

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

De buurt in kaart brengen: Huntingtine's nieuwe eiwitpartners



Studie naar de 'eiwitburen' van huntingtine onthult tientallen nieuwe doelwitten voor medicijnonderzoek

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 19 oktober 2012

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

Origineel gepubliceerd op 13 augustus 2012

Waarom hebben we de Ziekte van Huntington nog niet genezen? Een van de redenen is dat na 20 jaar studie wetenschappers nog steeds niet begrijpen wat het gigantische Huntingtine eiwit - dat gemuteerd is bij ZvH-patiënten - doet.

Genen, eiwitten en functies

Elke patiënt met de Ziekte van Huntington heeft een mutatie in een welbepaald gen. Wetenschappers noemen dit het 'huntingtine' gen,. Ongeacht of dit gen gemuteerd is of niet, moet het in een **eiwit** worden omgezet voordat het dingen kan uitvoeren in een cel. In het geval van het gemuteerde huntingtine gen zorgt dit eiwit voor schadelijke gevolgen binnen de cel.

Genen dienen als 'blauwdruk' voor cellen, ze vertellen de cellen hoe ze specifieke eiwitten moeten aanmaken. Deze eiwitten zijn de 'moleculaire machines' die het meeste werk verrichten en er voor zorgen dat een cel functioneert.

Dus wanneer we vragen "wat doet dit gen?", vragen we meestal naar de functie van het eiwit waar het gen de blauwdruk voor is. Het huntingtine gen vertelt cellen hoe ze een eiwit moeten maken dat óók "huntingtine" wordt genoemd.

Het huntingtine eiwit is enigszins mysterieus: Ten eerste, het is gigantisch, bijna zes keer zo groot als het gemiddelde eiwit in een menselijke cel. Ten tweede vindt men het terug in vele diersoorten - zelfs in soorten die ver van ons af staan zoals zee-egels en slijmzwammen. Wanneer eiwitten zich in zo veel verschillende diersoorten bevinden noemen wetenschappers deze: "conserved" (behouden).

Ongeacht wat huntingtine doet moet het belangrijk zijn omdat het wordt teruggevonden in zoveel diverse diersoorten. Ten slotte, het eiwit is erg verschillend van de eiwitten die men normaal gesproken in een menselijke cel aantreft. De meeste eiwitten hebben herkenbare **domeinen**, of



Het bestuderen van de eiwitten waar het huntingtine eiwit aan gekoppeld is kan ons veel vertellen over het eiwit zelf

kleine gebieden die erg op andere eiwitten lijken en die ons helpen uit te vinden wat het is en wat ze doen. Huntingtine heeft niets van dat alles - het lijkt volkomen uniek.

Ondanks 20 jaar studie lijkt de hedendaagse situatie nog niet veel verbeterd sinds we het gen dat de ZvH veroorzaakt hebben ontdekt. We weten wel dat het eiwit enorm belangrijk is - muizen die genetisch gemanipuleerd werden om het huntingtine gen niet aan te maken sterven voordat zij geboren worden. Het sterk verminderen van de hoeveelheid huntingtine lijkt ook slecht te zijn, meerdere studies wezen uit dat zich slechte gevolgen voordoen binnen cellen en weefsels die geen huntingtine bevatten - met name binnen hersenweefsel.

Het begrijpen van functie door middel van verbindingen

Eiwitten zijn in het algemeen geen alleenstaande kleine machientjes die rondzweven in onze cellen en hun eigen werk verrichten. In werkelijkheid is de binnenkant van een cel meer zoiets als een dikke, stroperige gel waarin eiwitten en andere delen van de cel samengedrukt zitten in een compacte drab.

Eiwitten werken meestal samen met andere eiwitten - soms werken tientallen of zelfs honderden individuele eiwitten samen om één specifieke taak te verrichten. Een goed voorbeeld is de 'synaps' - de ruimte in de verbinding tussen zenuwcellen. Synapsen zijn afhankelijk van honderden eiwitten die op een precieze manier moeten samenwerken om de ene zenuwcel te laten communiceren met de andere.

Omdat het huntingtine eiwit zo uniek en toch zo belangrijk is hebben wetenschappers bedacht dat ze beter zouden kunnen begrijpen wat het eiwit doet als ze zouden begrijpen waar het interactie mee heeft. Aan welke andere eiwitten plakt huntingtine zich vast terwijl het werk verricht binnen een cel? Als we bijvoorbeeld alle eiwitten zouden vinden waar huntingtine zich aan vastplakt terwijl het werk verricht voor de synaps, zou dat onze zoektocht vergemakkelijken naar wat er mis gaat binnen de cellen met de ZvH in dat specifieke gedeelte van de cel.

Voorgaande studies van dit soort werden gehinderd door het feit dat het huntingtine eiwit zo gigantisch groot is. De beste resultaten van wetenschappers werden tot nu toe zijn geboekt door kleine gedeeltes van het gehele huntingtine gen te gebruiken - door deze in kleine stukjes te verdelen en te bekijken welke eiwitten zich daar aan vastplakken.

