

Gezamenlijke HDBuzz winnaar : Centen voor je neuronen - de slechte invloed van koper op de ziekte van Huntington

Er is koper in je brein. Ga na hoe koper en het ZvH eiwit wapenbroeders zijn.

Geschreven door Terry Jo Bichell 15 maart 2014 | Bewerkt door Dr Jeff Carroll

Vertaald door Gerda De Coster | Origineel gepubliceerd op 30 januari 2014

Het metaal koper kan een rol spelen waardoor de symptomen van de ziekte van Huntington verergeren. Bing Zhou en zijn team zochten naar verbanden tussen de ZvH en de hoeveelheid koper in hersencellen. Zij melden dat het verminderen van de koperhoeveelheid in de hersencellen, of verhinderen dat het koper zich bindt met het ZvH eiwit, de symptomen vermindert.

Dit artikel was de gezamenlijke winnaar van de 2013 HDBuzz prijs voor de Jonge Wetenschapschrijvers. Proficiat aan Terry Jo Bichell van Vanderbilt University voor haar succes.

Koper en de ZvH



Dit onderzoek werd gedaan op fruitvliegen. Ze kunnen gemakkelijk genetisch gemanipuleerd worden maar kunnen ons niet echt iets vertellen over de ZvH bij mensen.

Het is moeilijk zich voor te stellen dat een metaal iets te maken zou hebben met de ZvH, maar eigenlijk heeft elke hersencel metaal nodig om te functioneren. Kleine metalen deeltjes, ionen genoemd, dragen elektrische ladingen en elektriciteit is de munteenheid van

hersencellen. De hersenen hebben metalen nodig zoals een economie geld nodig heeft. En koper, net als andere metalen zoals ijzer en mangaan, grijpt op een andere manier in op hersenen met de ZvH.

Eenzijds stapelen abnormaal hoge hoeveelheden koper zich op in ZvH hersenen, vooral in het striatum en dat is het deel van de hersenen dat het vroegst aangetast wordt in de ZvH. Koper verhoogt ook de aggregaten, dat zijn eiwitkloddertjes die men terugvindt bij de ZvH en de ziekte van Alzheimer. Daarnaast kennen fans van HDBuzz *PBT2*, een nieuw geneesmiddel in de vroege fase van klinische proeven voor de behandeling van ZvH. *PBT2* verhindert dat koper gaat plakken aan het huntingtine eiwit dat gemaakt wordt door het mutante ZvH gen en het vermindert zo de giftige effecten van de aggregaten. Een nieuw artikel van het team van Bing Xhou, van de Tsinghua Universiteit, China, beschrijft experimenten die het verband tussen koper en ZvH moeten helpen verklaren.

Koper is een essentiële voedingsstof die, zoals vitamines en andere mineralen wordt gevonden in verschillende voedingsmiddelen zoals oesters en pompoenzaden. Het zou ongezond zijn om te knoeien met koper in de menselijke voeding, dus om koper te bestuderen in de ZvH gebruikten de onderzoekers genetisch gemanipuleerde fruitvliegen.

Waarom fruitvliegen?

Er zijn tal van goede redenen om fruitvliegen te gebruiken voor onderzoek. Vliegen eten vliegeneten dus is het gemakkelijk om het recept te veranderen en ingrediënten zoals koper toe te voegen. Het is ook gemakkelijker om genen te veranderen in vliegen dan in muizen. Nog belangrijker, fruitvliegen krijgen symptomen vergelijkbaar met die van de ZvH als ze een mutatie in het ZvH gen hebben. Net zoals mensen hebben vliegen met de ZvH mutatie meer koperafzetting in hun hoofd en ontwikkelen ze ook aggregaten in hun hersenen.

Het team van Zhou gebruikte twee verschillende ZvH vliegmodellen om genen van mensen en deze van ZvH vliegen met elkaar te vergelijken. In één model werd het ZvH gen vervangen door een mutant menselijk ZvH gen. In het andere geval werd de ZvH mutatie rechtstreeks in het ZvH gen van de vlieg ingebracht. Beide vliegen ontwikkelden symptomen van 'vliegen ZvH' waaronder een kortere levensduur en bewegingsmoeilijkheden. Deze symptomen veranderden als het koper in of uit hun hersencellen werd gehouden.

