

Eiwitten die het DNA stil leggen bij de Ziekte van Huntington: Meer dan je op het eerste gezicht denkt.

Het blokkeren van HDAC4 verbetert ZvH gerelateerde problemen in cellen en muizen – maar op een verrassende wijze.

Geschreven door Melissa Christianson 5 februari 2014

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 16 december 2013

DNA is de langste handleiding op aarde. Omdat het zo lang is, gebruiken cellen speciale helper eiwitten die we HDAC's noemen, om hoofdstukken van de handleiding die niet vaak gebruikt worden af te sluiten. Nu hebben wetenschappers aangetoond dat manipulatie van een specifiek HDAC de ZvH gerelateerde problemen in cellen en muizen verbetert – maar dat gebeurt op een onverwachte manier.

Een kleverige situatie

Elk geval van de ZvH wordt veroorzaakt door een mutatie in het ZvH gen. Bij de ZvH wordt een klein deel van dit gen een heleboel keer herhaald. Omdat genen de cellen in je lichaam vertellen hoe ze eiwitten moeten bouwen, zorgt deze genetische verandering ervoor dat het eiwit **huntingtine** verkeerd wordt gebouwd. Om precies te zijn krijgt het huntingtine eiwit in de ZvH extra bouwsteentjes van **glutamine**.



Bij de ZVH vormen huntingtine eiwitten klodders die het mechanisme van cellen aan elkaar laten plakken.

Dit klinkt niet zo slecht, totdat je erachter komt dat glutamine kleverig is. Echt plakkerig. Dan hebben we het over kauwgom-in-je-haar, dat je-er-niet-uitkrijgt-zonder-schaar plakkerig. Eiwitten met veel glutamine blijven aan alles plakken (ook aan zichzelf!), en zo maken ze grote klodders in cellen.

Bij de ZvH zijn de klodders opgebouwd uit huntingtine, samen met alles dat toevallig opgeslokt wordt. Deze klodders vervuilen gezonde hersencellen en maken dat ze ziek worden en doodgaan. Wetenschappers denken dat deze klodders zelfs samenhangen met het begin van de klinische symptomen bij de ZvH.

Houston, we hebben een (DNA) probleem

Er zijn vele manieren waarop huntingtine eiwit hersencellen ziek kan maken bij de ZvH. Eén daarvan is door inmenging met het DNA.

Je weet waarschijnlijk dat cellen DNA gebruiken als een handleiding. Net zoals je een handleiding leest om te leren hoe je delen van een auto moet monteren, lezen cellen de bladzijden van de DNA code om te leren hoe ze de eiwitten moeten maken en monteren die ze nodig hebben om goed te werken.

Maar DNA is de langste handleiding op aarde. Cellen moeten delen van het DNA die ze niet vaak gebruiken afsluiten, zodat ze snel de DNA instructies kunnen vinden die belangrijk voor ze zijn. Je wil niet alle duizend pagina's van een handleiding lezen over hoe je een auto moet bouwen als je alleen maar hoeft te weten hoe de brandstof tank open moet!

“Wat echt verrassend was, was dat al deze voordelen gebeurden zonder correctie van het probleem van het stilleggen van DNA. ”

Maar bij de ZvH raakt dit proces van afsluiting helemaal in de war. Verkeerde delen van het DNA worden afgesloten op de verkeerde tijd, waardoor het voor de cellen echt moeilijk wordt om de informatie die ze nodig hebben te lezen.

Dit probleem is vergelijkbaar met wat er zou gebeuren als een gemeen persoon de pagina's van de handleiding van je auto aan elkaar vastniet terwijl je het aan het lezen bent. Hoewel de instructies er nog steeds allemaal zijn, zou je niet in staat zijn een belangrijk deel te lezen (zoals hoe je de wielen moet bevestigen) als dat betreffende hoofdstuk wordt dichtgeniet als je het nodig hebt.

Richten op HDAC's bij de ZvH?

Omdat wetenschappers denken dat het stilleggen van DNA problemen veroorzaakt bij de ZvH, hebben ze geprobeerd te mikken op de cellulaire helpers die daadwerkelijk het DNA stilleggen bij deze ziekte. Deze helpers worden **HDAC's** genoemd (uitspraak is "eetsj-deks"), en ze komen voor in vele verschillende variëteiten.

