

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

HDAC remmend geneesmiddel beschermt het geheugen van ZvH muizen



CBP, een eiwit dat genen schakelt beschermt geheugen van H. muizen; 'histon deacetylase remmend' medicament imiteert

Geschreven door Dr Ed Wild op 13 december 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Een gebrekkig denkvermogen en een verstoorde regeling van het schakelmechanisme van genen zijn beide problemen die zich voordoen bij de ZvH. Spaanse onderzoekers hebben nu een verband gelegd tussen deze problemen en een eiwit dat CBP wordt genoemd. En een 'histon deacetylase remmend' geneesmiddel kan voorkomen dat beide problemen zich voordoen bij muizen.

Histonen en Co

Als je meer wil weten over onderzoek naar de ZvH kom je onvermijdelijk begrippen tegen zoals 'histonen', 'HDAC enzymen' en 'HDAC remmers'. Deze termen verwijzen naar componenten die in de cellen genen aan of uit schakelen.

Je kan deze woorden misschien van buiten leren, maar het onderscheid onthouden tussen welke begrippen staan voor een 'goede' en welke voor een 'slechte' impact is moeilijk. Zelfs wetenschappers hebben het daar soms lastig mee.

Ons recent artikel over **HDAC remmers** geeft een volledige inleiding over deze termen. Omdat het huidige artikel handelt over histonen en het schakelen van genen volgt nu een korte samenvatting.

Bepalen welke genen 'aan' en welke genen 'uit' geschakeld moeten worden is van groot belang om cellen in staat te stellen te overleven en hun werk uit te voeren. In cellen met het gemuteerde ZvH gen is dit regelsysteem grondig verstoord als gevolg van het gemuteerde huntingtine eiwit.

Door het DNA strak te wikkelen rond beschermende structuren die men histonen noemt beschermen cellen zichzelf tegen schakelproblemen. Om een gen aan te schakelen dient het DNA weer van deze beschermende structuren afgewikkeld te worden.

Je kunt histonen vergelijken met een hangslot. Ze kunnen 'open' of 'gesloten' zijn. Aan open histonen is een kleine chemische markering bevestigd, acetyl genaamd. Gesloten histonen bezitten deze acetylmarkering niet waardoor ze zich strakker wikkelen en het DNA voor de cel



verbergen. De acetylgroep is de sleutel die de histonen ontgrendelt en het bijbehorende DNA vrij maakt zodat het kan worden afgelezen.

Histon acetyl-transferase enzymen (HATs) zijn de machines die aan histonen de opdracht geven zich te ontsluiten. Zij doen dit door de acetylmarkering toe te voegen. De machines die de markeringen verwijderen worden **histon deacetylase (HDACs)** genoemd.

Het evenwicht tussen de activiteit van de HATs en HDACs regelt de toestand van het DNA in een cel, en bepaalt zodoende welke genen aan- en welke uitgeschakeld zijn. Een delicaat evenwicht tussen de activiteit van HATs en HDACs moet worden gehandhaafd om problemen te voorkomen.

De fundamentele vraag - wie zijn de goeden?

Bij de ZvH is er een gebrek aan acetylgroepen op de histonen. Dit heeft tot gevolg dat het DNA te strak wordt opgerold en dat genen worden aan- of uitgeschakeld wanneer dit niet zou moeten. We willen dus meer acetylgroepen op histonen in de hersenen van personen met de ZvH. Om dit te bereiken kunnen we ofwel de activiteitsgraad van de HATs verhogen of die van de HDACs verlagen.

Het is veel gemakkelijker om in cellen een machinerie stil te leggen dan deze te verbeteren. Daarom grijpen de meeste geneesmiddelen in door een activiteit te blokkeren, niet door ze te verhogen.

Hiervan uitgaande is de gemakkelijkste manier om de hoeveelheid acetylgroepen te verhogen het blokkeren van de HDACs. Geneesmiddelen die dit bewerkstelligen, de **HDACs remmers** worden in een aantal ZvH diermodellen getest.

Denkproblemen bij de ZvH

Vermindering van het denkvermogen, of verlies aan 'cognitieve vaardigheden' komt veel voor bij de ZvH. Het kan leiden tot een aantal van de grootste problemen. Het begint vaak al vroeg en kan resulteren in problemen met multitasking, organisatie en persoonlijkheid.

