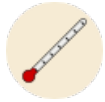


Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Gemuteerd gist benadrukt het belang van een CAG-aflezend eiwit.



Een nieuwe functie voor SPT4, een eiwit dat DNA afleest en het evenwicht tussen gemuteerd en gezond huntingtine regel

Geschreven door Dr Ed Wild op 19 maart 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 14 maart 2012

Een studie op gist vestigt de aandacht op een eiwit dat SPT4 heet en dat mogelijk het evenwicht regelt tussen het gemuteerde en gezonde huntingtine eiwit. Aangezien de ZvH wordt veroorzaakt door een gen met een lange reeks CAG-herhalingen zou dit belangrijk kunnen zijn voor ons begrip over de werking van het ZvH gen.

CAG en de ZvH

De genetische afwijking die men de ziekte van Huntington (ZvH) noemt wordt veroorzaakt door een ongewoon lange reeks chemische letters C, A en G aan het begin van het Huntington gen. Ieder individu heeft twee exemplaren van het Huntington gen. De ZvH ontstaat als minstens één van deze exemplaren 36 of meer herhalingen heeft.

De ongewoon lange CAG reeks geeft aan de cellen de opdracht om een eiwit te produceren dat meer “glutamine” bouwblokken bevat dan normaal. Teveel glutamines veroorzaakt fouten in het eiwit wat schadelijk is voor de neuronen. Een van de belangrijkste taken van ZvH onderzoekers is om uit te zoeken hoe dit komt.

Biologen gebruiken de letter Q om glutamine bouwblokken voor te stellen. Eiwitten met veel glutamines op een rij worden daarom **polyQ** eiwitten genoemd.

Bevindingen van een internationale groep wetenschappers die gepubliceerd werden in het tijdschrift Cell hebben het belang onderstreept van een eiwit dat SPT4 wordt genoemd, en dat ingrijpt op de manier waarop cellen CAG-bevattende genen afleest. Het werk heeft ons inzicht verbeterd in het gedrag van het ZvH gen, maar er blijft veel meer onderzoek nodig voordat dit zou kunnen leiden tot een behandeling van de ZvH.



Over gist

Gist is een veelzijdig product. Iedereen weet dat het gebruikt wordt voor het maken van brood en bier, maar dat het ook gebruikt wordt bij de studie van genetische ziekten is minder bekend. Bestuderen van genetische variatie is gemakkelijker wanneer je kan werken met duizenden of miljoenen varianten wat beter is dan het bestuderen van een kleine groep muizen of mensen.

Onderzoekers onder leiding van Tzu-Hao Cheng van de National Yang-Ming Universiteit uit Taiwan onderzochten of er giststammen bestaan die in staat zijn zich beter te beschermen tegen de effecten van lange CAG reeksen in hun DNA.

Dus voegden ze een nieuw gen toe aan de gistcellen, een gen met veel CAG's. Met behulp van een kleurveranderende chemische reactie waren zij snel in staat te zien welke cellen konden omgaan met de lange reeks CAG herhalingen.

Zij testten 180.000 verschillende giststammen. De kleurverandering in één van de stammen duidde erop dat de cellen iets ondernomen hadden om de effecten van het abnormale polyQ eiwit te neutraliseren. Zij ontdekten dat deze stam een nieuwe mutatie had ondergaan in een ander gen, het gen dat cellen de opdracht geeft een eiwit aan te maken dat **SPT4** wordt genoemd.

Transcriptiefactoren

SPT4 is een zogenaamd **transcriptiefactor** eiwit, een moleculaire machine die bepaalt welke genen aan- en welke uitgeschakeld worden. Het is logisch te veronderstellen dat het SPT4 dat in de cel gemuteerd wordt de hoeveelheid aangemaakt PolyQ eiwit bepaalt.

SPT4 en CAG

Vervolgens ontwikkelden de onderzoekers welbewust een giststam waarin het SPT4 gen volledig ontbrak. Ze deden dit om na te gaan wat er dan zou gebeuren. Zij stelden vast dat deze cellen minder polyQ eiwit aanmaakten.

