

DNA reparatie eiwit wijzigt stabiliteit van lange CAG herhalingen in het Gen van de ziekte van Huntington (ZvH)

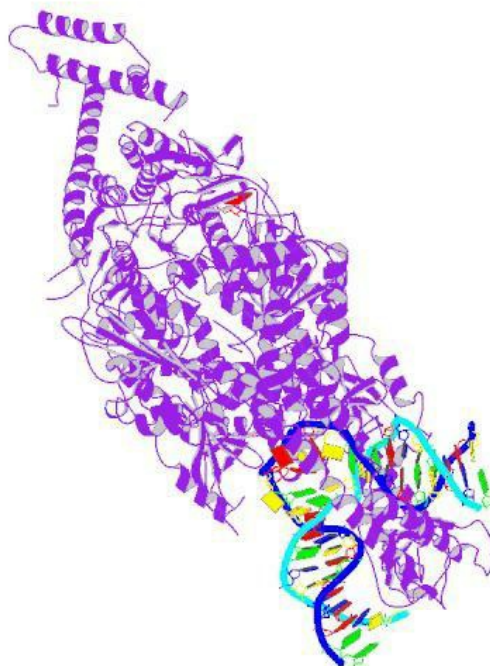
DNA reparatie is een kritisch celproces, maar fouten in dit proces kunnen 'repeat instabiliteit' bij ZvH verklaren

Geschreven door Carly Desmond 24 juli 2013 Bewerkt door Dr Jeff Carroll
Vertaald door Hans van der Leer Origineel gepubliceerd op 3 juni 2013

Het eiwit **MSH3** vervult een belangrijke functie in onze cellen, het spoort genetische fouten en beschadigd DNA op en helpt deze te repareren. Een nieuwe studie van wetenschappers van de Universiteit van het Toronto Kinderziekenhuis, echter, suggereert dat het de progressie van de ZvH vergroot doordat het de instabiliteit van CAG herhalingen in de hersenen vergroot.

Het probleem van genetische instabiliteit

De oorspronkelijke oorzaak van de ZvH is duidelijk vastgesteld. Een herhalend segment van drie bouwstenen met de genetische code: Cytosine-Adenosine-Guanine (simpelweg 'C-A-G' genoemd) dicht bij het begin van het ZvH-gen is buitensporig lang bij mensen die de ziekte ontwikkelen.



De MSH familie van eiwitten (paars) tast het dubbel-strengs DNA af, op zoek naar fouten.

De CAG herhalingen laten een grote diversiteit zien onder de gehele bevolking, zelfs bij onaangedane personen. Normale herhalingen kunnen variëren tussen de 6 en 36, terwijl herhalingen langer dan 40 zeker leiden tot de ZvH.

Maar de CAG-lengte heeft ook andere voorspellende eigenschappen. Niet alleen kan het aantal herhalingen bepalen of een persoon de ZvH wel of niet krijgt, maar ook kan het ruwweg voorspellen op welke leeftijd de symptomen zich zullen beginnen te openbaren. Des te langer de herhalingen, hoe eerder de aanvang van de ZvH, gemiddeld gezien.

In families die de mutatie dragen laat de ZvH soms 'anticipatie' zien - een technische term om te zeggen dat de ziekteaanvang verkort kan worden bij elke opeenvolgende generatie. Wetenschappers hebben ontdekt dat deze verwachting verklaard kan worden door een biologische gebeurtenis die 'genetische instabiliteit' genoemd wordt.

Instabiliteit verwijst naar de tendens van de herhalende stukken van het DNA om te groeien gedurende de levensduur van een individu. Dit kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat de C-A-G regio in het ZvH-gen langer wordt.

Om redenen die nog niet begrepen worden, vindt genetische instabiliteit vaker plaats in bepaalde weefsels en celtypes dan in andere gebieden. Een voorbeeld is dat terwijl repeat lengtes in het bloed behoorlijk stabiel zijn (wat de monsters zijn die verzameld worden tijdens het genetisch testen), verlengen zij zich vaak in spermacellen.

Deze genetische instabiliteit verklaart waarom anticipatie plaats vindt bij de ZvH. Herhalingen hebben de neiging langer te worden, gemiddeld hebben kinderen een eerdere aanvang van de ZvH dan hun ouders. Omdat deze verlenging erg gebruikelijk bij spermacellen voorkomt, worden verlengingen gewoonlijk vaker aangetroffen in het ZvH-gen dat overgeërfd is van de vader dan van de moeder.

De effecten van genetische instabiliteit in opvolgende generaties zijn al een behoorlijk lange tijd bekend. Recentere studies laten echter ook hun licht schijnen op hoe het tevens effect kan hebben op de ziekte prognose bij individuele patiënten.

