

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

## Vertaalproblemen? Nieuwe inzichten in de productie van het ziekte van Huntington eiwit



Normaal huntingtine en de extra lange versie worden anders gemaakt. Een nieuwe manier om ZvH cellen gezond te houden?

Geschreven door Melissa Christianson op 15 juli 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Lucre Nauta-Jansen

Origineel gepubliceerd op 1 april 2013

---

*Iedereen heeft twee kopieën van het huntingtine gen, maar de ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een extra lange kopie. Nieuw onderzoek laat zien dat cellen andere controlemechanismen hebben voor het gebruik van de instructies om het normale en extra lange eiwit te maken. Deze controlemechanismen in het eiwitproductieproces zijn mogelijk aanknopingspunten voor het ontwikkelen van medicijnen tegen de ZvH.*

### Jij zegt tomaten...

We weten al twintig jaar dat de oorzaak van de ziekte van Huntington (ZvH) een mutatie is in het **huntingtine** gen. Bij mensen die de ziekte krijgen heeft één van de twee kopieën een gedeelte dat steeds herhaald wordt en het gen extra lang maakt.

Een analogie is, dat als we het normale huntingtine gen zouden schrijven als het woord 'tomaten', patiënten met de ZvH een kopie van het huntingtine zouden hebben dat verkeerd gespeld zou zijn als 'tomamaten' of zelfs 'tomamamaten'.

Het is die extra lange kopie van het huntingtine gen dat neuronen ziek maakt, omdat het ervoor zorgt dat ze een extra lange, schadelijke versie van het huntingtine eiwit maken.

Een probleem dat wetenschappers moeten zien op te lossen is het ontwikkelen van behandelingen die de schade

beperken die het extra lange huntingtine eiwit aanricht, terwijl de nuttige functies van het eiwit met de normale lengte behouden blijven. Dat is niet makkelijk, omdat de eiwitten identiek zijn, op het herhaalde stukje na. Maar nieuw onderzoek van een Duits team, gepubliceerd in het tijdschrift Nature Communications, heeft nieuw licht geworpen op dit probleem.



De activiteit van helpercomplexen, die zich gedragen als koksmaatjes wanneer de cel een eiwit maakt, wordt beïnvloed door de lengte van het huntingtine gen.

### Het maken van een eiwit

Om dit nieuwe onderzoek te begrijpen, moeten we eerst een aantal details bespreken van hoe cellen daadwerkelijk eiwitten maken.

Het leven van elk eiwit begint op dezelfde manier, als een set instructies geschreven in de genetische codetaal van de cel - ons DNA. Eerst maakt de cel een werkkopie van het DNA, gemaakt van een gerelateerde chemische verbinding die we RNA noemen. Dit kopieerproces heet **transcriptie**.

De RNA instructies drijven rond in de cel tot ze een structuur tegenkomen die we **ribosoom** noemen. Als de instructies zich hechten aan een ribosoom, gebruikt het ribosoom ze om een eiwit samen te stellen. Dat proces heet **translatie**.

Bij translatie kun je denken aan wat er ongeveer gebeurt als een kok zijn wereldberoemde chili klaarmaakt: de kok (het ribosoom) gebruikt zijn favoriete recept (de RNA instructies) om de chili (een eiwit) te maken.

Net als een kok soms hulp krijgt van een koksmaatje tijdens het koken, krijgen ribosomen soms ook een beetje hulp bij het maken van eiwitten. In deze gevallen gaan de ribosomen samen met speciale **helpercomplexen** in de cel. Het helpercomplex laat het ribosoom de genetische boodschappen sneller in een eiwit vertalen dan het ribosoom in zijn eentje zou kunnen.

## Een beetje hulp van mijn vrienden

Met deze details over translatie in gedachten besloot een team ZvH onderzoekers, onder leiding van Susann Schweiger van het Max Planck Instituut voor Moleculaire Genetica in Berlijn, te onderzoeken hoe huntingtine eiwitten gemaakt worden van genen van verschillende lengtes.

Zoals verwacht vonden ze dat de normale en extra lange genetische instructies beiden vertaald werden in huntingtine eiwitten wanneer ze samengingen met een ribosoom (de kok uit de analogie hierboven).

Tijdens de translatie kunnen de RNA instructies voor het **extra lange** huntingtine echter ook samengaan met een helper complex (het koksmaatje uit onze analogie). Deze interactie werd niet gezien bij het huntingtine RNA van normale lengte.

Het blijkt dat, hoe langer de RNA instructies zijn, hoe vaker ze samengaan met het helpercomplex. Omdat het helpercomplex de translatie efficiënter maakt, was het resultaat van deze interactie dat de cellen meer extra lang huntingtine maakten dan huntingtine met een normale lengte.

## Vertaalproblemen: het verminderen van de hoeveelheid extra lang huntingtine.

“

Door de interactie met het helpercomplex maakten de cellen meer van het extra lange eiwit dan van het eiwit met een normale lengte.

