

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

## **Gevaarlijk knip en plakwerk: een nieuwe manier om over het schadelijke ziekte van Huntington eiwit te denken**



Onderzoekers ontdekken nieuwe manier waarop schadelijke huntingtine eiwit fragmenten gemaakt worden in zenuwcellen

Geschreven door Dr Tamara Maiuri op 7 mei 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Willeke van Roon-Mom

Origineel gepubliceerd op 6 mei 2013

*Onderzoekers zijn hard bezig om uit te zoeken hoe precies het verlengde ziekte van Huntington gen schade aanricht. Recent werk van een groep uit het Verenigd Koninkrijk heeft een nieuwe aanwijzing ontdekt om het mysterie op te lossen. Het blijkt dat een verkeerd gebruik van het huntingtine 'recept' een kort schadelijk fragment maakt van het huntingtine eiwit.*

### **Het kookboek, het recept, en de kersentaart**

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een ongewenste verlenging van het **huntingtine** gen. Maar genen zijn gemaakt van DNA en het is het verlengde **eiwit** dat het probleem is. Hoe komen we van het DNA naar het eiwit? Via een tussenstap, een boodschapsmolecuul dat **RNA** heet.

Het zou kunnen helpen om je een overijverige receptbewakende oma voor te stellen die haar kookboek achter slot en grendel bewaart in een kluis zodat het niet beschadigd wordt in de keuken. Iedereen die haar beroemde kersentaartrecept wil maken moet de kluis in, een kopietje maken van het recept, en dan naar de keuken gaan om alle ingrediënten bij elkaar te zoeken.

Op dezelfde manier beschermen onze cellen ons DNA in de celkern. RNA kopieën worden in de kern gemaakt, uit de kern getransporteerd, alwaar ze "vertaald" worden naar een eiwit. RNA boodschappen zijn net als recepten en vertellen de cel precies welke ingrediënten te gebruiken om het eiwit te maken.

In het geval van het verlengde huntingtine gen is de RNA kopie ook verlengd. Het uiteindelijke eiwit heeft teveel "ingrediënten" en het wordt niet goed gemaakt. En ook al weten we dat deze verlenging de oorzaak is van de ziekte van Huntington, het is nog steeds niet precies bekend hoe het verlengde eiwit de problemen veroorzaakt in zenuwcellen



Er wordt gedacht dat kleine fragmenten van het huntingtine eiwit het meest schadelijk zijn. Maar worden ze van het grote eiwit afgeknipt of komen ze van een alternatief recept - of beide?

## De lange en korte versie

Het huntingtine gen is erg lang - een van de langste genen die we hebben - en bevat het recept voor een erg groot eiwit. Maar het abnormaal verlengde stuk zit direct aan het begin van het gen: de

iets dat onderzoekers is opgevallen is dat de hersencellen van ZvH patiënten en muismodellen hele korte versies van het huntingtine eiwit bevatten - alleen de eerste vijf procent of zo.

One thing that researchers have noticed is that the brain cells of HD patients and mouse models contain very short versions of the huntingtin protein - only the first five per cent or so.

Hoe ontstaan deze fragmenten? Tot nu toe werd gedacht dat speciale 'knip' eiwitten het huntingtine

Fragmenten die de abnormale verlenging bevatten zijn echter schadelijk voor hersencellen. Onderzoekers geleid door Prof Gill Bates van het King's College in Londen suggereerden dat er een andere mogelijke manier is waarop deze fragmenten kunnen ontstaan, en dit gebeurt op het moment dat de RNA kopie van het recept wordt gemaakt.

## De uitgeknipte stukken

Bedenk dat genen bestaan uit DNA, waarvan een RNA kopie gemaakt wordt die op zijn beurt weer vertaald wordt in een eiwit. Makkelijk toch? Maar zoals met zoveel dingen in de natuur is het gecompliceerder dan dat.

In feite bevat een gen **coderende** en **niet-coderende** stukken die als strepen van een zebra naast elkaar liggen in de sequentie. Alleen de coderende stukken van het gen eindigen als eiwit, terwijl de niet-coderende stukken eruit gehaald worden.

Dus in het proces van kopiëren van DNA naar RNA, wordt er eerst een kopie gemaakt van het hele gen, en dan worden de niet-coderende stukken uit het RNA gehaald in een proces dat we **splicen** (betekent zowel 'splitsen' als 'in elkaar vlechten') noemen.

Als we weer terugdenken aan onze analogie van het kookboek van oma, dan kunnen we ons voorstellen dat het kookboek onzin-regels bevat tussen de regels met instructies. Het hele recept, inclusief de onzin, wordt in de kluis gekopieerd, maar de kopie wordt in stukken geknipt en weer aan elkaar gezet zonder de onzin-regels, voordat het de keuken in gaat.

## Dus, wat is er nieuw?

Door muizen te bestuderen, vond het team van Bates dat de 'knip en plak' stap, waar de niet-coderende onzin van de RNA boodschap wordt verwijderd, fout gaat als het huntingtine RNA verlengd is, zoals bij de ZvH.

“

Splicen, waar niet-coderende onzin stukken uit de RNA boodschap worden gehaald, gaat verkeerd bij de ziekte van Huntington

”

In gewone muizen werd het niet-coderende deel eruit geknipt zoals het hoort en de eerste twee coderende delen werden correct samengevoegd zodat er een begrijpbare boodschap van volledige lengte gemaakt wordt.

