

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

## Nieuwe experimenten verduidelijken de rol van SIRT1 bij de ziekte van Huntington 'ZvH' - maar doen zij dit eigenlijk wel?



Werk meerdere laboratoria suggereert dat activeren van eiwit SIRT1 de ZvH kan helpen, maar beeld is nog verwarrend

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 28 oktober 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 12 januari 2012

*Biologen zijn erg enthousiast over een eiwit genaamd SIRT1 - activeren ervan lijkt het leven te verlengen. Zou het activeren van dit opmerkelijke eiwit de ZvH kunnen helpen? Nieuwe experimenten bij muizen suggereren dat SIRT1-activering een goed doelwit voor ZvH medicijnen kan zijn - maar andere onderzoekers denken weer het tegenovergestelde.*

### SIRT1 levensduur en controverses

Een van de meest populaire gebieden van de biologie is tegenwoordig de wetenschap van 'levensduur-verlenging'. Het is een merkwaardig verhaal dat het feit belicht dat wetenschappers, die verondersteld worden volledig objectief te zijn, net zo geneigd zijn als iedereen om zich te laten meeslepen door de opwinding.

Al decennia lang is bij wetenschappers bekend dat het verminderen van de hoeveelheid calorieën dat een dier eet, de levensduur verlengt - soms dramatisch. In de jaren 1990, identificeerden wetenschappers een aantal genen die aan dit levensverlengende effect ten grondslag liggen.

Een van deze zogenaamde levensverlengende genen is bekend als *SIRT1* \*. *Het hebben van extra exemplaren van SIRT1 verlengt de levensduur van gist en wormen aanzienlijk. En nog opwindender is dat, \*David Sinclair\*\* van het Massachusetts Institute of Technology, moleculen ontdekte die SIRT1 kunnen activeren, met inbegrip van een molecuul dat we resveratrol. Resveratrol is wel bekend als stof die in rode wijn zit en SIRT1 activeert, wat mogelijk leidt tot verlenging van de levensduur.*

Na al deze eerste opwinding, werd het SIRT1 verhaal ingewikkelder. Andere wetenschappers hebben gemeld dat het toevoegen van extra exemplaren van SIRT1 **niet** de levensduur verlengde, zoals eerder gedacht werd. Het



Sommige onderzoekers veronderstelden dat SIRT1 een fontein van de eeuwige jeugd zou kunnen zijn ... we weten nu dat die dingen niet zo eenvoudig liggen

farmaceutisch bedrijf GlaxoSmithKline betaalde **720 miljoen dollar** voor een bedrijf om medicijnen te ontwikkelen die SIRT1 kunnen activeren. Maar na de overname, begonnen er gegevens te worden gepubliceerd, die het gebruik van dit medicijn weer in twijfel trokken.

De mogelijke effecten van SIRT1 op de menselijke gezondheid en levensduur zijn zeer spannend, maar de controverses op dat gebied suggereren toch een voorzichtige aanpak.

## **SIRT1 en de ZvH**

Gezien het feit dat gesuggereerd werd dat activatie van SIRT1 zou helpen om ouder te worden en zou helpen tegen aan veroudering gerelateerde ziekten zoals diabetes en hart en vaatziekten, vroegen wetenschappers zich af of het ook zou kunnen helpen bij de ZvH.

In vroege experimenten, gaven wetenschappers extra exemplaren van SIRT1 aan wormen en fruit-vliegjes met het mutante huntingtine gen. Net als mensen met de ZvH, verliezen deze dieren hersencellen dankzij dit mutante gen.

De resultaten waren tegenstrijdig - meer SIRT1 beschermde hersencellen in de wormen, maar er werd geen voordeel waargenomen in de fruit-vliegjes die op vergelijkbare wijze behandeld waren.

Hoewel wormen en fruit-vliegjes een nuttig model zijn om een aantal aspecten van het cel-verlies te laten zien in de ZvH, zijn ze zeer verschillend van mensen. Wetenschappers zijn afhankelijk van zoogdieren zoals muizen en ratten om nauwkeuriger modellen van de ZvH te maken.

