

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

## 'Waakhond' eiwitten onthullen verrassende relaties tussen de ziekte van Huntington en andere hersenaandoeningen



DNA/RNA-bindende eiwitten mogelijk betrokken bij schade veroorzaakt door de ZvH en andere belangrijke hersenaandoenin

Geschreven door Melissa Christianson op 25 januari 2013

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

Origineel gepubliceerd op 10 januari 2013

---

*DNA/RNA-bindende eiwitten, een chique type eiwit dat de genetische instructies die hersencellen draaiende houden 'bewaakt', staan erom bekend dat zij belangrijk zijn in ziektes zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van de motorische cellen (ALS). Nieuw onderzoek suggereert dat deze eiwitten ook bij de ziekte van Huntington de belangrijkste spelers kunnen zijn en dat ze kunnen leiden tot nieuwe behandelings-mogelijkheden.*

### Een vertrouwd thema: dood door eiwit

Mensen zijn aangeboren hergebruikers - en niet alleen van de spullen die we in de groene container gooien. We recyclen ideeën, zoals het herscheppen van **Hamlet** tot de **The Lion King**, of het vertalen van **Romeo en Julia** naar **Westside Story**.

Het is intrigerend dat wetenschappers nu ontdekken dat ons lichaam precies hetzelfde doet - vooral als het gaat om hersenziektes. In de afgelopen jaren is het steeds duidelijker geworden dat hersencellen slechts een paar belangrijke manieren hebben van ziek worden en afsterven - net als in hun reactie op het onwel zijn. Bovendien lijkt het erop dat deze manieren worden hergebruikt en gerecycled ook door verschillende andere hersenziektes.

**Bij een** van de meest voorkomende manieren waarop een hersencel (neuron) ziek kan worden zijn eiwitten betrokken, de moleculaire machientjes van de cel. Eiwitten doen alles, van omgaan met energie tot het handhaven van de celvorm. In veel hersenziektes breken de eiwitten en stoppen ze met het correct uitvoeren van hun taak. Als de taak van het eiwit belangrijke is - of als het gebroken eiwit in de weg zit van andere eiwitten die hun taken proberen te vervullen - dan kunnen de hersencellen ziek worden en afsterven.



DNA/RNA-bindende eiwitten dienen om ons DNA te beschermen, maar het kan misgaan zoals ook een waakhond problemen kan veroorzaken. Onderzoekers bestudeerden deze eiwitten door het genetisch vervangen van de 'waakhond' met een meer 'tamme' versie van het eiwit.

Zo op het eerste gezicht lijkt de oplossing voor dit probleem duidelijk: repareer het kapotte eiwit, zodat het zijn taak weer kan uitvoeren. Tenzij je werkt met een aandoening zoals de ziekte van Huntington (ZvH), waarbij de exacte genetische oorzaak in alle gevallen reeds bekend is, kan dit verrassend moeilijk zijn. De gemiddelde hersencel heeft vele duizenden eiwitten, dus om precies te weten welk eiwit in een specifieke ziekte gerepareerd moet worden, kan een lastig probleem zijn.

## **DNA/RNA-bindende eiwitten: DNA's waakhonden**

Nieuw onderzoek waarbij een groep Canadese wetenschappers probeerden uit te vinden wat er mis gaat bij de ZvH, heeft gewezen op de belangrijke rol van een speciaal soort eiwit, genaamd 'RNA/DNA bindend eiwit.' Bovendien heeft dit onderzoek tot fascinerende, nieuwe connecties geleid tussen de ZvH en andere hersenziektes.

Normaal gesproken gedragen RNA/DNA-bindende eiwitten zich als een waakhond; ze beschermen de genetische instructies van de hersencel. Door zich samen te voegen met specifieke, genetische boodschappen kunnen RNA/DNA bindende eiwitten bepalen welke instructies de hersencellen geven aan hun andere eiwit medewerkers. Dit betekent dat RNA/DNA-bindende eiwitten enorm belangrijk zijn, omdat zij gemakkelijk kunnen beïnvloeden wat er wordt gedaan binnen een hersencel. Een belangrijk aspect van DNA/RNA-bindende eiwitten is dat zij over het algemeen aangetroffen worden in de celkern (de controle kamer) van een cel, waar zij eenvoudigweg toegang hebben tot de genetische instructies die zij horen te bewaken. Echter, binnen de ZvH en andere hersenziektes glippen ze door de grenzen van de celkern, waarna ze ronddwalen in de rest van de cel.