De onderzoekers stelden zich de vraag of SPT4 de aanmaak van het polyQ eiwit bevorderde door van dichtbij de interactie tussen de DNA-afleesmachine en het DNA in de cellen te onderzoeken. Ze stelden vast dat als het SPT4 ontbrak, de afleesmachine van het gen minder geneigd was zich te hechten aan het gen op plaatsen waar de CAG reeksen zich bevonden.

Hieruit concludeerden zij dat SPT4 misschien verantwoordelijk was voor de aansturing van de DNA-afleesmachine van genen met veel CAG's.

Wat heeft dit te doen met de ZvH?

Als SPT4 betrokken is bij het lezen van CAG herhalingen in gist, betekent dat dan ook dat het betrokken is bij de ZvH?

Om te beginnen kweekte het team van Cheng in een schaalpje neuronen van muismodellen van

“

Als het Supt4h gen werd uitgeschakeld vonden de onderzoekers dat de aanmaak van het gemuteerde huntingtine verminderde, en dat de aanmaak van het 'normale' huntingtine niet werd beïnvloed.

”

de ZvH. Deze neuronen produceerden het gemuteerde huntingtine eiwit. Vervolgens gebruikten zij een techniek die RNAi heet om het SPT4 gen uit te schakelen. Men noemt dat bij muizen en mensen 'Supt4h'. Niet erg hip, maar zo zijn genetici nu eenmaal.

Als het Supt4h gen werd uitgeschakeld vonden de onderzoekers dat de aanmaak van het gemuteerde huntingtine verminderde, en dat de aanmaak van het 'normale' huntingtine niet werd beïnvloed.



SPT4 (Supt4h bij muizen en mensen) lijkt de DNA-afleesmachine te sturen naar lange CAG reeksen.

Wat betekent dit voor geneesmiddelen?

Indien SPT4 (of Supt4h) betrokken is bij het aansturen van de hoeveelheid door neuronen aangemaakt gemuteerd huntingtine, zou het dan ook kunnen worden gebruikt in de strijd tegen de ZvH?

Zoals we eerder hebben vermeld is het **uitschakelen** van het huntingtine gen een belangrijke invalshoek voor onderzoekers. Dat wil zeggen: geneesmiddelen gebruiken die ervoor zorgen dat cellen minder huntingtine eiwit aanmaken. Het zou ideaal zijn om alleen het gemuteerde huntingtine eiwit uit te schakelen en het normale onaangeroerd te laten. Een geneesmiddel maken en testen dat daartoe in staat is is moeilijk.

Dus alles dat ons helpt de werking het

Verder vooruitblikkend, als we er in zouden slagen de gevolgen van het uitschakelen van het Supt4h gen na te bootsen zou dit een manier kunnen zijn om de hoeveelheid huntingtine te verminderen. Voor nu is dit een minder aantrekkelijke benadering dan het direct uitschakelen van het Huntington gen, want Supt4h stuurt ook andere genen dan het Huntington gen aan. En omdat het verder gaat dan alleen het aansturen van genen kan het ongewilde bijwerkingen veroorzaken. Bovendien zijn geneesmiddelen die Supt4h aansturen nu nog niet beschikbaar.

Dus voor nu kijken we zeker naar dit onderzoek als een interessante nieuwe benadering van de werking van het ZvH gen, en als een lange termijn investering in het verwerven van inzicht in de techniek om genen te schakelen.

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

Verklarende woordenlijst

transcriptiefactor Een eiwit dat genen controleert. In reactie op signalen van binnen en buiten cellen hechten transcriptiefactoren zich aan het DNA waardoor specifieke genen meer of minder geactiveerd worden, en waardoor deze meer of minder van het overeenkomende

eiwit produceren

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

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

PolyQ Een beschrijving van de ZvH en andere ziekten veroorzaakt door abnormale groei van stukken DNA doordat de CAG sequentie vele malen wordt herhaald. Teveel CAG's in een gen resulteert in eiwitten met teveel "glutamine" bouwstenen en glutamine wordt weergegeven door het symbool Q.

© HDBuzz 2011-2018. 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 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/078>