Gezien alle opwinding SIRT1 veld, werkten een aantal groepen samen om het niveau van SIRT1 te wijzigen in 3 verschillende muismodellen voor de ZvH. De resultaten van al dit werk zijn onlangs gepubliceerd in twee artikelen in het tijdschrift Nature Medicine.

## **SIRT1 in muismodellen voor de ZvH**

Groepen onder leiding van **Wenzhen Duan** aan de Johns Hopkins University in Baltimore gaven extra SIRT1 genen aan ZvH muizen. Ze gebruikten twee verschillende muismodellen om extra voorzichtig te zijn - op meerdere manieren kijken zou enig vertrouwen moeten bieden dat de waargenomen effecten ook echt zijn.

Zij vonden dat extra SIRT1 gedeeltelijk het afsterven van de hersencellen en onhandigheid voorkomt in muizen. De effecten waren niet volledig - de muizen waren niet 'genezen' van de ZvH, maar ze lieten wel duidelijke verbeteringen zien. Verrassend genoeg maakte extra SIRT1 niet dat de muizen langer bleven leven - de muizen stierven nog steeds vroeg door de ZvH, zelfs wanneer ze meer SIRT1 hadden.



De potentiële effecten van SIRT1 zijn zeer opwindend, maar de tegenstellingen op dit gebied wijzen nog op een behoedzame benadering.



Een andere groep van wetenschappers, onder leiding van **Dimitri Krainc** van het Massachusetts General Hospital in Boston, onderzochten ook het effect van extra SIRT1, in weer een ander muis model. Ze voerden soortgelijke experimenten uit als de Duan groep, en gaven muizen extra SIRT1. Zij gingen toen weer een stukje verder en onderzochten wat er gebeurt met de ZvH muizen wanneer SIRT1 verlaagd werd.

Krainc's resultaten met extra SIRT1 zijn iets verschillend dan die van de Duan-groep, die met andere muismodellen werkte. Krainc's team ontdekte dat extra SIRT1 \* niet \* hielp tegen de onhandigheid die was waargenomen bij de muizen, maar ze leefden **wel** langer. Dit is het **tegenovergestelde** van de bevindingen van Duan's groep, die suggereerden dat de muizen verbetering van de symptomen hadden, maar geen verbeterde levensduur. Maar in beide gevallen voorkwam extra SIRT1 dat hersencellen afstierven in ZvH muizen.

In de hersenen van patiënten met de ZvH en muizen, werden klonten huntingtine eiwit die we 'aggregaten' noemen waargenomen. De Duan groep zag geen effect van extra SIRT1 op het aantal van deze aggregaten, terwijl de Krainc groep **wel** een verminderd aantal liet zien in hun experimenten.

De Krainc groep probeerde vervolgens het SIRT1 niveau te verlagen in hun muizen. Deze muizen zag er iets slechter uit dan normale ZvH muizen. Dat is wat je zou voorspellen als SIRT1 zou helpen de hersencellen te verdedigen bij de ZvH. Maar deze resultaten zijn nog steeds een beetje verwarrend, omdat het verwijderen van SIRT1 ook slecht was voor normale muizen.

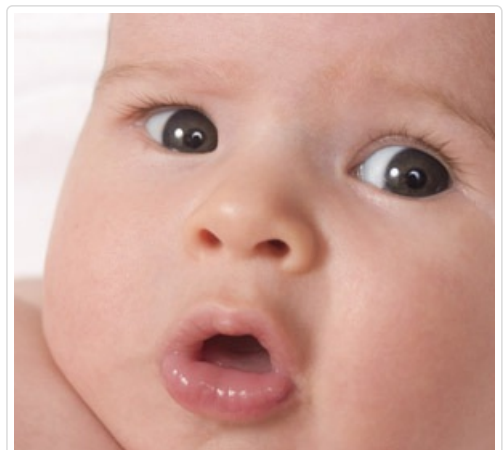
Samenvattend - in beide onderzoeks-groepen werden een aantal voordelen van SIRT1 waargenomen in ZvH muizen, maar de aard van deze voordelen waren niet identiek voor de verschillende modellen.

