

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

Nieuwe doelen op de bank zetten: het DNA herstel eiwit 'ATM' is overactief in de ziekte van Huntington.



De ZvH zorgt ervoor dat het eiwit "ATM" overrijverig wordt. Nu zoeken we medicijnen die het ATM tot bedaren brengen

Geschreven door Terry Jo Bichell op 25 juli 2016

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri; Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 9 maart 2015

Een recent onderzoek door het Yang laboratorium aan de UCLA wijst naar een nieuw idee om schade aan de neuronen in de ziekte van Huntington te voorkomen. De strategie bestaat uit het afzwakken van een te behulpzaam eiwit genaamd 'ATM'. Binnenin neuronen speelt ATM een cruciale rol in het repareren van de infrastructuur van de cel, een beetje zoals een bruginspecteur. Maar het verlengde ZvH eiwit kan er toe leiden dat ATM de schade aan het DNA verkeerd interpreteert.

Natuurlijke inspecteurs, herstelteam en sloopteam

ATM (de engelse afkorting van pinautomaat) heeft helemaal niks te maken met een pinautomaat. ATM is een afkorting van 'Ataxia Telangiectasia Mutated' omdat het een gen is dat bewegingsproblemen genaamd Ataxia Telangiectasia kan veroorzaken. Maar het speelt misschien ook een rol in de ZvH.

De functie van ATM in een cel is vergelijkbaar met een bouwinspecteur. Wanneer bruggen oud worden gaan ze vaak roesten, en onderdelen moeten vervangen worden om de wegen veilig te houden. De meeste bruggen worden eens per jaar geïnspecteerd door onverschrokken ingenieurs met klimuitrusting die bepalen of een brug gerepareerd kan worden of moet worden afgekeurd.

Binnenin onze cellen vertoont ons DNA ook slijtage over de jaren, wat scheuren en zelfs breuken in de structuur veroorzaakt. Deze schade aan DNA komt voor als een normaal onderdeel van het verouderingsproces, maar het wordt vroeger en vaker dan verwacht gezien bij ZvH patiënten. DNA schade wordt ook gezien in diermodellen en celmodellen van de ZvH.

De taak van het ATM eiwit is om dit soort DNA schade te detecteren, en dan rond de beschadigde plek te blijven hangen terwijl ze een gespecialiseerd team van eiwitten oproepen om reparaties te komen uitvoeren. Als de schade te groot is, dan activeert het ATM een ander team van eiwitten, een soort sloopteam, dat de beschadigde cellen afkeurt en opruimt. Het is een lastig beroep – een overrijverige inspecteur loopt het risico een structuur te vroeg af te keuren, terwijl een onoplettende inspecteur kan falen om structurele schade te detecteren en te repareren.

De juiste beslissing maken

Echte bouwinspecteurs communiceren normaal gesproken met hun team door middel van walkie-talkies. In cellen wordt er gecommuniceerd door middel van het bevestigen van chemische labels, bekend als fosfaat groepen, aan de juiste eiwitten. ATM roept het herstelteam door het 'fosforyleren' van een eiwit genaamd H2AX. H2AX vestigt zich dan op het bouwterrein waar de DNA schade zich bevindt en start met de herstelwerkzaamheden. Als de schade te groot is fosforyleert het ATM een ander eiwit, genaamd p53, dat het sloopteam brengt in plaats van het herstelteam. Het sloopteam sluit de hele cel af in een proces genaamd 'apoptosis', of het programmeert de dood van een cel. Het is duidelijk dat er een boel problemen kunnen ontstaan wanneer een sloopteam per ongeluk wordt opgeroepen.

Het werk dat gedaan is in het Yang laboratorium laat zien dat ATM signalering is toegenomen in de ZvH, en dat de signalering scheef kan groeien. Wanneer cellen met de ZvH mutatie gestrest waren, lieten ze meer H2AX fosforylering zien, en meer celdood dan verwacht. Overmatige H2AX fosforylering werd ook gezien in hersenweefsel van ZvH patiënten, in het bijzonder in de delen van de hersenen die er bekend om staan kwetsbaar te zijn in de ZvH.

