

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

In strijd met tau: nieuwe inzichten in de chemische basis van de ziekte van Huntington



Draagt het tau eiwit - dat problemen veroorzaakt in andere degeneratieve ziekten - bij aan de ZvH?

Geschreven door Siddharth Nath op 23 januari 2015

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 13 september 2014

We weten dat de oorzaak van de ZvH een genetische verandering is, dat resulteert in een schadelijk eiwit: mutant huntingtine. Maar ook andere eiwitten kunnen meegesleept worden in de strijd en bijdragen aan de problemen die de ZvH geïnfecteerde cellen ervaren. Nieuw onderzoek toont aan dat een vrij berucht eiwit, genaamd 'tau' – een bekende onruststoker in andere degeneratieve hersenziekten – schade in de ZvH veroorzaakt.

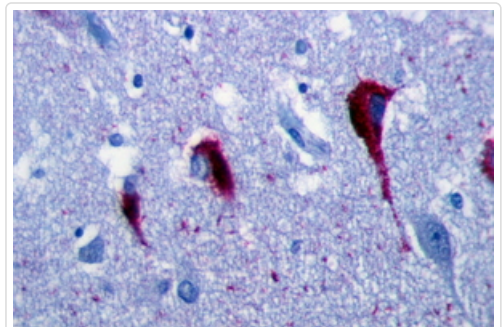
Een rol voor tau in de ZvH?

Om effectieve behandelingen voor een ziekte te ontwikkelen moeten we eerst begrijpen hoe het de normale werking van het lichaam verstoort. We weten dat in de ZvH de aanwezigheid van een gemuteerd gen ervoor zorgen dat cellen een schadelijk eiwit aanmaken, genaamd **mutant huntingtine**. Van deze vorm van huntingtine is bekend dat het zich vervormd in eiwitklonten, genaamd **inclusies** of **aggregaten**, en dat het de normale functionering van de neuronen verstoort.

Nu, nieuw onderzoek van een groep in Spanje, onder leiding van Dr. Jose Lucas, heeft een connectie tussen het gemuteerde huntingtine gen en een ander berucht eiwit genaamd **tau** blootgelegd.

Tau wordt gevonden in neuronen, waar het verbonden is met kleine structuren genaamd **microtubuli**. Deze microtubuli functioneren als 'ondersteunende balken' die de structuur van de cellen ondersteunen, zoals metalen frames gebouwen dragen.

Door voorzichtig te kijken naar aan de wetenschap gedoneerde hersenen van ZvH patiënten, heeft Lucas' team ontdekt dat tau samenklontert in staafvormige structuren in het controle centrum, oftewel 'celkern', van neuronen, in plaats van aan microtubuli waar het normaliter aan vast zit. Ze hebben ook de hoeveelheid tau in ZvH hersenen onderzocht en hebben ontdekt dat het niveau onverwacht hoog is.



Dit is hoe het tau eiwit er uitziet als het samenklontert in 'neurofibrillaire bundels' in de hersenen van een Alzheimer patiënt. Tau is vernoemd naar de Griekse letter 'T'.

Foto of beeldvorming: Patho [CC-BY-SA-3.0]

Er zijn verschillende vormen van tau. De meest voorkomende vormen zijn genaamd '3-herhaling' en '4-herhaling' tau, vernoemd naar het aantal keer dat een specifiek ingrediënt aanwezig is in het uiteindelijke eiwit. Je zou kunnen denken aan deze vormen van tau alsof ze 3 of 4 handen hebben om de microtubuli mee vast te grijpen.

Naast dat er meer tau eiwitten dan verwacht voorkomen in ZvH hersenen, heeft Lucas' team ook ontdekt dat de gebruikelijke balans van 3- en 4-herhaling tau anders was – er was meer 4-herhaling tau dan verwacht.

Snijden, fijnhakken en splitsen

Dus ZvH hersenen hebben te veel tau, en te veel van dat tau heeft de vorm van 4-herhaling, en het klontert samen in vreemde staven. Wat is de oorzaak van al dit abnormaal tau in de ZvH?

Laten we eerst kijken naar hoe cellen verschillende versies van hetzelfde eiwit maken.

Onze genen zijn als een receptenboek, geschreven in de chemische taal van het DNA, dat aan de cellen vertelt hoe ze alle verschillende eiwitten moeten bouwen die ze nodig hebben. Omdat deze recepten zo beslissend zijn voor het normale functioneren van cellen worden ze beschermt in de celkern. Om een eiwit te maken, maakt de cel eerst een 'werkende kopie' van het recept aan, gemaakt van een molecuul dat op DNA lijkt, genaamd mRNA.

Net als sommige recepten extra toevoegingen of variaties bevatten, zo bevatten veel genen 'extra' informatie die niet essentieel is voor de productie van eiwitten.

