

Een betere muis(val) bouwen: Een nieuw model voor de Ziekte van Huntington

Nieuw muismodel geeft inzicht in de ZvH

Geschreven door Melissa Christianson | 21 april 2017 | Bewerkt door Dr Jeff Carroll
Vertaald door Lieke Klein Haar | Origineel gepubliceerd op 16 maart 2015

Het meeste onderzoek naar de Ziekte van Huntington wordt gedaan met diermodellen die de menselijke ziekte nabootsen. Echter, deze modellen laten slechts enkele symptomen van de ziekte zien, en er zijn een paar belangrijke symptomen die helemaal niet voorkomen bij de diermodellen. Spannend nieuw onderzoek zet grote stappen in de richting van het oplossen van deze problemen – en het leert ons tegelijkertijd nieuwe dingen over de ziekte.

Een recept voor ziekte

De ZvH wordt veroorzaakt door een specifieke verandering in een enkel menselijk gen. Het Huntington gen is van zichzelf al tamelijk groot – meer dan 10 keer zo groot als een gemiddeld menselijk gen – en het wordt nog groter in de ZvH omdat een klein deel te vaak wordt herhaald.



Net zoals een koekjes recept instructies geeft over hoe je koekjes moet bakken, zo geeft het Huntington gen instructies hoe het Huntington eiwit aan te maken.

Foto of beeldvorming: [Free Images](#)

Hoewel een klein beetje herhaling geen groot probleem lijkt, wordt het probleem toch duidelijk wanneer we bedenken dat genen **handleidingen** zijn: ze vertellen de cellen in ons lichaam hoe ze de eiwitten moeten maken die ze nodig hebben om soepel te functioneren. Als voorbeeld, denk aan wat er gebeurt als je een stap herhaalt bij het maken van chocolate

chip koekjes – als je, in plaats van precies 2 kopjes bloem, steeds weer 2 kopjes en weer 2 kopjes en weer 2 kopjes toevoegt. Zelfs al bevat je deeg de goede ingrediënten, de koekjes worden chocolade stenen in plaats van een zachte lekkernij.

Dit is vergelijkbaar met wat er gebeurt in de ZvH. Net zoals het koekjes recept instructies geeft over hoe je koekjes moet bakken, zo geeft het Huntington gen instructies hoe het Huntington eiwit aan te maken. Wanneer er extra herhalingen in het gen zitten, wordt het eiwit niet goed gemaakt.

Ondanks dat we precies weten wat er verkeerd gaat in het genetische recept in de ZvH, begrijpen we helaas nog niet hoe we het eiwit weer heel kunnen maken.

Hier, daar, en overal.

Een deel van de reden waarom wetenschappers dit nog niet begrijpen is omdat ze niet weten wat het normale werk van het Huntington eiwit is en dus hoe het genetisch recept invloed heeft op dat werk.

Voor de meeste eiwitten in een cel geldt dat de plaats waar het eiwit zich bevindt een grote aanwijzing is voor wat het doet. Als het werk van een eiwit is om je DNA te beschermen, dan vind je het eiwit pal naast het DNA van de cel. Als het werk van een eiwit is om dingen in of uit een cel te verplaatsen, dan vind je het eiwit aan de randen van de cel.

Voor een Huntington eiwit werkt deze strategie simpelweg niet – want het Huntington eiwit is **overal**. Het zit niet alleen in onze hersenen, maar ook in de spieren, huidcellen en elke andere cel in het menselijk lichaam.

Erger nog, het zit op meerdere plekken in al deze cellen. Als je aan een cel denkt alsof het een fabriek is, dan heeft elke cel twee belangrijke delen: de werkplaats waar al het werk plaatsvindt (bekend als het cytoplasma) en de controlekamer waar orders gegeven worden en besluiten worden genomen (bekend als de nucleus). Het Huntington eiwit bevindt zich op beide plaatsen.

Omdat het eiwit zo verspreid is, is het erg moeilijk voor wetenschappers om te ontdekken waarom het veranderen van het eiwit leidt tot de symptomen die we zien bij mensen.

Van muizen en mensen.. en wormen en vliegen en apen

“De meeste diermodellen met de ZvH laten slechts een of enkele symptomen zien, en een aantal belangrijke symptomen komen helemaal niet voor bij de diermodellen. ”

Gelukkig zijn wetenschappers over de hele wereld dit probleem aan het bestuderen. Om hen te helpen, gebruiken ze slimme genetica om de genetische verandering van de menselijk ziekte in dieren na te bootsen. Ze werken met wormen, fruitvliegjes, muizen, ratten en apen – een ware ark aan verschillende soorten. De wetenschappers kunnen dan specifieke vragen stellen over de ziekte op een manier die onmogelijk, of in ieder geval onethisch is, bij mensen.

Hoewel het verleidelijk is om te denken dat deze slimme genetica de ZvH in dieren 'creëert', is het belangrijk om te onthouden dat de ZvH een zeer *menselijke* ziekte is. In feite laten de meeste diermodellen met de ZvH slechts een of enkele symptomen zien, en een aantal belangrijke symptomen komen helemaal niet voor bij de diermodellen.