Instabiliteit in het brein

Hersenschade bij de ZvH heeft een specifiek patroon: niet alle delen van de hersenen degenereren in dezelfde mate. De delen die het meeste risico op afsterven hebben worden het Striatum en de Hersenschors genoemd. Belangwekkend genoeg hebben wetenschappers ontdekt dat deze hersengebieden ook de hoogste repeat instabiliteit laten zien.

Aangezien de repeat-lengte zo sterk verbonden is met de aanvangsleeftijd van de ZvH, kunnen de verlengingen van de CAG-repeat in deze hersengebieden waarschijnlijk verklaren waarom zij zo selectief verloren gaan tijdens het beloop van de ZvH. Om dit idee

verder te ondersteunen, ZvH-patiënten die de meeste hersenschade oplopen zijn diegenen met de hoogste CAG-repeat instabiliteit.

Deze bevindingen roept de volgende belangrijke vraag op. Waarom hebben sommige ZvH-patiënten hogere niveaus van genetische instabiliteit in de hersenen? Welk probleem komt er eerst, doet meer hersenschade de instabiliteit verhogen? Of veroorzaakt instabiliteit meer hersenschade?

In een poging dit probleem bij de bron aan te pakken, zocht een team geleid door Dr. Christopher Pearson van het Hospital for Sick Children in Toronto, naar genen die de verschillen zouden kunnen veroorzaken in genetische instabiliteit tussen de ene persoon en de andere. In deze zoektocht kwam één gen, genaamd MSH3, naar voren als de voornaamste mededinger.

“Helaas is een bijproduct van het reparatie proces, dat extra CAG repeats foutief kunnen worden toegevoegd aan de bestaande reeks. Zoals bij een aardverschuiving, des te meer bevingen of verschuivingen er plaatsvinden, des te groter het oorspronkelijke probleem wordt. Dit is de basis van genetische instabiliteit. ”

Het bewijs

Om te zoeken naar genen die genetische instabiliteit kunnen beïnvloeden, voegden de wetenschappers een klein, maar toxisch, deel van het mutante ZvH-gen toe aan twee verschillende muizen **stammen**. Verschillende muizenstammen zijn zoals mensen van verschillende families, of zoals verschillende hondenrassen - hoewel zij allen muizen zijn, hebben zij een verschillende genetische achtergrond.

De wetenschappers ontdekten dat ZvH-gen instabiliteit voorkwam bij één muizenstam (B6 genaamd), maar niet in de andere (CBy genaamd). Van voorgaande onderzoeken omtrent genetische instabiliteit, uitgevoerd door het Pearson laboratorium en anderen, veronderstelden de wetenschappers dat het grote verschil tussen de muizen zou kunnen komen door variaties binnen een specifiek biologisch proces genaamd **mismatch-reparatie**, in het bijzonder bij een van zijn belangrijkste deelnemers, het **MSH3 eiwit**

Om te testen of genetische verschillen in MSH3 de oorzaak was van repeat instabiliteit, verplaatsten de wetenschappers het MSH3 gen van CBy muizen (die voorheen geen extra repeat-instabiliteit lieten zien, maar wel de ZvH-verlenging hadden) naar het B6 'ras', en andersom.

De resultaten waren dramatisch. Het overzetten van de genen van de ene naar de andere muizenstam resulteerde in een complete ommekeer van de repeat instabiliteit. De CBy muizen, welke voorheen immuun waren voor repeat-instabiliteit, waren nu de stam met de hoogste waarden, terwijl het bij de B6-stam slechts een kleine instabiele verlenging liet zien. Het effect ten gevolge van het MSH3 gen!

Om te achterhalen wat de oorzaak van deze tegenstelling was namen de wetenschappers de genetische opeenvolgingen van het MSH3-gen in beide muizenstammen nogmaals onder de loep. In de CBy-stam, werd een enkelvoudige mutatie aangetroffen die een belangrijk effect had op het functioneren van MSH3. Deze enkelvoudige mutatie veroorzaakte onstabieleit in het MSH3 eiwit, welke snel door de cel werd afgebroken. Als gevolg hiervan werd elk MSH3 eiwit dat door de cellen geproduceerd werd snel afgebroken en gerecycled, waardoor een grote verlaging van de algehele niveaus van het MSH3 optrad.

Deze bevindingen suggereerden twee dingen: dat als een persoon van nature een vergelijkbare mutatie in hun MSH3 gen hebben, zij waarschijnlijk ook een verlaagde CAG repeat-instabiliteit zouden hebben, en daardoor een betere ziekte prognose, en ten tweede, dat het maken van medicijnen gericht op MSH3 waardevol zou kunnen zijn ter behandeling van de ZvH, aangenomen dat instabiliteit belangrijk is.