Dus eerst gaan onze cellen door het mRNA om zich te ontdoen van de instructies die niet nodig zijn om een specifieke variant van een eiwit te maken.

Deze verwerking van mRNA wordt gedaan door een groep eiwitten genaamd **splits factoren**. Ze verwijderen de niet-gewilde delen van het mRNA zodat alleen de onderdelen overblijven die nodig zijn om een eiwit te maken.

In het geval van tau bevat één genetisch recept de instructies om 3-herhaling en 4-herhaling tau te maken. De versie die uiteindelijk gemaakt wordt hangt af van de splits factor genaamd **SRSF6**. Als SRSF6 mee gaat doen wordt het mRNA geknipt op een manier zodat de cellen het 4-herhaling tau maken.

Gezien het feit dat dit team heeft ontdekt dat er meer 4-herhaling tau in de hersenen van ZvH patiënten zit, vroeg Lucas' team zich af of SRSF6 meer actief zou zijn in de ZvH. Inderdaad, ze ontdekten verhoogde SRSF6 niveaus in ZvH neuronen. Meer nog, het bleek dat SRSF6 aan de klonten van het mutant huntingtine bleef plakken. Het lijkt alsof er een verwantschap bestaat tussen SRSF6 en iets wat in die inclusies zit. Een kandidaat is het mRNA voor het gemuteerde huntingtine eiwit, waarvan eerder is aangetoond dat SRSF6 eraan blijft kleven.

“

We kunnen 'meeliften op het succes van anderen' – we kunnen profiteren van wat onderzoekers naar Alzheimer en FTD al hebben geleerd over tau, hoe het problemen veroorzaakt en hoe we ertegen kunnen vechten.

”

De onderzoekers hebben ook aangetoond dat er een onbalans in 3-herhaling en 4-herhaling tau is in de hersenen van muizen met de ZvH mutatie. En wanneer ZvH muizen genetisch gemanipuleerd werden om minder tau te produceren, werden sommige van hun gebruikelijke ZvH-achtige bewegingsproblemen minder ernstig.

Meerdere vliegen in één klap

De algehele boodschap van dit onderzoek is dat het gemuteerde huntingtine gen gemuteerd huntingtin mRNA produceert, waar SRSF6 aan blijft kleven. De verhoogde niveaus van SRSF6 veranderen de balans van het mRNA voor een ander eiwit, tau – wat de overproductie van 4-herhaling tau veroorzaakt. Het 4-herhaling tau vormt dan gekke staafvormige structuren die bij kunnen dragen aan de problemen in ZvH hersenen.

Waarom is dit werk belangrijk? Wat maakt het uit dat staven van 4-herhaling tau zich vormen in de neuronen?

Tau heeft een slechte reputatie. Het is verbonden aan andere ‘degeneratieve’ hersenziekten zoals onder andere Alzheimer en frontotemporale dementie (FTD).

In één vorm van FTD is de aanwezigheid van te veel 4-herhaling tau in vergelijking met 3-herhaling tau genoeg om neurodegeneratie te veroorzaken. Dat klinkt bekend! Dat is precies wat het Spaanse team heeft opgemerkt in de ZvH hersenen.

Bij Alzheimer vormt tau structuren die ‘neurofibrillaire bundels’ worden genoemd, dat zijn grote kluwen van tau eiwit die de neuronen beschadigen.

Het opmerken dat tau betrokken kan zijn in de ZvH kan handig zijn, omdat we dan kunnen meeliften op het succes van anderen – we kunnen profiteren van wat onderzoekers naar Alzheimer en FTD al hebben geleerd over tau, hoe het problemen veroorzaakt en hoe we ertegen kunnen vechten.

Betekent dit dat de ZvH eigenlijk een tau probleem is, of ‘tauopathie’ zoals onderzoekers aandoeningen noemen waar tau verantwoordelijk voor is? Niet echt – we weten zeker dat de ZvH veroorzaakt wordt door een gemuteerd huntingtine gen. Dus het lijkt erop dat tau meespeelt in de ZvH, maar al de problemen die de mutatie veroorzaakt zijn zeker niet aan tau te wijten.

Deze nieuwe ziekte connectie geeft ons een fascinerende nieuwe kijk op de ZvH en hoe we het kunnen behandelen – en dankzij de samenhangende aard van wetenschap hebben we al wat inzicht in wat er gebeurt als tau meegesleept wordt in de strijd.



Splitsing factoren ‘knippen’ mRNA berichten, wat ervoor zorgt dat cellen verschillende variaties van een eiwit maken. In dit geval wordt de balans tussen 3-herhaling en 4-herhaling tau bepaald door de knip activiteiten van SRSF6.

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

Verklarende woordenlijst

frontotemporale dementie een degeneratieve hersenziekte welke problemen kan veroorzaken met spraak en gedrag

© 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 10 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/173>