Je zou het kunnen vergelijken met het afknippen van een puzzelstukje uit een groot, complex geheel en plaatsen te zoeken waar dat kleine fragment kan passen. Sommige van de gevonden plekken via deze methode zullen resultaat opleveren, maar het grootste gedeelte ervan zal zijn wat wetenschappers "false positives" noemen, het zijn plekken waar het kleine gedeelte wel past, maar waar het gehele intacte huntingtine eiwit niet zal passen.

“

Dankzij deze wetenschappers hebben we nu een veel accuratere kaart van de eiwitten waar huntingtine interactie mee heeft in de hersenen

”

Een nieuwe poging om een overzicht te maken

De technologie waarmee eiwitten bestudeerd worden is door de jaren heen steeds gevoeliger geworden. Zo gevoelig zelfs dat een groep wetenschappers onder leiding van William Yang, op de UCLA in Californie in de Verenigde Staten, besloten heeft te proberen een nieuwe kaart samen te stellen van de burens van het huntingtine eiwit binnen een cel.

Hun aanpak was een beetje stoutmoedig. In plaats van het huntingtine gen in kleine stukken te verdelen en die in gistcellen te stoppen, besloten ze direct naar de kern te gaan. Ze isoleerden het huntingtine eiwit uit muizenhersenen - eigenlijk uit drie verschillende gebieden van de hersenen - en op verschillende leeftijden.

Hun gok bleek renderend, ze waren in staat om 747 eiwitten te identificeren die handelden met het huntingtine eiwit in de hersenen van een muis. Van 139 van die eiwitten was eerder al beschreven dat zij samenwerkten met het huntingtine eiwit. Dat is mooi, want dat betekent dat hun resultaten verder borduurden op wat eerder al bekend was en daarom dus betrouwbaarder zijn.

Dan blijven er nog 608 nieuwe eiwitten over waar het huntingtine eiwit mee samenwerkt terwijl het werk verricht binnen een cel. Omdat het team zocht naar eiwitten uit verschillende delen van de hersenen konden zij ook interacties identificeren die alleen plaatsvinden in die delen van de hersenen die specifiek bij de ZvH kwetsbaar zijn.

Nog een interessante categorie zijn de interacties die alleen plaatsvinden in relatief oude hersenen, maar niet in die van jonge hersenen. Omdat de ZvH normaal gesproken de hersenen pas na enkele jaren aantast zou deze categorie aanwijzingen kunnen geven over processen die pas mis gaan na verloop van tijd.

Netwerk analyse

Stel je voor dat iemand je een lijst zou geven met 608 auto-onderdelen. Het is vrij lastig om uit te vinden wat al die onderdelen in een auto doen zonder kennis te hebben van alle systemen en hoe deze samenwerken. Helaas hebben we niet, zoals bij auto's, een complete blauwdruk voor hersencellen.

Om het probleem aan te pakken en deze lange lijst van huntingtine eiwit partners te classificeren heeft Yang's team hulp gezocht bij een ander team, onder leiding van UCLA onderzoeker Steve Horvath. Horvath's team is gespecialiseerd in het classificeren van dit soort lijsten en tracht zo te begrijpen wat er mis gaat in biologische systemen.

In essentie specialiseert Horvath's team zich in iets erg moeilijks - wanneer ze een lijst auto-onderdelen krijgen, gaan zij aan het werk om de blauwdruk van de auto te ontdekken.



Elke nieuwe interactie van het huntingtine eiwit is een potentieel doelwit voor medicijnonderzoek

De twee teams identificeerden verscheidene systemen binnen hersencellen waarvan zij denken dat er iets misgaat binnen ZvH-hersenen. Tevens waren ze in staat om enkele erg specifieke voorspellingen te doen over met welke eiwitten huntingtine samen wil werken binnen een cel. Al deze voorstellingen zijn vervolgens getest en bleken te kloppen - dit doet ons geloven dat deze nieuwe kaart accuraat is.

Heeft dit belang voor ZvH patiënten?

Dankzij de inzet van deze wetenschappers hebben we nu een veel accuratere kaart van de eiwitten waarmee huntingtine interactie pleegt binnen de hersenen, welke eiwitten specifiek impact hebben in welke delen van de hersen, en welke alleen inpakt hebben in hersenen op leeftijd.

Bij HDBuzz zijn we altijd enthousiast over de laatste therapeutische ontwikkelingen, maar fundamentele studies zoals deze zijn ook erg belangrijk. De ontwikkeling van de volgende generatie behandelingen is afhankelijk van het beter begrijpen van wat het huntingtine eiwit precies doet, en hoe dit fout gaat door de mutatie die de ZvH veroorzaakt. Deze studie brengt ons dichterbij dat begrip en geeft ons veel nieuwe opties om aan te werken binnen het onderzoek naar nieuwe medicijnen.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

Synaps verbinding tussen twee zenuwcellen in de hersenen

© 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 21 februari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/090>