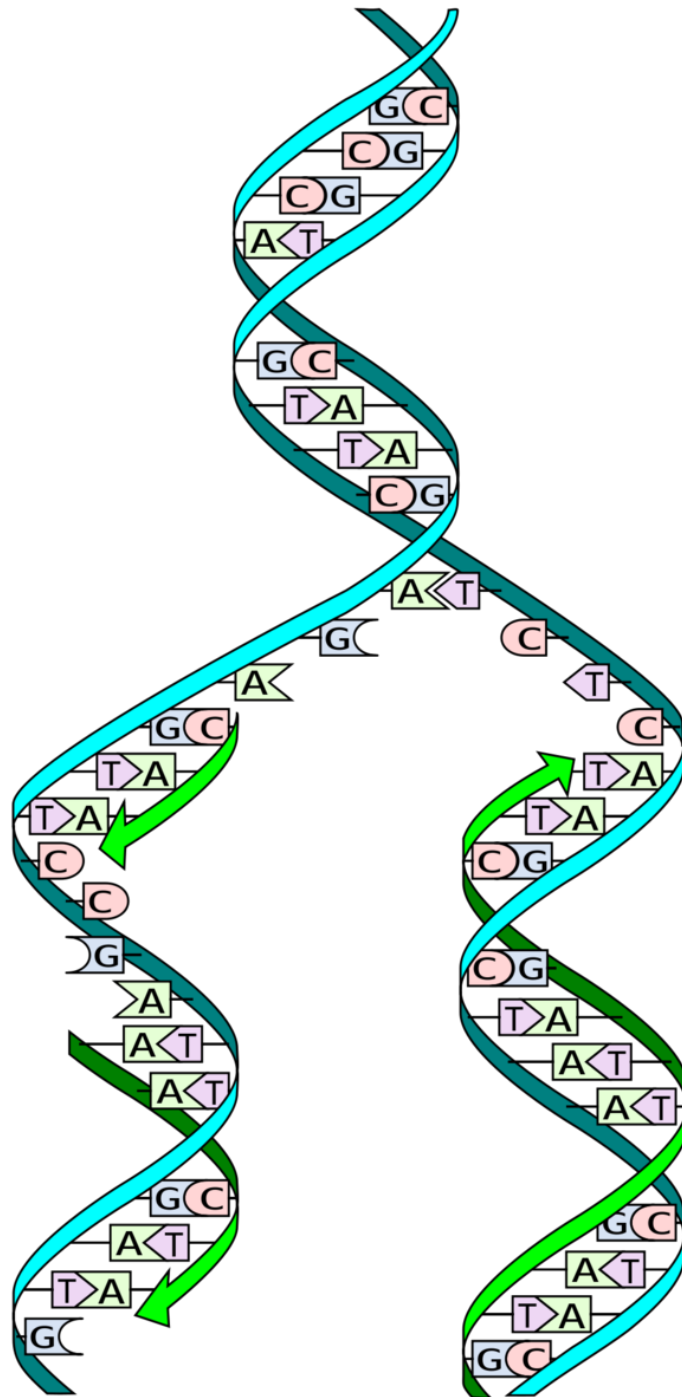
Mismatch reparatie en het MSH3 eiwit

Dus wat doet MSH3 nu precies, en hoe zou het in staat kunnen zijn de prognose van de ZvH te beïnvloeden? Om dit op de best mogelijke manier uit te leggen, moeten we een beetje meer leren over het o zo belangrijke, reeds eerder genoemde biologische proces **DNA mismatch reparatie**.

DNA reparatie in het algemeen, is een noodzakelijk proces dat onze cellen in staat stelt fouten, of mutaties, te corrigeren die ontstaan in onze genetische code. Deze mutaties kunnen veroorzaakt worden door diverse gebeurtenissen, sommige door normale cellulaire activiteiten en sommige door omgevingschade, zoals een ultraviolet licht of chemicaliën. Andere genetische defecten kunnen resulteren in onderbrekingen in het DNA, terwijl weer anderen enkelvoudige mutaties kunnen veroorzaken - veranderingen in de volgorde van de letters in het DNA.

Deze mismatch-reparatie- eiwitten, zoals MSH2, MSH3 en MSH6 zoeken twee verschillende soorten genetische fouten: 'mismatches' die tot stand komen als DNA gekopieerd wordt bij cellen die aan het delen zijn, en kleine lussen die gevormd kunnen worden na een breuk in één van de DNA strengen.

CAG repeats die de ZvH veroorzaken zijn erg gevoelig voor het vormen van deze kleine DNA lussen. De reden hiervoor is gerelateerd aan de primaire eigenschap van DNA welke het mogelijk maakt dat het in de cel gekopieerd kan worden.



Tijdens 'replicatie' van het DNA worden de twee complementaire strengen van de 'dubbele helix' gescheiden, waarna nieuwe strengen opgebouwd worden door opeenvolgend de DNA letters toe te voegen - met een exacte kopie van de strengen van de 'dubbele helix' als gevolg.