Opslaan en terug oproepen van herinneringen is een belangrijk onderdeel van ons denkvermogen. De ZvH veroorzaakt geen ernstige vergeetachtigheid zoals bij de ziekte van Alzheimer, maar problemen met het geheugen zijn bij de ZvH een onderdeel van de veranderingen in de manier van denken.

Wij begrijpen onvolledig hoe bij de ZvH denkproblemen worden veroorzaakt, maar wij weten dat tijdens het verloop van de ziekte sommige neuronen afsterven en andere niet goed functioneren.

“ CBP leek gehecht te zijn aan bubbels gemuteerd huntingtine eiwit - alsof het gemuteerde eiwit het CPB 'omarmde'. ”

Behandelingen die het functioneren van neuronen verbeteren zouden ook een positieve invloed moeten hebben op het denkvermogen, en indien we geluk hebben vertragen zij misschien ook het afsterven van neuronen.

Synapsen: waar denken en schakelen elkaar ontmoeten

Synapsen zijn chemische verbindingen die berichten doorgeven van het ene neuron naar het andere. Ze zijn cruciaal voor het geheugen en voor het denken. Een manier om naar geheugen te kijken bestaat erin om zich een groep neuronen voor te stellen die door synapsen met elkaar verbonden zijn.

Wij weten dat bij de ZvH en in diermodellen synapsen minder efficiënt werken. Waarom dat zo is is onduidelijk, maar het heeft wel met het schakelen van genen te maken. Het schakelen van verkeerde genen zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de slechte werking van onze synapsen en zo geheugenproblemen veroorzaken.

Een team wetenschappers uit Barcelona onder leiding van Dr Sylvia Ginés heeft zich tot doel gesteld dit te onderzoeken. Hun conclusies werden zojuist gepubliceerd in het tijdschrift 'Human Molecular Genetics'.

CBP en geheugengenen

Dikwijls worden genen die een bepaalde activiteit aansturen in groep samen aan- of uitgeschakeld. Één groep van genen zou kunnen helpen met 'geheugen', terwijl een andere groep misschien helpt met 'reageren op schade' of 'afvalstoffen verwijderen', enzovoort.

Een grote groep genen die belangrijk is voor synapsen en geheugen, wordt gecontroleerd door een schakeleiwit dat CBP wordt genoemd.

CBP is een HAT enzym, het hecht acetylmarkeringen vast aan histonen zodat deze worden "ontgrendeld" en het DNA door de cel afgelezen kan worden. Dus, omdat door de ZvH het DNA te strak gewikkeld was behoort CBP tot de groep van 'de goeden'.

Vroeger werk heeft aangetoond dat het huntingtine eiwit de werking van CBP verstoort, en dat de CBP hoeveelheden lager zijn in ZvH diermodellen en bij ZvH patiënten. En cellen met de ZvH mutatie die genetisch aangepast werden om meer CBP te produceren dan normaal, leven langer dan cellen met een normale hoeveelheid CBP.

Het was echter niet duidelijk of CBP betrokken was bij de geheugenproblemen ten gevolge van de ZvH, en of een behandeling om de werking van CBP te bevorderen ook bescherming zou bieden tegen deze geheugenproblemen.

Ginés had zich tot doel gesteld dit te bestuderen in muizen met de ZvH mutatie.



Het geheugen testen

Er bestaan verschillende soorten geheugen. Zich gebeurtenissen herinneren uit de kindertijd verschilt van het zich herinneren van een recent telefoonnummer. Wetenschappers moeten experimenten zorgvuldig ontwikkelen zodat het geheugen op een nauwkeurige manier getest kan worden.

Ginés en haar team gebruikten twee verschillende geheugentests. Eén test onderzocht het vermogen van muizen om nieuwe objecten te herkennen, ze onderzochten het korte en lange termijn geheugen voor objecten - men noemt dit het herkenningsgeheugen.

De andere test maakte gebruik van een zwemdoolhof. Ze onderzochten het vermogen van muizen om te leren en te onthouden - dit wordt ruimtelijk geheugen genoemd.

Zij stelden vast dat ZvH muizen problemen hadden met beide geheugentypes. De ZvH model muizen leerden correct maar vergaten welke objecten zij reeds gezien hadden, en ze verdwaalden vaker in de zwemdoolhof dan muizen zonder de ZvH mutatie.

