

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

mTORC1 bepalend in Ziekte van Huntington muismodellen



De balans opmaken bij mTORC1: Een mogelijke nieuw idee voor ZvH therapie?

Geschreven door Joseph Ochaba op 19 februari 2016

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 27 januari 2015

Wat gebeurt er als je een defect onderdeel hebt in een machine? Dan maak je het! Een nieuwe studie toont aan dat het verhogen van de activiteit in een belangrijke machine genaamd 'mTORC1' in een muismodel van de ZvH leidt tot verbeterde motorische problemen en hersenafwijkingen geassocieerd met de ZvH. Deze recent gepubliceerde bevindingen zouden een nieuw doel voor het ontwikkelen van een therapie kunnen zijn voor Huntington onderzoekers.

Op zoek naar nieuwe doelen

Iedereen heeft twee exemplaren van het gen dat wetenschappers "huntingtine" noemen, en mensen met de ZvH hebben (ten minste) één mutant exemplaar geërfd van hun moeder of vader. Het gen zelf wordt niet schadelijk geacht, maar wat de cellen ermee doen wel. In het algemeen gebruiken cellen genen als instructies voor het maken van kleine machines genaamd proteïne (eiwitten).

Zoals het gen, wordt het eiwit dat ervan gemaakt wordt ook "huntingtine" genoemd. Dat kan een beetje verwarrend zijn. Het mutante huntingtine eiwit hoopt zich op in de loop der tijd, en beschadigt voornamelijk een regio in het brein genaamd het striatum. Binnenin de cellen van deze belangrijke hersenregio kan het mutante huntingtine eiwit schade berokkenen aan andere belangrijke machines die invloed hebben op hoe een cel groeit en overleeft.

Er wordt gedacht dat storingen in het werk van deze kleine machines die veroorzaakt worden door het mutant huntingtine ten grondslag liggen aan de ziekte. Hierom focussen veel wetenschappers hun onderzoek op het vinden van de gebroken tandwielen in de cellen met het mutante huntingtine. Welke veranderingen kunnen we zien als het mutante huntingtine aanwezig is? En als we die veranderingen oplossen, leidt dat dan tot verbetering in de symptomen van de ZvH?



mTORC is in eerste instantie ontdekt als het doel van een antibiotica genaamd "rapamycin". Rapamycin was oorspronkelijk geïsoleerd uit een bodemonster van de Paaseilanden (of "Rapa Nui")!

Eén van deze doelen is onlangs onderzocht door een team van wetenschappers onder leiding van Dr. Beverley Davidson aan de Universiteit van Iowa. Het onderzoek van de groep was gericht op een kleine machine genaamd ‘zoogdieren doelwit van rapamycin complex1’, oftewel afgekort mTORC1.

mTORC-wat?

Wat is mTORC1 precies? Voor cellen om te groeien, zich te delen en te overleven, moeten ze ervoor zorgen dat ze hun grondstoffen zorgvuldig en op de juiste manier gebruiken. Als er veel voedsel in de buurt is kunnen de cellen veel energie verbruiken. Echter, in tijden van schaarste moeten cellen veel conservatiever zijn en energie besparen.

Deze balans tussen het gebruiken en behoud van grondstoffen is waar mTORC1 om de hoek komt kijken. Het speelt een belangrijke rol in een belangrijke machine die in elke cel aanwezig is, en zorgt er constant voor dat de hoeveelheid energie die gebruikt wordt is afgestemd op hoeveel energie er binnenkomt. Je zou kunnen zeggen dat de machinerie die gestuurd wordt door mTORC1 de bankier van de cel is, die ervoor zorgt dat de boekhouding klopt.

“

Toen de mTORC1 activiteit in ZvH muizen hersteld was, genazen de gebieden in de hersenen die begonnen te krimpen en af te breken. De behandeling had ook een positief effect op bewegingsgedrag.

”

Een kapotte machine

Eerder werk door andere wetenschappers impliceerde veranderingen in de energie huishouding in de ZvH. Om meer informatie te krijgen over waarom dit gebeurde heeft

Davidsons team eerst gekeken naar de hersenen van ZvH patiënten en muismodellen van de ZvH. Ze hebben bewijs gevonden dat de activiteit van het netwerk dat gestuurd wordt door mTORC1 sterk verminderd was in de kwetsbare delen van de hersenen in de ZvH.