Maar in muizen die zo gemaakt zijn dat ze een verlengd huntingtine gen hebben, werd het eerste niet-coderende stuk niet correct verwijderd. In dit onzin-stuk ligt een signaal dat de cel een opdracht geeft om "dit RNA in te korten". Het resultaat is dat muizen met het verlengde ZvH gen een extra korte RNA boodschapmolecuul maakten dat bestond uit het eerste coderende stuk en een deel van het niet-coderende stuk.

Als deze verkorte RNA boodschap in een eiwit vertaald wordt, ontstaat bij deze muizen een verkort fragment van het huntingtine eiwit, dat het verlengde stuk bevat: precies het fragment waarvan men denkt dat het schadelijk is voor de ZvH.

Het team keek naar weefselmonsters van ZvH patiënten. Het abnormaal korte RNA boodschapmolecuul en eiwit werd in sommige maar niet in alle stalen aangetroffen. Dit kan zijn omdat het maken van de kleine fragmentjes verschilt tussen de verschillende lichaamsgebieden of tussen patiënten.

Hoe kan de verlenging in de RNA boodschap het proces van knippen en plakken in de war brengen? Het team van Bates liet zien dat een eiwit dat normaal gesproken verantwoordelijk is voor het bewerken van RNA boodschapmoleculen juist aan het verlengde huntingtine RNA vast bleef plakken. Het zou kunnen zijn dat dit abnormale plakken het normale knip en plakproces verandert, wat op zijn beurt weer resulteert in de foutieve RNA kopie van huntingtine.

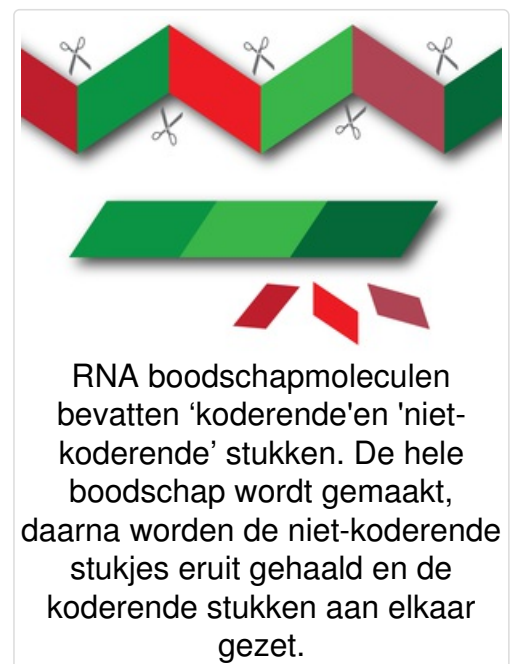
## Wat doen we met deze aanwijzing?

Dit onderzoek helpt ons om op een mogelijk nieuwe manier te begrijpen hoe schadelijke fragmenten van het huntingtine eiwit gemaakt worden.

Onze hersenen en zenuwcellen zijn heel complex, en dit nieuwe mechanisme is misschien niet de enige manier waarop de schadelijke huntingtine fragmenten ontstaan. Het traditionele 'knip' mechanisme wordt door deze nieuwe bevindingen niet buiten beschouwing gelaten, en in feite zouden beide mechanismen tegelijkertijd voor kunnen komen.

Our brains and neurons are complex things, and this new mechanism may not be the only way through which harmful huntingtin fragments come about. The traditional 'cleaver' mechanism isn't ruled out by this new finding, and in fact both mechanisms may be happening at once.

Daarbij komt nog dat deze fragmenten waarschijnlijk niet de enige oorzaak zijn van de schade die door het verlengde huntingtine wordt aangericht.



Maar deze nieuwe informatie is een belangrijke aanvulling van onze kennis hoe het verlengde huntingtine zich gedraagt in de hersenen. En hoe meer we weten, des te beter we het probleem aan kunnen pakken.

Mogelijk heeft dit werk gevolgen voor de zogenoemde ‘genuitschakel’ therapieën voor de ZvH. Deze zijn erop gericht om de productie van het huntingtine eiwit te verminderen door moleculen aan het RNA boodschapmolecuul vast te hechten, en zo aan de cel de opdracht te geven om dit molecuul af te breken.

Tot nu toe werd gedacht dat het huntingtine RNA in de cel uitsluitend bestond uit de volledige versie ervan. Onderzoekers moeten er nu rekening mee houden dat een deel van het schadelijke huntingtine eiwit afkomstig kan zijn van een kortere RNA boodschap, waar sommige therapieën om het gen uit te zetten geen impact op hebben.

Gelukkig, omdat we gezien hebben dat het uitzetten van het gen al werkt in verschillende diermodellen van de ZvH, zal dit nieuwe onderzoek niet betekenen dat deze aanpak niet zal werken. In feite, doordat onze kennis verbetert, zal het ons meer leren over hoe het ZvH gen de ziekte van Huntington veroorzaakt en wordt ‘abnormale splicing’ toegevoegd aan het lijstje van mogelijkheden om het probleem op te lossen.

---

*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

**splicing** Het in stukjes knippen van RNA berichten met als doel niet-coderende delen te verwijderen en de coderende delen weer aan elkaar te plakken.

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

---

© 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 18 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/128>