Foto of beeldvorming: Madeleine Price Ball

Veel mensen hebben gehoord dat DNA een 'dubbele helix' is. Dit betekent in de basis dat zich twee strengen hebben gevormd die een gedraaide structuur hebben. Deze DNA strengen worden vaak omschreven als kopieën van elkaar, of een gespiegelde gelijkens, maar dit is maar ten dele waar.

DNA wordt gevormd door maar 4 verschillende genetische bouwstenen die nucleotiden worden genoemd, welke de namen hebben cytosine (C), guanine (G), adenosine (A) en

thymidine (T). C heeft een natuurlijke verwantschap met G, terwijl A aangetrokken wordt door T.

Als DNA wordt gekopieerd, wordt de dubbele helix “uit elkaar getrokken” tot 2 individuele strengen. Gespecialiseerde moleculaire machientjes, ‘polymeren’ genoemd, lezen dan de genetische code af, met één letter tegelijk en genereren daarmee een nieuwe tweede streng en, op zijn beurt, een nieuwe kopie van het DNA.

Om dit te doen, maken de polymeren gebruik van de natuurlijke verwantschappen van de nucleotiden. Bijvoorbeeld, als de machientjes een C bereiken in de genetische code, wordt het automatisch aangevuld met een G aan de groeiende DNA streng, en als het een T herkent, plaatst het een verwante A. Dit is waarom we zeggen dat twee DNA strengen niet een exacte kopie van elkaar zijn. Zij bieden de informatie om een tweede streng te vormen, maar zij zijn geen replica.

Welnu, laten we eens terug gaan naar de CAG herhalingen. Als er een DNA streng breekt vlakbij of in een lange CAG repeat, kan deze streng een lus vormen door de natuurlijke affiniteit van C's met G's in de volgorde van de CAG's.

Twee reparatie-eiwitten, MSH2 en MSH3 komen samen om dit te herkennen en de DNA lussen te repareren. Helaas, een bijproduct van dit reparatie proces is dat extra foutieve CAG herhalingen toegevoegd kunnen worden aan de DNA code. Zoals bij een aardverschuiving, des te meer herhalingen worden toegevoegd, des te groter het oorspronkelijke probleem wordt. Dit is de basis van genetische instabiliteit.

Dus wat is er precies gebeurd bij de CBy muizen dat hen immuun maakt voor repeat expansie? Ter herinnering, de wetenschappers ontdekten dat de CBy muizen een mutatie hadden in de genetische code van MSH3, welke er voor zorg droeg dat het eiwit instabiel werd. Met minder MSH3 beschikbaar om de DNA lussen te vinden en te corrigeren in de CAG herhaling van het ZvH-gen – maar door extra CAG's aan de code zou toevoegen- werd de genetische instabiliteit verminderd.

Hoe nu verder?

Wat betekent dit nu allemaal voor ZvH patiënten? Op dit moment, is alles wat dit suggereert, dat één van de redenen waarom er verschil is in aanvangsleeftijd tussen mensen met dezelfde repeat lengte, dat hun MSH3 eiwitten verschillen en daardoor hun vermogen om deze DNA-lussen te repareren. Als er mensen zijn die een vergelijkbare mutatie hebben zoals die is waargenomen in de muizen, zouden zij mogelijk een vertraagde ziekte progressie kunnen hebben.

In theorie, suggereert de studie ook dat als we de activiteiten van het MSH3 eiwit bij ZvH patiënten zouden kunnen veranderen, we de hoeveel repeat instabiliteit in hun ZvH-gen kunnen veranderen. Als de repeat instabiliteit belangrijk is voor de ontwikkeling van de ZvH, zou dit in theorie de aanvang van de ziekte kunnen vertragen.

De uitdaging betreffende het aanpakken van MSH3 is dat DNA reparatie een belangrijk proces is voor **alle** cellen in het lichaam. Als mutaties in genen niet efficiënt gecorrigeerd kunnen worden hebben zij het potentieel zich op te stapelen en kanker te veroorzaken. Het blijft te bezien of beïnvloeding van de MSH3 functie genoeg verdragen kan worden om zo de ZvH-aanvang te voorkomen, zonder daarbij andere erge ziektes te veroorzaken.

Deze studie geeft geen beloftes over het therapeutisch potentieel van het onderzoek, maar zij hebben wel degelijk de interesse gewekt om MSH3 te volgen bij ZvH patiënten. Des te meer we weten over verschillende genen die de ZvH kunnen beïnvloeden, des te beter de informatie kan worden gebruikt om verbeterde zorg aan patienten te kunnen bieden en een accuratere ziekte prognose te kunnen geven.

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

© HDBuzz 2011-2021. 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 16 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/130>