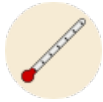


Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Is een 'roestig scharnier' de oorzaak van de ziekte van Huntington?



Canadese wetenschappers hebben ontdekt dat het mutante-huntingtine-eiwit minder flexibel is dan normaal.

Geschreven door Dr Ed Wild op 13 september 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 27 augustus 2013

Het uitvinden op wat voor manier het mutante- huntingtine-eiwit schade veroorzaakt is het centrale probleem bij onderzoek naar de ziekte van Huntington (ZvH). Nu heeft een Canadese onderzoeksgroep, geleid door Dr. Ray Truant, laten zien dat het eiwit een belangrijke 'scharnier' functie heeft welke minder goed werkt in cellen met de ZvH-mutatie. Een opwindend gebeuren maar in tegenstelling tot wat je misschien reeds in de pers hebt gelezen, betekend dit echter niet dat we geen muizen meer hoeven te bestuderen!

Huntingtine

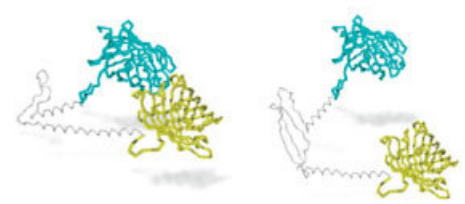
Een groot voordeel voor de wetenschappers die de ZvH bestuderen is dat, in tegenstelling tot andere hersenziektes, wij exact weten waar het door veroorzaakt wordt. Een mutatie in een enkel gen vertelt cellen om een schadelijk eiwit te produceren **mutant huntingtine** genoemd. Het is het mutante huntingtine dat hersencellen en andere cellen aantast en de veroorzaker is van de ZvH symptomen.

In de 20 jaar sinds het gen is ontdekt, hebben we veel ontdekt van wat het normale huntingtine eiwit zoal doet, en wat er fout gaat wanneer zijn giftige tweeling, mutant huntingtine, wordt aangemaakt.

Huntingtine bestuderen is cruciaal voor onze pogingen om behandelwijzen voor de ZvH te ontwikkelen, omdat het uitvinden van het hoe en waarom mutant huntingtine schade toebrengt een belangrijke stap is in de richting van het voorkomen van dit onheil.

Te veel glutamines

Eiwitten zijn gemaakt van lange strengen bouwstenen, genaamd **aminozuren**, deze zijn met elkaar verbonden zoals een ketting van parels, en de exacte volgorde van de aminozuren bepaalt de vorm en het gedrag van het eiwit.



De wetenschappers bouwden een moleculaire 'nabijheids-sensor' welke oplicht als twee helften dicht bij elkaar komen, zoals getoond in dit figuur uit het artikel. Links, het glutamine 'scharnier' brengt de blauwe en gele delen bij elkaar. Rechts, in het huntingtine eiwit met heel veel glutamines voorkomt het 'roestige scharnier' dat zij dicht genoeg bij elkaar komen.
Foto of beeldvorming: Caron et

Een kleine verandering in de volgorde van aminozuren kan grote gevolgen hebben voor de vorm van een eiwit, en dat

Mutant huntingtine is maar op één manier verschillend ten opzichte van het 'normale' eiwit: aan het begin van de ketting, bevat het huntingtine eiwit een reeks van de bouwsteen **glutamine**, welke verschillende malen wordt herhaald. Het gebruikelijke aantal glutamines ligt tussen de tien en twintig.

De ZvH begint als er teveel glutamines zijn.

Wat is het magische aantal?

Dus, hoeveel glutamines zijn er nodig voordat het huntingtine eiwit schade aan gaat richten? Merkwaardig genoeg is het antwoord: **zeven-en-dertig**.

Onder dit aantal zal het huntingtine eiwit de ZvH niet veroorzaken voor zover bekend. Bij 37 of meer is de ZvH onvermijdelijk, als een persoon lang genoeg leeft.

Waarom in vredesnaam zouden de dingen veranderen bij 37 glutamines? We weten het niet! Maar het ontrafelen van dit mysterie is een top prioriteit voor ZvH-wetenschappers

Zelfs nog vreemder, terwijl de meeste mensen met de ZvH tussen de 40 en 60 glutamines hebben, veroorzaakt dit aantal extra glutamines nog **geen** ziekte in dieren, zoals bij muizen. Diermodellen van de ZvH moeten meer dan 100 glutamines in hun huntingtine eiwit hebben voordat we pas symptomen beginnen te zien.

Dit is een ander mysterie, en één welke suggereert dat huntingtine subtiele, maar erg belangrijke chemische problemen veroorzaakt bij mensen, welke bij onze diermodellen niet waarneembaar zijn.

Hoe zit het met de CAG?