Transporteiwitten

Hoe geraakt koper in en uit neuronen? Neuronen hebben net als andere cellen eiwitten die fungeren als poortwachters, genaamd transporteiwitten. Deze eiwitten gedragen zich zoals portiers op een feestje: feestgangers met de juiste uitnodiging mogen binnen, voor alle andere personen wordt de deur geblokkeerd. Transporteiwitten kunnen ook ongewenste klanten buitenzetten. Om het effect van koper op de ZvH te begrijpen, identificeerden de

onderzoekers een eiwit dat koper binnenbrengt in hersencellen en een ander eiwit dat koper buitenzet. Vervolgens gebruikten ze genetische hulpmiddelen vergelijkbaar met sleutels, om alle koper in- en uitgangen een voor een te vergrendelen of te ontgrendelen.

“Dus noch koper noch de ZvH mutatie allen veroorzaken de symptomen - beiden werken samen!”

Toen Zhou's team het koper in de neuronen verhoogde door het blokkeren van de uitgangen of het openen van meer ingangen, werden de ZvH symptomen erger. Als ze het binnenbrengende eiwit verminderden of het buitenbrengende eiwit vermeerderden, werden de symptomen beter. Met andere woorden, het afschermen van de koperingangen van het neuron zodat het koper zich niet kon binden of het bouwen van extra uitgangen zodat het koper sneller wordt verwijderd, kan leiden tot een verbetering van de symptomen veroorzaakt door de ZvH mutatie.

Hoe veroorzaakt koper problemen

Koper verbannen uit de hersenen lijkt een goede manier om de ZvH te behandelen, maar het is lastig omdat cellen precies de juiste hoeveelheid koper nodig hebben om gezond te blijven. Immers wanneer het buitenbrengende eiwit werd verhoogd, bleef de ZvH vlieg met het menselijke gen langer leven, maar werden ook meer abnormale bewegingen waargenomen. Zo eenvoudig zijn de dingen dus niet.

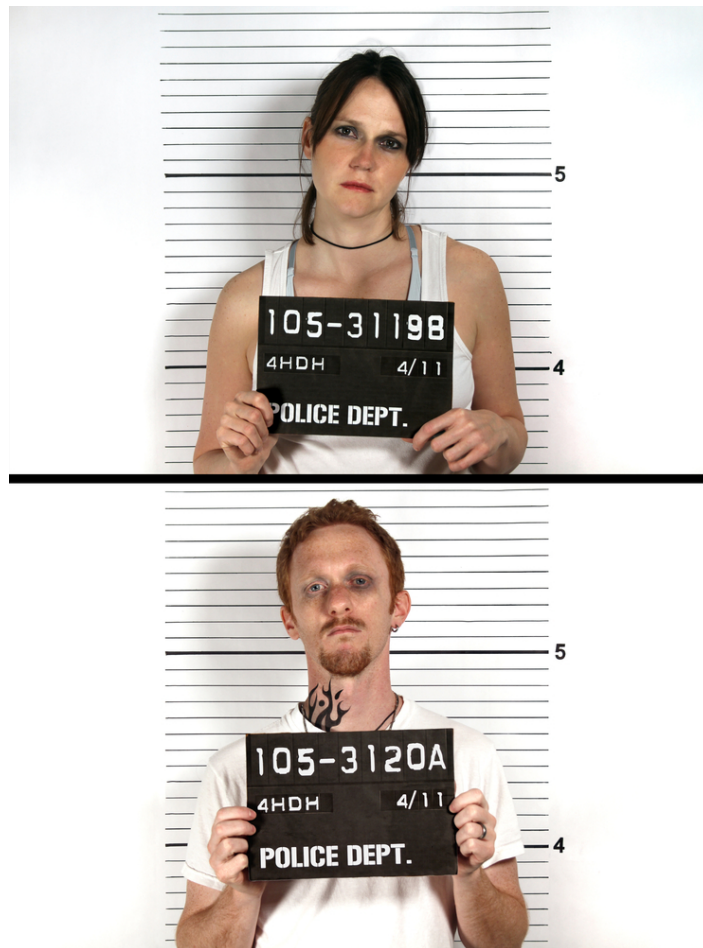
Misschien heeft de slechte invloed van koper op mutant ZvH eiwit iets te maken met de aggregaten. Als je een hoopje ZvH eiwitfragmenten in een laboratoriumschaal doet en je voegt er koper aan toe, vormen ze meer van die vervelende klodders. Om de invloed van koper op aggregaten in de ZvH te onderzoeken, gebruikte het Zhou team een andere vliegsoort waarbij een groen opgloeiend eiwit gebonden werd aan het ZvH eiwit. Naarmate deze vliegen ouder worden, zijn er meer gloeiende groene vlekken zichtbaar onder de microscoop, wat betekent dat er meer aggregaten gevormd worden. Maar wanneer het koper uit de neuronen werd geweerd (door de toegangen te blokkeren of door het aantal uitgangen te verhogen), werden minder aggregaten gevormd! En wanneer het koper werd gedwongen om in de neuronen te blijven (door het blokkeren van de uitgangen), namen de aggregaten toe.