De vraag is of extra ATM signalering in de ZvH een goed iets is, of juist niet. In kwetsbare delen van de hersenen kan de ZvH meer schade aan het DNA veroorzaken dus kan ATM het goede doen door H2AX op te roepen om de schade te herstellen. Aan de andere kant, als overrijverige ATM signalering één van de nadelige effecten is dat veroorzaakt wordt door het verlengde ZvH eiwit, dan is het wellicht een goed doelwit voor een potentiële behandeling.

Minder is meer

ATM is essentieel voor een goede gezondheid - patiënten met mutaties in beide kopieën van het ATM gen hebben een serieuze kwaal genaamd Ataxia Telangiectasia. Echter, het hebben van slechts één functionele kopie van het ATM gen lijkt geen problemen te geven.

Met dit in gedachten heeft het Yang laboratorium ATM op verschillende manieren onderzocht. Ze zijn begonnen bij het terugbrengen van de hoeveelheid ATM in ZvH cellen die geteeld werden in petrischaaltjes, en ze ontdekten dat het blokkeren van ATM signalering de cellen



Net zoals bruginspecteurs is de taak van het ATM eiwit om structurele schade in het DNA op te sporen, en te bepalen of het gerepareerd kan worden of moet worden afgekeurd.

“

Op dit punt weten we nog niet hoe het ZvH eiwit abnormale ATM signalering veroorzaakt. Maar het afzwakken van ATM lijkt een veelbelovende nieuwe manier om de ZvH te behandelen, en misschien zelfs om schade door de ZvH mutatie te voorkomen.

”

gezonder maakten. Op de één of andere manier heeft het ATM signaleringssysteem vaker het sloopteam dan het herstelteam opgeroepen voor ZvH cellen.

Het onderzoeksteam heeft toen gekeken naar fruitvliegjes met de ZvH mutatie die moeite hebben met coördinatie wanneer ze in testbuizen klimmen. Ze ontwikkelden ZvH fruitvliegjes met een halve dosis ATM (slechts één kopie van het ATM gen). Deze vliegjes konden veel beter klimmen dan de gewone ZvH vliegjes.

Toen de onderzoekers uiteindelijk muizen met een 'halve ATM dosis' gingen kruisen met ZvH muizen vonden ze het meest overtuigende resultaat – de ZvH muizen leken gezond! ZvH muizen met minder ATM bewogen beter, lieten minder tekenen van depressie zien, hadden minder opeenhoping en minder hersenatrofie dan de ZvH muizen met normale hoeveelheden ATM. In andere woorden, het hebben van de halve hoeveelheid ATM voorkomt sommige problemen die veroorzaakt worden door de ZvH.

ATM op de bank zetten

Het is mogelijk om de ATM activiteit te verminderen met een klein moleculair medicijn, een remmer genaamd. De onderzoekers voegden ATM remmers toe aan neuronen die gekweekt waren in een petrischaaltje, en ze ontdekten dat het de cel beschermt tegen schade die gemaakt werd door het ZvH eiwit. Dit creëert de mogelijkheid voor het ontwikkelen van een ATM remmend medicijn om de ZvH te behandelen.

Op dit punt weten we nog niet *hoe* het ZvH eiwit abnormale ATM signalering veroorzaakt. Maar twee andere studies hebben hetzelfde gevonden, en dit soort onafhankelijke replicatie geeft ons het vertrouwen dat we op de juiste weg zijn. Samen suggereren de uitkomsten van deze onderzoeken dat het afzwakken van ATM een veelbelovende nieuwe manier is om de ZvH te behandelen, en misschien zelfs om schade door de ZvH mutatie te voorkomen.

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



Waar bouwinspecteurs normaal gesproken met hun team communiceren door middel van walkie-talkies wordt er in cellen gecommuniceerd door middel van het bevestigen van chemische labels, bekend als fosfaat groepen, aan de juiste eiwitten.

© HDBuzz 2011-2018. 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 18 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/192>