de ziekte. De schade in de cellen die tot de ziekte leidt, wordt veroorzaakt doordat de cellen de genetische code aflezen en vervolgens het huntingtine eiwit maken. Dus om meer inzicht in de ZvH te krijgen zullen we meer moeten begrijpen van het huntingtine eiwit.

Eiwitten zijn grote, gecompliceerde moleculen. Ze bestaan uit een aaneenschakeling van bouwstenen zoals een parelketting. Deze bouwstenen worden aminozuren genoemd. In totaal zijn er 21 verschillende bouwstenen waaruit gekozen kan worden.

De verlengde CAG herhaling die tot de ZvH leidt wordt uitgelezen en een huntingtine eiwit wordt opgebouwd. Als de cellen de CAG herhaling in het DNA lezen, wordt dit vertaald in het aminozuur "glutamine". Deze glutamine verlenging zorgt echter voor een langer eiwit met een veranderde vouwing.



Deze extra glutamines veranderen het huntingtine eiwit in iets wat schadelijk is voor neuronen, waarschijnlijk op veel verschillende manieren. Uitzoeken hoe deze schade precies veroorzaakt wordt en een manier vinden om deze beschadigingen te stoppen, is een uitdaging voor onderzoekers aan de ZvH.

In vergelijking met de meeste eiwitten is het humane huntingtine met 3144 aminozuren een enorm eiwit. Al deze aminozuren staan op een complexe manier in contact met elkaar en vormen samen een gigantische structuur. Huntingtine is zo groot en complex dat we zelfs nog niet eens weten wat de vorm van het eiwit is.

Antilichamen

Om eiwitten te bestuderen wordt door onderzoekers vaak gebruik gemaakt van **antilichamen**. Antilichamen zijn zelf ook eiwitten. Ze worden door het immuunsysteem gemaakt om binnendringende micro-organismen te herkennen en te bestrijden.

Wat antilichamen uniek maakt is hun vermogen om andere chemicaliën te herkennen en aan zich te binden. Elk antilichaam heeft zijn eigen specifieke doel waaraan het zal binden.

Een groot eiwit als huntingtine kan door veel verschillende antilichamen herkend worden en elk antilichaam kan aan een ander gedeelte van het eiwit plakken.

Onderzoekers kunnen antilichamen die aan een specifiek eiwit binden 'produceren' door het specifieke eiwit in dieren zoals muizen te injecteren en zo het immuunsysteem te activeren om antilichamen tegen het specifieke eiwit te laten maken.

Het gebruik van antilichamen om huntingtine te bestuderen

Een onderzoeksteam geleid door Jason Miller en Steve Finkbeiner van de Universiteit van California hebben antilichamen gebruikt om te proberen te begrijpen welke stukken van het huntingtine eiwit toxisch zijn.

Ze zijn begonnen met het injecteren van muizen met opgezuiverd huntingtine, zodat de muizen antilichamen gingen produceren gericht tegen het eiwit. In totaal hebben ze zo 480 verschillende antilichamen opgewerkt.

Vervolgens testte ze elk antilichaam om te kijken welke aan het 'mutante' huntingtine met extra glutamines wilde plakken.

Voor de meeste antilichamen die bonden aan huntingtine maakte het aantal glutamines dat deze bevatten niet uit.

Echter, Finkbeiners team was juist geïnteresseerd in het kleine aantal antilichamen dat een voorkeur had voor het 'mutante' huntingtine met extra glutamines.

Antilichamen kunnen dusdanig aangepast worden zodat ze een lichtsignaal afgeven. Hierdoor

“

Het verwonderlijke is echter dat het 3B5H10 antilichaam niet aan huntingtine bindt als het zich in deze opeenhopingen bevindt. Het is zelfs zo dat als je het antilichaam mengt met een opeenhoping mutant huntingtine, deze opeenhoping verdwijnt!

”

kunnen ze door onderzoekers gebruikt worden om cellen die het specifieke eiwit bevatten te 'labelen'. Cellen met het eiwit van interesse waaraan een antilichaam gebonden is kunnen zo oplichten.

De robotmicroscop

Dit onderzoeksteam heeft een geautomatiseerde microscoop gebouwd die duizenden foto's van neuronen per dag of per week kan maken. Deze uitvinding is recentelijk behandeld met Finkbeiner in ons 'Oz Buzz' interview tijdens het ZvH Wereld Congres.

Met behulp van deze geautomatiseerde microscoop is het voor het team mogelijk individuele neuronen voor een lange periode te bestuderen.