We kunnen deze 'ontsnapping' vergelijken met de waakhond van de buurman die ontsnapt van zijn terrein: als Rex niet gebonden is aan de plek waar hij hoort te zijn, gaat hij als een bezetene te keer en terroriseert hij de buurt. Om de buurt weer tot rust te brengen, zal je buurman Rex moeten vangen, of moeten voorkomen dat hij überhaupt kan uitbreken.

Zo vermoeden ZvH-wetenschappers dat als men ervoor zorgt dat DNA/RNA-bindende eiwitten niet uit de celkern kunnen ontsnappen, en hierdoor ook niet kunnen gaan ronddwalen in de rest van de cel, dit tot gevolg kan hebben dat de hersencellen van mensen met de ZvH stoppen met afsterven.

## **Hoe kan je dit idee testen in een laboratorium?**

Om dit idee te toetsen, hebben wetenschappers onder leiding van Dr. J. Alex Parker van de Universiteit van Montréal, Quebec, laboratoriumdieren gecreëerd die beschikken over bepaalde ZvH verschijnselen. Ze hebben wormen en muizen genetisch gemanipuleerd om hen het verlengde huntingtine-gen te geven waar mensen met de ZvH bekend mee zijn. Deze dieren ontwikkelden zowel cellulaire- als gedragsafwijkingen, zoals een hoge mate van



Dit onderzoek smeedt een nieuwe verbinding tussen de ZvH en andere hersenaandoeningen, zodat we een vliegende start kunnen maken met

cel-afsterving en een veranderende gevoeligheid om aangeraakt te worden. De wetenschappers namen aan dat dit een imitatie van de menselijke ziekte was.

het verder bestuderen van deze eiwitten



Vervolgens gebruikte Parker's team deze dieren om te kijken of het beïnvloeden van twee specifieke DNA/RNA-bindende eiwitten deze cellulaire en gedragsafwijkingen kon voorkomen. De namen (**TDP43** en **FUS**) zijn niet van belang; wat wel belangrijk is, is dat deze eiwitten erom bekend staan dat zij uit de celkern bij mensen met de ZvH weten te ontsnappen.

TDP43 en FUS werden deels voor deze studie gekozen, omdat ze onlangs betrokken bleken bij twee andere hersenziektes - Alzheimer's **frontotemporale dementie** (FTD) en **de ziekte van de motorische zenuwcellen** (ook welbekend als de ziekte van Lou Gehrig of **ALS**)

## Wat hebben ze gevonden?

Beginnend bij de wormen, verstoorde de wetenschappers eerst het proces van de twee DNA/RNA-bindende eiwitten door de normale eiwitten te vervangen met andere versies die niet functioneel zijn.

Terugkomend op de vergelijking met de waakhond, zou men in dit geval Rex vervangen door een kleine poedel. Zelfs als de poedel ontsnapt, is het niet echt waarschijnlijk dat hij schade zal aanrichten in de wijk.

Ze vonden dat vervanging van vervanging van het eiwit de cellulaire- en gedragsafwijkingen bij de ZvH-wormen voorkwam, terwijl het gemuteerde huntingtine-eiwit nog wel steeds aanwezig was. Dit suggereert dat er enige interactie tussen gemuteerd huntingtine en de normale DNA/RNA-bindende eiwitten nodig is voor het optreden van schade.