Laten we een betere muis(val) bouwen

Om dit probleem aan te pakken hebben wetenschappers uit het laboratorium van William Yang aan de UCLA besloten om een ZvH muismodel naar het volgende niveau te tillen. Dit model begon niet met een normale muis, maar met een muis die genetisch aangepast is met het menselijke ZvH gen en al zijn extra herhalingen.

De UCLA onderzoekers vermoeden dat andere delen van het Huntington gen ook belangrijk zijn. In het bijzonder waren ze geïnteresseerd in een klein gedeelte aan het begin van het gen, vlak voor de herhalingen. Dit kleine beginstukje heeft invloed op waar het Huntington eiwit de cel binnenkomt: in het cytoplasma (de werkvloer) of de nucleus (de controlekamer). De meeste modellen van de ziekte negeren dit stukje van de gen, maar de UCLA onderzoekers dachten dat dit de ziekte kon beïnvloeden.

Ze hebben dit idee getest door het maken van een 2.0 versie van bovengenoemde muis. Om dit te doen namen ze twee verschillende versies van het menselijke Huntington gen – een van een normale lengte, en een met de extra herhalingen die de ziekte veroorzaken. Van elke versie verwijderden ze het kleine beginstukje. Dit is een kleine, maar potentieel belangrijke, verandering – net als het breken van de punt van een potlood. Daarna zetten ze elke versie terug in de muizen en stelden ze de vraag of de muizen Huntington-achtige symptomen zouden vertonen net zoals volwassenen.

De resultaten zijn binnen

U weet al dat deze onderzoekers iets interessants hebben gevonden – anders zou u niet lezen over hun werk op HDBuzz!

De UCLA wetenschappers ontdekten dat de muizen met de lange versie van het gen Huntington-achtige symptomen ontwikkelden – terwijl de muizen met de normale versie gezond waren. Dit hadden ze al verwacht, aangezien de lange versie Huntington-achtige symptomen in allerlei dieren veroorzaakt.

Echter, deze symptomen verschenen *veel eerder* en waren *veel ernstiger* dan wanneer het kleine beginstukje (de afgebroken punt van het potlood) intact was gelaten.



In hun nieuwe model hebben wetenschappers normale en lange versies van het Huntingtongen genomen, een klein beginstukje ter grootte van een potloodpunt verwijderd, en deze genen bij muizen ingebracht.

Nog spannender zelfs was het *type* symptomen dat te zien was in de zieke muizen. Deze muizen ontwikkelden specifieke bewegingsstoornissen, sterk verslechterde loopproblemen, en spontaan omvallen. Al deze symptomen zijn **opvallend vergelijkbaar** met de symptomen bij mensen met de ziekte. Wetenschappers hebben deze belangrijke symptomen, die een significante handicap voor mensen met de ZvH kunnen veroorzaken, **nooit eerder nagebootst** in eerder onderzoek.

Naast deze nieuwe symptomen vertoonden de zieke muizen ook andere belangrijke kenmerken van de ZvH, zoals het verlies van hersencellen en gewichtsverlies.

En nu?

Deze nieuwe muizen geven de Huntington gemeenschap een krachtig hulpmiddel, want ze bieden een nieuwe manier om te ontleden waarom en hoe belangrijke symptomen opkomen. Ze zullen ook nuttig zijn voor het vroege testen om te kijken of potentiële therapieën deze belangrijke symptomen kunnen verbeteren.

Deze muizen helpen de wetenschappers vooral meer te leren over hoe het Huntington eiwit werkt – zoals waar ze zaken doen. Door de nieuwe muizen te bestuderen hebben de wetenschappers geleerd te focussen op locatie, locatie, locatie – waar het Huntington eiwit naartoe gaat in een cel is echt belangrijk.

Hoe gaan we van hieruit verder?

Als u goed hebt opgelet heeft u gemerkt dat **al** het onderzoek waar we over praten gedaan is met muizen. Omdat Huntington een menselijke ziekte is moeten we al deze spannende nieuwe informatie met een korreltje zout nemen: meer onderzoek is nodig om te kunnen beoordelen of dezelfde dingen opgaan voor mensen.

Bovendien, terwijl het nieuwe model zeer goed de Huntington-achtige symptomen nabootst, vereist het een DNA verandering (het verwijderen van het kleine beginstukje van het Huntington gen) die niet gebeurt in de menselijke ziekte. Wetenschappers zijn nog bezig om te onderzoeken waarom deze extra wijziging de symptomen in muizen beïnvloed, en wat dit betekent voor de menselijke ziekte.

Tot slot, hoewel de nieuwe informatie die we hebben geleerd zeker zal helpen bij het ontwikkelen en testen van therapieën voor de ZvH, is het onderzoek zelf **geen behandeling**. Directe effecten van dit nieuwe onderzoek voor de gemeenschap zijn nog ver weg. Toch zijn de nieuwe resultaten zeer spannend omdat elk beetje meer dat we leren over de ziekte, de genen en het eiwit, maakt dat de reis op weg naar een effectieve behandeling sneller en soepeler verloopt.

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

GLOSSARIUM

therapieën behandelingen

© HDBuzz 2011-2025. 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 16 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/193>