”

De wetenschappers vroegen zich af of ze de hoeveelheden extra lang en normaal huntingtine eiwit konden beïnvloeden door simpelweg het helpercomplex te dwarsbomen.

Omdat het helpercomplex meestal samengaat met de extra lange huntingtine instructies, zou de translatie van de extra lange variant moeten verminderen als je dat samengaan zou dwarsbomen.

Toen de wetenschappers het helper complex met medicijnen blokkeerden, of voorkwamen dat de cellen het helpercomplex überhaupt konden maken, kregen ze het resultaat dat ze hadden verwacht - er werd minder van het extra lange huntingtine eiwit gemaakt.

Het op deze manier verminderen van de hoeveelheid van het extra lange huntingtine is aantrekkelijk, omdat het gebeurt voordat het eiwit ooit gemaakt wordt. Als we dat in mensen zouden kunnen doen, zou dat betekenen dat extra lang 'mutant' huntingtine eiwit nooit de kans zou krijgen om neuronen ziek te maken.

## Heeft dit invloed op de zoektocht naar behandelingen voor de ZvH?

Dit onderzoek toont een effectieve manier om de productie van normaal en extra lang huntingtine heel specifiek te beïnvloeden. Het zou een vorm zijn van 'huntingtine verlagings' of 'genuitschakeling', maar eentje die niet afhankelijk is van DNA-achtige of RNA-achtige medicijnen, die moeilijk in de hersenen zijn te brengen.

Behalve naar het helpercomplex zelf, kijken wetenschappers ook naar doelen die nog dichter bij de basis van de eiwit productielijn staan.

Eén zo'n doel is **mTOR** - een eiwit dat eigenlijk al langer in beeld is als een mogelijk doelwit in de behandeling van de ziekte van Huntington.

We weten al een tijdje dat medicijnen die mTOR dwarsbomen de hoeveelheid mutant huntingtine eiwit verlagen door cellen te helpen het te vernietigen nadat het is gemaakt. Het nieuwe onderzoek laat zien dat deze medicijnen ook een tweede slag kunnen maken, door de hoeveelheid extra huntingtine dat überhaupt gemaakt wordt te verlagen.

mTOR is met name aantrekkelijk als een doelwit voor medicijnen omdat de FDA, die beoordeelt welke medicijnen bij mensen gebruikt mogen worden, enkele mTOR remmers al goedgekeurd heeft voor de behandeling van kanker en bij orgaantransplantaties. Als het dwarsbomen van mTOR echt een effectieve behandelstrategie blijkt, kunnen medicijnen die al bestaan ook gebruikt worden bij de ziekte van Huntington.



Eén doel van onderzoek naar 'huntingtine verlagende' therapieën is de productie van de schadelijke versie van het eiwit beperken, terwijl de cellen wel de nuttige versie van het eiwit blijven produceren.

# Kunnen we de champagne al ontkurken?

Nog niet! Allereerst is al dit nieuwe onderzoek naar de rol van de helpercomplexen en mTOR bij het maken van extra lang huntingtine eiwit gedaan in cellen of muizen. Deze laboratoriummodellen zijn slechts de eerste stap in het begrijpen van de ziekte bij mensen, dus er is nog veel werk te doen voor we weten of deze productielijnen inderdaad belangrijk zijn voor echte mensen met de ziekte van Huntington.

Ten tweede, zelfs als deze productielijnen belangrijk blijken, kunnen de andere effecten die deze medicijnen hebben het moeilijk maken om ze te gebruiken bij de ziekte van Huntington.

De door de FDA goedgekeurde mTOR remmers die we hierboven beschreven werken bijvoorbeeld omdat mTOR dwarsbomen giftig is en het immuunsysteem remt. Dat maakt dat de medicijnen effectief zijn tegen kanker en voor het voorkomen van het afstoten van getransplanteerde organen. Maar omdat mTOR remmers bij de ZvH gedurende vele jaren gebruikt zouden moeten worden, kunnen deze effecten ze ongeschikt maken voor de behandeling van de ZvH.

## De conclusie

Dit werk is een fascinerende nieuwe benadering die het onderzoek naar de ZvH de goede kant op laat gaan. Hoe meer we begrijpen van hoe de normale en extra lange huntingtine eiwitten worden gemaakt en hoe ze werken in hersencellen, hoe beter beslagen we ten ijs komen bij de zoektocht naar behandelingen voor de ZvH.

---

*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

**genuitschakeling** benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

**transcriptie** eerste stap van het recept in een gen om een bepaald eiwit te produceren. Transcriptie = het maken van een RNA werkkopie van het gen. RNA is een chemische boodschapper die lijkt op DNA.

**ribosoom** Een moleculaire machine die eiwitten maakt op basis van de genetische instructies in RNA boodschappermoleculen

---

© 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/121>