Wapenbroeders?

Het lijkt er dus op dat het huntingtine eiwit de werkelijke portier is die de deursloten bedient. Niet dus. Niets is eenvoudig aan de ZvH en het bleek dat Zhou's team geen bewijs vond dat het ZvH eiwit rechtstreeks de koper transport eiwitten controleert. Ze zijn nooit hand in hand betrapt. Anderzijds kan er een snood rechtstreeks verband zijn tussen koper en het ZvH eiwit. Eerdere onderzoeken toonden aan dat koper zich bindt op twee plaatsen van het eerste stuk van het ZvH eiwit. Dat is verdacht genoeg hetzelfde deel dat door de ZvH mutatie wordt aangemaakt.

Misschien heeft het mutante ZvH eiwit een koper medeplachtige nodig om haar vuile werk te doen. Om dit idee te onderzoeken hebben de auteurs een andere vlieg gecreëerd waarbij de twee koper bindingsplaatsen in de buurt van de ZvH mutatie werden geneutraliseerd. Het is alsof twee koper zetels in een vliegtuig werden geëlimineerd. Zonder zitplaats, kan het koper niet meevliegen op het ZvH eiwit. En ja hoor, met de koper bindingsplaatsen geblokkeerd, leefde de vlieg langer, zelfs met de ZvH mutatie! Dus het punt is dat noch het koper alleen, noch de ZvH mutatie alleen de symptomen veroorzaken, het is de ZvH mutatie en het koper die samen werken!

Om dit idee tot het uiterste te testen, blokkeerde het Zhou team de koper transporteiwitten in de vlieg met de geneutraliseerde koper bindingsplaatsen. Wanneer ze hier extra koper in of uit de neuronen duwden, was er geen verandering in de ZvH symptomen en geen toename van de aggregaten. Met andere woorden, koper moet direct op het ZvH mutante eiwit plakken om de symptomen te verergeren.



Dit onderzoek suggereert dat koper en het mutante huntingtine eiwit wapenbroeders zouden kunnen zijn

Wat betekent dit voor patiënten?

Laten we niet vergeten dat deze studie over vliegen gaat, niet over mensen. Dit werk kan ons dus niet direct iets vertellen over de ZvH bij mensen. Maar het geeft ons wel aanwijzingen.

Indien je je afvraagt of het verslag van Zhou betekent dat mensen met de ZvH koper moeten vermijden in hun dieet, bedenk dan dat de mens koper nodig heeft om gezond te blijven en het weglaten van koper dus geen goed idee is.

Wat deze studie wel suggereert is dat koper een slechte invloed heeft op de ZvH mutatie. Deze resultaten helpen verklaren waarom PBT2 een goede medicijn zou kunnen zijn om te testen bij de ZvH. Misschien kunnen er andere medicijnen ontworpen worden om de koper ingangen van de neuronen te blokkeren of om koper en mutant ZvH eiwit uit elkaar te houden.

Een sleutel tot de ZvH bestaat mogelijk uit koper!

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

GLOSSARIUM

neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

© 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 6 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/155>