Wetenschappers hebben een tijd terug aangetoond dat een medicijn tegen kanker dat de HDAC's allemaal tegelijk blokkeert, de ZvH gerelateerde problemen verbeterd bij proefdieren. Maar dit medicijn heeft vervelende bijwerkingen, zoals gewichtsverlies, waardoor het waarschijnlijk onbruikbaar is voor mensen met de ZvH.

Maar niet alles is verloren! Wetenschappers denken dat ze door het één voor één blokkeren van verschillende HDAC variëteiten de goede effecten van de slechte effecten kunnen scheiden. Ze hopen dat de goede effecten – en niet de slechte – optreden door slechts één speciale variëteit van HDAC te blokkeren.



Van de vele eiwitten die het DNA stilleggen, blijkt HDAC4 het meest nauw verbonden te zijn met de ZvH.

De beste kandidaat voor deze speciale variëteit is **HDAC4**. Net zoals het huntingtine eiwit, heeft HDAC4 veel van de plakkerige glutamines waar we het eerder over hadden. Het raakt verstrikt in dezelfde plakkerige klodders als het huntingtine eiwit. Dit zet het op de juiste plaats, op het juiste moment, om slechte dingen te doen bij de ZvH.

Daarom wilden wetenschappers testen of het specifiek manipuleren van HDAC4, maar niet van andere HDAC soorten, de ZvH gerelateerde problemen in cellen en muizen kan verbeteren.

Een wetenschappelijke verrassing

Om dit idee te testen, hebben wetenschappers cellen en muizen gemaakt die een erg plakkerig huntingtine eiwit produceren – net zoals die bij de menselijke vorm van de ZvH. Vervolgens hebben ze wat mooie genetica gebruikt om de HDAC4 in deze cellen en muizen te elimineren.

Opwindend genoeg maakte het wegwerken van de HDAC4 de cellen en de muizen gezonder! De wetenschappers merkten vooral dat de beweging verbeterde en de overleving toenam in de muizen - beide hoofddoelen in de behandeling van de menselijke vorm van ZvH.

Maar wat echt verrassend was, was dat al deze voordelen gebeurden **zonder correctie van het probleem van het stilleggen van het DNA** waar we eerder zo lang over hebben gepraat!

“Het wegwerken van de HDAC4 vertraagde de kloddervorming in de experimenten van

de wetenschappers. ”

Ben je al in de war? Dat waren de wetenschappers ook! Er was meer aan de hand met het HDAC4 verhaal dan ze op het eerste gezicht dachten. Ze bestudeerden het omdat het werkte met DNA, maar het bleek dat het belangrijk was omdat het iets anders deed dan ze hadden verwacht.

De wetenschappers denken dat dit onverwachte 'iets anders' te maken heeft met de kleverige klodders waar we het eerder over hadden, die klodders die de hersencellen vervuilden. Het wegwerken van het HDAC4 vertraagde deze kloddervorming in de experimenten van de wetenschappers. Gezien hoe slecht de kleverige klodders zijn voor de hersencellen, is het erg opwindend dat wetenschappers misschien een manier hebben gevonden om de klodders rechtstreeks te kunnen aanvallen.

Dus wat betekent dit voor de ZvH?

Deze bevindingen zijn belangrijk voor de ZvH gemeenschap omdat ze het HDAC4 in een nieuw licht stellen. In plaats van het aanvallen van HDAC4 omdat het DNA beïnvloedt, weten wetenschappers nu dat ze HDAC4 moeten aanvallen omdat het de kleverige klodders die de hersencellen ziek maken beïnvloedt. Daarom zou HDAC4 ons een manier kunnen bieden om de plakkerige klodders, waarvan we denken dat ze grote problemen veroorzaken bij ZvH patiënten, aan te vallen.

Wetenschappers kunnen deze nieuwe kennis gebruiken om HDAC4 beter te ontwikkelen als een potentieel doelwit voor toekomstige medicijnen voor de ZvH. Natuurlijk is er nog veel werk te doen voordat wetenschappers zullen begrijpen hoe ze hun nieuwe ontdekkingen kunnen gebruiken voor nieuwe behandelingen.

Toch is het belangrijk om te onthouden dat wetenschappelijke vooruitgang normaal gesproken in kleine stapjes zoals deze gebeurt, in plaats van in grote sprongen.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

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

HDAC histone de-acetylases (HDAC's) zijn toestelletjes die de acetyl labels verwijderen van histonen, zodat deze het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 20 september 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/152>