Het team heeft deze microscoop samen met antilichamen gebruikt om te proberen te achterhalen welke cellen op het punt stonden te sterven.

De gedachte is dat als een bepaald antilichaam dat aan huntingtine bindt resulteert in oplichtende cellen die een grotere kans hebben om te sterven, het gedeelte van het huntingtine eiwit waaraan ze binden erg belangrijk moet zijn.

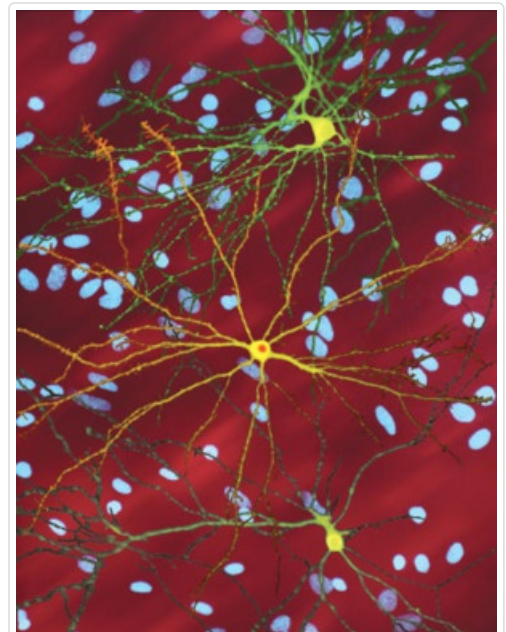
Dit alles te bewerkstelligen is nog moeilijker dan het lijkt. Finkbeiners team heeft ingewikkelde berekeningen moeten toepassen om de relatie tussen eiwit productie en celdood te begrijpen. Maar het is hen gelukt en interessante resultaten werden verkregen met het zogenaamde antilichaam **3B5H10**.

Indien neuronen die het mutante huntingtine produceerden oplichtten met dit antilichaam, dan was het waarschijnlijker dat deze zouden sterven. Dit betekent dat de structuur die door dit antilichaam herkend wordt slecht nieuws is voor de cellen.

Wat herkent dit antilichaam?

Gewapend met deze kennis heeft Finkbeiners team geprobeerd uit te zoeken waaraan het antilichaam precies blijft plakken. Ze hebben ontdekt dat het waarschijnlijk bindt aan een afzonderlijk klein stukje mutant huntingtine.

Veel onderzoekers zijn geïnteresseerd in eiwit opeenhopingen (aggregaten) in cellen die mutant huntingtine aantonen. Deze opeenhoping van eiwitten zouden hier, zoals een stapel onopgeruimd afval, niet moeten zijn. De opeenhopingen kunnen worden teruggevonden in patiënten die aan de ZvH overleden zijn en men vraagt zich dan ook af of deze verantwoordelijk zijn voor het afsterven van neuronen.



Afbeelding van neuronen in kweek uit het laboratorium van Finkbeiner. De groene en gele cellen zijn 'gelabeld' zodat ze oplichten en de vorm van de cellen laten zien.

Foto of beeldvorming: Dr S. Finkbeiner

Het verwonderlijke is echter dat het 3B5H10 antilichaam niet aan huntingtine bindt als het zich in deze opeenhopingen bevindt. Het is zelfs zo dat als je het antilichaam mengt met een opeenhoping mutant huntingtine, deze opeenhoping verdwijnt!

Dit bevestigt de hypothese dat cellen beschadigd worden door afzonderlijke stukken mutant huntingtine en niet door grote aggregaten.

Wat betekent dit?

Het 3B5H10 antilichaam is een geschikt gereedschap voor onderzoekers om te bestuderen hoe mutant huntingtine neuronen doodt. Maar het is ook belangrijk bij studies gericht op het vinden van een potentieel geneesmiddel tegen de ZvH

In het verleden zijn er een aantal studies uitgevoerd waar naar geneesmiddelen werd gezocht die de door mutant huntingtine gevormde opeenhopingen van eiwitten verminderden.

Finkbeiners onderzoek vertelt ons dat dit misschien niet de beste manier is om een effectief geneesmiddel te vinden. Het antilichaam geeft namelijk aan dat de neuronen met grote eiwit opeenhopingen namelijk niet degene zijn die aan het afsterven zijn.

Dit onderzoek is belangrijk omdat het aantoont hoe we belangrijke en onverwachte resultaten in cellen kunnen vinden zodat we vervolgens deze informatie kunnen gebruiken om alleen de beste en meest veilige geneesmiddelen te testen op patiënten.

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.

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

© 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

Gegenererd op 16 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/059>