Om meer bewijs te kunnen leveren dat het veranderen van RNA/DNA-bindende eiwitten zou kunnen helpen bij de ZvH, richtten de wetenschappers zich vervolgens op de ZvH-muismodellen. In de hersencellen van deze muizen gebruikten zij een koeltechniek om de RNA/DNA-bindende eiwitten volledig te verwijderen. Kort samengevat voorkwamen de wetenschappers hiermee dat deze eiwitten gemaakt konden worden - dit betekent dat zij theoretisch gezien niet meer aanwezig konden zijn om slechte dingen te doen in de hersencellen van de deze muizen.

Om wederom terug te komen op de waakhond, zou dit neerkomen op het steriliseren van de vader van Rex, zodat Rex nooit geboren had kunnen worden. Een hond die niet bestaat kan namelijk ook de buurt niet terroriseren.

De wetenschappers toonden aan dat het niet aanmaken van deze eiwitten voorkwam dat de hersencellen van de ZvH-muizen afstierven als gevolg van het extra verlengde huntingtine-gen.

Uit deze experimenten concludeerden de wetenschappers dat de twee RNA/DNA-bindende eiwitten die zij bestudeerden wel eens bij de ZvH betrokken zouden kunnen zijn. Vervolgens suggereerden ze dat het beïnvloeden van deze eiwitten wel eens tot nieuwe wegen in de zoektocht naar behandelingen tegen de ZvH zou kunnen leiden.

## Dus, wat betekent dit voor de ziekte van Huntington?

Het is interessant om te weten dat er na beïnvloeding van de specifieke RNA/DNA-bindende eiwitten verbetering optreedt bij ZvH-modellen. Deze bevindingen helpen ons te begrijpen hoe de ZvH tot hersenceldood kan leiden - wat mogelijk kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen zo noodzakelijk voor de ZvH-gemeenschap.

Aangezien de twee RNA/DNA-bindende eiwitten die de wetenschappers bestudeerden ook belangrijk zijn bij Alzheimers frontotemporale dementie en ALS, smeedt dit onderzoek een nieuwe verbinding tussen de ZvH en andere hersenaandoeningen. Hoewel deze andere ziektes nog net zo ongeneeslijk zijn als de ZvH, betekent deze link dat ZvH-wetenschappers delen van onderzoek gedaan in het kader van andere ziektes zouden kunnen hergebruiken, om zo een vliegende start te kunnen maken met het blootleggen van wat er precies mis gaat met deze eiwitten binnen de ZvH.

Het werkt overigens twee kanten op - de ZvH, waar de genetische oorzaak van bekend is, kan nu gebruikt worden als model om de werking van deze RNA/DNA-bindende eiwitten te onderzoeken waardoor wetenschappers ook andere ziektes beter kunnen begrijpen.

Het is natuurlijk belangrijk om te onthouden dat vroege wetenschappelijke resultaten met een korreltje zout genomen moeten worden. Ten eerste bestudeerden deze wetenschappers ZvH-diermodellen, dus is er nog genoeg werk aan de winkel om te laten zien dat diezelfde eiwitten ook belangrijk zijn bij de mens. Ten tweede, zelfs als RNA/DNA-bindende eiwitten een belangrijke rol spelen bij de menselijke vorm van de ZvH, zal het ontwikkelen van medicijnen die zich richten op deze eiwitten nog veel tijd en geld vergen. Hierdoor is dit nog lang geen levensvatbare optie voor in de praktijk.

Toch representeren deze bevindingen een nieuwe lijn van onderzoek - en een interessante mogelijkheid voor wetenschappers van verschillende ziektegebieden om elkaar te helpen - in onze pogingen om er achter te komen hoe de ZvH de hersencellen beschadigt, evenals bij onze inspanningen om nieuwe behandelwijzen te identificeren.

---

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

---

### Verklarende woordenlijst

**frontotemporale dementie** een degeneratieve hersenziekte welke problemen kan veroorzaken met spraak en gedrag



Nieuwe verbindingen tussen ziektes stellen ons in staat om gebruik te maken van een schat aan aan expertise en werk van andere onderzoekers, waardoor ieders begrip zal verbeteren. Tevens zal dit zorgen voor een snellere vooruitgang.

**celkern** deel van de cel dat de genen bevat (DNA)

**neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/111>