Is CBP de kern van de geheugenproblemen bij de ZvH?

Na vastgesteld te hebben dat de muizen geheugenproblemen hadden, onderzocht Ginés en haar team de CBP waarden en de genen die door CPB worden aangestuurd. Ze onderzochten dit in de hippocampus, het geheugencentrum van de hersenen (Interessante toelichting: de hippocampus kreeg zijn naam van het Griekse woord voor 'zeepaardje', omdat het dezelfde vorm heeft.)

De CBP waarden waren duidelijk lager in de hippocampus van ZvH model muizen. En belangwekkend, de CBP die men terugvond leek gehecht aan bubbels van gemuteerd huntingtine - alsof CBP door het gemuteerde eiwit in een val gevangen werd gehouden.

Omdat CBP acetylmarkeringen toevoegt aan histonen stelde het team van Ginés zich de vraag of er minder histonen met een acetylmarkering terug te vinden zouden zijn in ZvH muizen - en dat is precies wat ze vonden. En toen zij de schakelstatus van geheugengenen bepaalden die door CBP worden aangestuurd, bleek dit aantal lager dan verwacht.

Al met al suggereert dit dat gemuteerde huntingtine kan interfereren met de nuttige functies van CBP, omdat het belangrijke geheugengenen uitschakelt, waardoor de ZvH model muizen vergeetachtig werden.

HDAC remmers - een reddingsboei?

Aangezien CBP het geheugen gunstig lijkt te beïnvloeden door acetylmarkeringen te hechten aan histonen besloot Ginés uit te zoeken of zij het geheugen niet zouden kunnen beschermen door gebruik te maken van een geneesmiddel dat een gelijkaardig effect veroorzaakt.



Het geneesmiddel dat zij gebruikten heette **trichostatin** en is een antibioticum tegen schimmels. Trichostatin is ook een HDAC remmer - het verhoogt indirect de acetylmarkering van histonen door de activiteit van HDAC enzymen te beperken.

Deze studie spitste zich toe op de hippocampus - het hersengebied dat belangrijk is voor de geheugenfunctie. Het is genoemd naar het zeepaardje omwille van de vorm die het heeft.

Zoals Ginés had gehoopt behielden de muizen die met trichostatin behandeld werden het vermogen om vertrouwde voorwerpen te herkennen. En zoals verwacht hadden de behandelde muizen meer met acetyl gemarkeerde histonen, en hogere niveaus van geheugen-gerelateerde genen.

Wat betekent dit?

Denkproblemen zijn een belangrijke bron van problemen bij de ZvH. Vaak beginnen zij in een vroege fase en worden meestal erger naarmate de ziekte vordert. Tot nu toe bestaan er geen geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat zij helpen bij personen met de ziekte, dus dit is een gebied waarop echt vooruitgang nodig is.

Wij waren al behoorlijk enthousiast over de mogelijkheid dat HDAC remmende geneesmiddelen in staat zouden zijn bij de ZvH neuronen te beschermen. Alhoewel wij nog moeten wachten op een succesvolle test met patiënten hebben zij toch degelijke resultaten opgeleverd in diermodellen.

Dit onderzoek brengt het aantrekkelijke vooruitzicht naar voor dat HDAC-remmers in staat zouden kunnen zijn om de geheugenfunctie direct te beschermen door middel van verbeterde genschakelfunctie.

Veiligere en meer doeltreffende HDAC remmende geneesmiddelen zijn al in ontwikkeling en dit is een reden te meer om hen in het oog te blijven houden.

Dit artikel werd bijgewerkt op 22 December 2011 ter verduidelijking van de relatie tussen histonen, acetylatie en HAT en HDAC enzymen bij de ZvH

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

Verklarende woordenlijst

hippocampus het zeepaard-vormige deel van de hersenen dat van cruciaal belang is voor het geheugen

neuron Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

histon Speciale eiwitten waarrond ons DNA zich plooit om zichte stabiliseren en te beschermen

acetyl Een chemisch label dat kan worden toegevoegd aan eiwitten of ervan kan worden verwijderd.

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 2011-2017. 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

Gegenereerd op 18 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/063>