Waar komen deze extra glutamines dan vandaan, zou je je kunnen afvragen. Het antwoord ligt in het ZvH gen, welke een recept of handleiding is voor het maken van het huntingtine eiwit. Net zoals het eiwit veel glutamines heeft aan het begin, heeft het gen een streng waarbij de chemische 'letters' C-A-G herhaald worden. Het aantal van deze herhalingen in het gen correspondeert met het aantal glutamine-bouwstenen in het eiwit. En als er teveel CAG's in het gen zijn, zullen er ook teveel glutamines in het huntingtine eiwit zitten.

Dus wat is er nu eigenlijk nieuw?

Professor Ray Truant, zijn student Nick Caron en Truant's team van de McMaster University in Canada hebben recentelijk een artikel gepubliceerd in het tijdschrift PNAS, waarin zij hun werk beschrijven over het bestuderen van hoe het aantal glutamines het huntingtine eiwit beïnvloed. Voor



Menselijke cellen konden gebruikt worden om medicijnen aan te tonen die kunnen helpen het 'scharnier' beter te laten werken, maar zulke medicijnen zullen

de eerste keer vonden zij een potentiële belangrijke verandering welke plaats vindt rond het kritische aantal van 37 glutamines.

eerst in dieren moeten worden getest, inclusief muizen

”

De stukken van het eiwit aan weerszijden van al deze glutamines zijn stukjes genaamd ‘**opwaartse**’ en ‘**neerwaartse**’ delen. Voormalig onderzoek suggereerde al dat beiden een rol spelen in het geven van de schadelijke eigenschappen aan het mutante eiwit.

Wat Truant’s team deed was zich afvragen of de opwaartse en neerwaartse delen wellicht samenwerken met het glutamine deel en een beetje tussenin functionerend als een **scharnier**. Zij vroegen zich ook af of dit ‘scharnier’ misschien niet goed functioneert in het mutante eiwit.

Tijd voor een ‘Lord of the Rings’ analogie

Om dit te onderzoeken hadden zij een manier nodig om uit te vogelen of de opwaartse en neerwaartse delen uiteindelijk dicht genoeg bij elkaar eindigden om samen te kunnen werken. Zij gebruikten een slimme soort van een ‘nabijheid sensor’ genaamd **FLIM-FRET**.

Ken je Frodo’s zwaard ‘Sting’ nog uit de Lord of the Rings films, en hoe het blauw gloeit in het donker als de Orcs dichterbij komen? FLIM-FRET is er vergelijkbaar mee.

De wetenschappers plakten speciale lichtgevoelige hulpstukjes aan het huntingtine eiwit, één aan het ‘opwaartse’ deel en één aan het ‘neerwaartse’ deel. Deze doen niets totdat het eiwit gaat ‘vouwen’, de twee delen daarmee te samen brengend. Als dat gebeurt schiet er licht van het ene ‘hulpstukje’ naar het andere, waardoor deze licht uitstraalt (zoals Frodo’s zwaard) wat opgemeten wordt.

Het roestige scharnier van de ZvH

Truant’s Sting-achtige nabijheid sensor bewees dat de op- en neerwaartse delen **daadwerkelijk** zichzelf terug samenvouwen in cellen waarin de glutamine verlenging zich gedraagt als een scharnier. Tevens gloeide het *minder* sterk op als er 37 of meer glutamines in het huntingtine eiwit aanwezig waren, wat suggereert dat problemen met het scharnier rond dit getal beginnen. Truant noemt dit de ‘**roestige scharnier hypothese**’ en geeft aan dat het een manier is waardoor het mutante eiwit schade kan veroorzaken.

Truant’s team bevestigde deze bevindingen door het gebruik van eiwitten van verschillende lengtes en bewees de vergelijkbare abnormaliteit tenslotte ook nog eens in huidcellen verkregen van een ZvH-patiënt.

Het koppelen aan reeds bestaande kennis

Hoe past dit ‘roestige scharnier’ idee in het plaatje van wat we al weten over mutant huntingtine?

Goed, we weten dat een ander eiwit met de naam **PACSIN** kan plakken aan het 'neerwaartse' huntingtine deel. Hier liet Truant's team zien dat het **ook** aan het 'opwaartse' deel kan plakken, daarmee stellend dat het in staat zou kunnen zijn om de twee delen bij elkaar te kunnen houden **over** het glutamine scharnier heen - zoals een deur-sluitend-mechanisme (deurdranger).

Toen PACSIN kunstmatig werd verwijderd, gloeide de 'nabijheids-sensor' minder op, hierdoor werd gesuggereerd dat de opwaartse en neerwaartse delen uit elkaar waren. Het veranderen van het gedrag van PACSIN zou dit scharnierprobleem kunnen voorkomen - een potentiële nieuwe benadering als mogelijke behandeling van de ZvH.