Vervolgens hebben ze virussen gebruikt om een krachtig “aan” signaal te geven aan het controle netwerk van de grondstoffen in de hersenen van ZvH-muizen, waarmee ze kunstmatig de activiteit van mTORC1 stimuleerden. Toen ze dit deden konden ze veranderingen meten die hen lieten zien dat hun duwtje gewerkt had – het systeem werkte harder dan in de hersenen van normale, niet-ZvH-muizen.

Toen de mTORC1 activiteit in ZvH muizen hersteld was, genazen de gebieden in de hersenen die begonnen te krimpen en af te breken. De behandeling had ook een positief effect op bewegingsgedrag, zoals het vermogen om te rennen op een draaiende balk (een taak waar Huntington muizen niet erg goed in zijn). Vele andere problemen die vaak worden gezien in ZvH muizen verbeterden, inclusief verhoogde cellulaire energieproductie.

Davidsons team ontdekte ook dat andere processen in de cel, waarvan eerder werd aangetoond dat ze defect waren in de ZvH, nu verbeterd waren door de behandeling. Eén van deze belangrijke processen wordt *autofagie* genoemd en is kort gezegd een biologisch opruimproces van ‘rotzooi’. Dit is extra belangrijk omdat autofagie zelf kan helpen om het mutant huntingtine

op te ruimen en dit kan misschien verklaren waar al deze



Het eiwit mTORC1 helpt cellen bij het behouden van een zorgvuldige balans tussen energie productie en energie consumptie. In ZvH hersenen lijkt deze zorgvuldige balans verstoort te zijn.

voortgang vandaan komt.

Interessant genoeg heeft eerder werk juist het tegenovergestelde resultaat voorspeld – dat toename van de mTORC1 activiteit zou leiden tot afname in autofagie. Waarom het tegenovergestelde resultaat werd gezien in ZvH hersenen is een mysterie dat waarschijnlijk nieuwe aspecten gaat onthullen van hoe een cel werkt.

Het was opwindend om te zien dat sommige voordelen van de toename van mTORC1 activiteit werden gezien bij muizen die behandeld werden nadat ze ziek waren geworden. Deze resultaten zijn belangrijk omdat ze aantonen dat hersencellen in staat zijn om te reageren op een behandeling zelfs na de aanvang van de ziekte.

Balanceer oefening

Ondanks dat dit werk erg opwindende wetenschap is, is het belangrijk te vernoemen dat de activiteiten van deze systemen heel nauwkeurig uitgebalanceerd zijn. Een eerder onderzoek naar mTORC1 in de spieren van ZvH muizen toonde toegenomen activering aan. Je leest het goed – dit zijn tegenovergestelde resultaten.

Als dit ook het geval is bij mensen met de ZvH, dan kan het moeilijk zijn om een manier te vinden om de activiteitsniveaus van mTORC1 te veranderen op verschillende manieren in verschillende weefsels. Echter, het is wel duidelijk dat dr. Davidsons resultaten suggereren dat het mTORC1 mechanisme in de ZvH hersenen is verslapt, en dat het verbeteren van dat mechanisme een beschermend effect heeft.

Wat al dit onderzoek suggereert is dat de interactie tussen mTORC1 en huntingtine zich in een gevoelig evenwicht bevindt en dat het verbeteren en herstellen van dit mechanisme moet gebeuren op precies het juiste niveau om meer schade te vermijden. Het is een ‘Goudlokje effect’ waarbij mTORC1 niveaus precies goed moeten zijn – te weinig of teveel is schadelijk!

“

Wat al dit onderzoek suggereert is dat de interactie tussen mTORC1 en huntingtine zich in een gevoelig evenwicht bevindt en dat het verbeteren en herstellen van dit mechanisme moet gebeuren op precies het juiste niveau om meer schade te vermijden.

”

Verstoren van de balans

Er moet nog veel gedaan worden om deze opwindende wetenschappelijke resultaten te vertalen naar therapieën. Een belangrijke kwestie is hoe ingewikkeld deze systemen en doelen zijn om te bestuderen voor wetenschappers. Bijvoorbeeld, andere neurologische stoornissen zoals het fragiele X-syndroom en autisme laten overactieve mTORC1 activiteit zien, terwijl mTORC1 juist verminderd is in ALS en de ZvH.

Deze opwindende nieuwe wetenschap herinnert ons er ook aan dat wanneer we onvoorziene resultaten krijgen we vaak de meest interessante dingen leren. Het beantwoorden van de nieuwe vragen die opgekomen zijn door dit onderzoek kan misschien nieuwe wegen openen voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor de ZvH.

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

© 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 23 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/186>