## Moeten we SIRT1 eigenlijk wel remmen?

Gezien dit alles, lijkt het erop dat het activeren van SIRT1 misschien een nuttig benadering voor de behandeling de ZvH kan zijn. Maar voordat u begint met het slurpen van rode wijn, wilt u misschien eerst de inspanningen van Siena Biotech overwegen.

Siena is een biotechnologiebedrijf in Italië met een interesse in de ontwikkeling van medicijnen voor de ZvH. Een lopend Europees onderzoek genaamd PADDINGTON test een medicijn dat is ontwikkeld ter **vermindering** van het effect van SIRT1, in plaats van het te verhogen.

Op basis van hun eigen experimenten, waaronder werk in ZvH muizen, zijn de wetenschappers van Siena van mening dat het verminderen van SIRT1-activiteit cellen zou kunnen helpen bij het verwijderen van het mutante huntingtine eiwit dat de ZvH veroorzaakt. Dit is in overeenstemming met het



Verward? begrijpelijk - maar het uitzoeken van tegenstrijdige

werk van Larry Marsh en medewerkers aan de Universiteit van Californië, Irvine, die hebben aangetoond dat het verlagen van SIRT1 niveaus in fruitvliegjes hen beschermt tegen schade veroorzaakt door het mutante huntingtine eiwit.

resultaten gecombineerd met doordachte discussies en zorgvuldig ontworpen experimenten is een belangrijke manier waarop de wetenschap vooruit gaat.

De Duan groep suggereert in hun SIRT1 muizen studie, dat verandering van de niveaus van het mutante huntingtine eiwit niet noodzakelijk zijn om gunstige effecten te zien. Toen ze muizen meer SIRT1 gaven verbeterde hun symptomen, zonder dat de mutante huntingtine eiwit niveaus veranderden.

Het is moeilijk om te begrijpen hoe Siena Biotech en de Duan groep beiden gelijk kunnen hebben over hoe SIRT1 de niveaus van het mutante huntingtine eiwit beïnvloed. Een mogelijke verklaring voor de tegenstrijdigheid is dat, anders dan het toevoegen of verwijderen van kopieën van genen, een geneesmiddel dat gericht is op een bepaald doel ook verscheidene andere raakt, of dat een geneesmiddel sommige vormen van een eiwit remt maar andere en andere vormen niet.

## # Conclusies

Als dit alles een beetje verwarrend klinkt - dan klopt dat. Mensen die met muismodellen werken, weten dat de resultaten soms verbijsterend zijn omdat we niet precies begrijpen hoe de hersenen werken. Als we alles al wisten, zouden we niet zoveel ongeneeslijke hersenziekten hebben.

Maar het SIRT1 onderzoek bij de ZvH is nog pril en in vernieuwende wetenschap is het heel gebruikelijk dat schijnbaar tegenstrijdige bevindingen gepubliceerd worden door verschillende groepen. Het publiceren en vergelijken van resultaten, proberen om erachter te komen waarom die resultaten verschillen, en dan verdere experimenten uitvoeren, is een belangrijke manier waarop de wetenschap dit soort mysteries uitzoekt.

Uiteindelijk moeten de effecten van SIRT1-activering, zoals beschreven door deze groepen, verder worden onderzocht. De voorlopige resultaten van de Europese studie zijn ook interessant voor mede onderzoekers.

Als medicijnen er kunnen worden ontwikkeld die SIRT1 activeren, dan moeten zij worden getest in ZvH dieren. Alleen dan moeten men overwegen om studies bij mensen te gaan doen om dit spannende, maar controversiële idee te toetsen.

- Dit artikel is geactualiseerd op 25 januari 2012, toegevoegd werden de vermelding van gepubliceerde gegevens in fruit-vliegjes dat het idee van SIRT1 remming ondersteunt, en onderling verduidelijking bieden tussen beide studies.

---

*Dr Wild, die dit artikel bewerkt heeft, werkt bij het UCL, dat is een van de vele plekken waar de PADDINGTON studie gedaan wordt. Dr Wild heeft geen directe betrokkenheid bij het proces*

## Geschiedenis van het artikel

28 oktober 2012

Eerst gepubliceerd

28 oktober 2012

Kleine veranderingen

🕒 28 oktober 2012

Kleine veranderingen

---

© 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 1 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/068>