De andere verbinding met onze huidige kennis komt van de minuscule chemische veranderingen die cellen maken in eiwitten. Deze chemische 'labels' kunnen veranderen hoe eiwitten zich gedragen en waar ze eindigen. Truant's team heeft reeds eerder bewezen dat 'fosfor' labels belangrijk zijn om te bepalen waar het met het huntingtine eiwit naar toe gaat en hoe schadelijk het is.

In hun recentste werk hebben ze aangetoond dat deze fosfor-labels ook een effect kunnen hebben op de werking van het glutamine-scharnier. Dit ondersteunt het idee dat medicijnen die fosfor-labeling kunnen beïnvloeden mogelijk in staat zouden kunnen zijn om sommige van de schadelijke effecten van het mutante huntingtine eiwit een halt toe te roepen.

Wat dit onderzoek laat zien

Truant's team heeft echt goed werk geleverd door het uitvinden van de 'nabijheids-sensor' (of heeft er één geleend van Frodo Baggins) en het gebruik ervan om te laten zien dat huntingtine's cruciale glutamine deel - het deel dat te lang is bij de ZvH - functioneert als een scharnier wat het voor de opwaartse en neerwaartse delen mogelijk maakt om samen te werken.

Ondertussen overspant een ander eiwit, PACSIN, de veer van het scharnier en trekt hen tezamen. Ook hebben zij de scharnierfunctie in verband gebracht met de fosfor-labeling van huntingtine. Misschien ter overvloed, deze scharnier-eigenschap lijkt verloren te gaan bij ongeveer hetzelfde aantal glutamines welke de ziekte in menselijke patiënten veroorzaakt.

Niet alleen is dit nieuwe kennis over het huntingtine eiwit en hoe het zijn schade aanricht. Het geeft het ons ook nieuwe ideeën over mogelijke behandelwijzen - door het gedrag te veranderen van PACSIN1 of het mechanisme dat fosfor-labeling beïnvloed.

Wat het niet laat zien

Dit zou geen HDBuzz artikel zijn zonder een opmerking van bedachtzaamheid. In dit geval denken we dat het belangrijk is dat we sommige hoogtepunten aanstippen die het onderzoek ons nog *niet* verteld heeft - tegengesteld aan wat je misschien reeds online gelezen hebt.

'CBC news' rapporteerde dat het werk "de noodzaak voor het gebruik van muizenstudies zou



Als het glutamine deel een scharnier is, kan PACSIN1 zich mogelijk gedragen als een deurdranger, welke de twee kanten naar elkaar toetrekt.

omzeilen”, omdat Truant’s bevindingen in menselijke cellen werden gezien. Jammer genoeg is dat niet waar. Menselijke cellen **konden** gebruikt worden om medicijnen aan te tonen die kunnen helpen het ‘scharnier’ beter te laten werken, maar zulke medicijnen zullen eerst in dieren moeten worden getest, inclusief muizen. Om de ZvH te verslaan, zullen we alle hulp nodig hebben die we kunnen krijgen. Geen enkel dier is volkomen geschikt voor het ontwikkelen van medicijnen maar ook menselijke cellen in een schaalte niet, of zelfs menselijke patiënten zelf. Verschillende modelsystemen dragen elk nuttige informatie bij om ons in staat te stellen vooruitgang te boeken.

Nog iets wat dit werk ons nog niet geeft is een compleet begrip van hoe het scharnierprobleem het huntingtine eiwit schadelijk laat worden. Vaak blijkt er bij onderzoek dat achter elke geopende deur een andere deur schuil gaat, welke weer meer tijd neemt om te openen. Truant’s team en anderen zullen nu werken aan het begrip van het grotere plaatje, hoe het ZvH scharnier-probleem de werking van de cel en hersenen beïnvloed. En het omzetten van deze bevindingen naar behandelingen die patiënten zouden kunnen ondergaan, kost nog wel meer werk. Dus, gaan we gewoon verder!

Drie auteurs van het 'manuscript' beschreven in dit artikel zijn verbonden aan HDBuzz: Nick Caron is vertaler, Carly Desmond is een schrijver en Ray Truant is Wetenschappelijk Adviseur. Geen van hen had enige betrokkenheid in de beslissing om dit artikel te schrijven, of had enige invloed op de inhoud ervan. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Geschiedenis van het artikel

13 september 2013

Eerst gepubliceerd

13 september 2013

Kleine veranderingen

13 september 2013

Kleine veranderingen

🕒 13 september 2013

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

PACSIN een normaal eiwit dat betrokken kan zijn bij het functioneren van huntingtine

© HDBuzz 2011-2017. 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 2 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/134>