

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

[Nieuws](#) [Glossarium](#) [Over HDBuzz](#)
[Over HDBuzz](#)

[Personen](#) [Veel Gestelde Vragen](#) [Legaal Sponsoring](#) [Delen](#) [Statistieken](#) [Onderwerpen](#) [Contact](#)

[Volg](#)

[Volg](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [RSS Feed](#) [E-mail](#)

[Zoeken in HDBuzz](#)




 [Nederlands](#)

[Nederlands](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Meer informatie.....](#)

 **Bent u op zoek naar ons logo?** U kunt ons logo downloaden en meer informatie over het gebruik van het logo verkrijgen op onze [deelpagina](#).

Nieuw onderzoek laat zien dat een antioxidant gen kwetsbare neuronen beschermt

Onderzoekers gebruiken een nieuwe techniek in een ZvH-muis om een gen te ontdekken, Gpx6, dat kwetsbare neuronen beschermt.



Geschreven door [Leora Fox](#) 3 september 2018 Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#) Vertaald door [Lieke Klein Haar](#) Origineel gepubliceerd op 6 april 2015

Onderzoekers hebben een nieuwe techniek ontwikkeld die hen in staat stelt om genen te screenen die kunnen bijdragen aan de progressie van de ziekte van Huntington en andere [neurodegeneratieve](#) aandoeningen. Dit is de eerste keer dat dit mogelijk is in het centrale zenuwstelsel van zoogdieren. De techniek is gebruikt in een ZvH muis om een [antioxidant](#) gen te ontdekken, Gpx6, dat neuronen beschermt.

Elegante modellen voor eminente vragen

ZvH onderzoekers zijn continu bezig met het zoeken naar aanwijzingen die de grote vragen achter hun werk verklaren. Waarom veroorzaakt een enkel genetische mutatie een complexe en progressieve neurologische aandoening? Op welke moleculaire paden moeten we ons focussen om toe te werken naar succesvolle behandelingen?

Bevindingen van eenvoudige modelsystemen, zoals gist, of cellen in een schaal, vertalen zich niet altijd naar het zenuwstelsel van zoogdieren

Simpele modellen, zoals gist of cellen in een petrischaaltje, worden vaak gebruikt om grote aantallen genen te 'screenen' die mogelijk een belangrijke rol spelen in het beschadigen of beschermen in de loop van de ziekte. Maar de bevindingen laten zich niet altijd vertalen naar het zenuwstelsel van zoogdieren - dit is een groot obstakel in het onderzoeksproces.

Recent heeft een team van onderzoekers een nieuwe methode ontwikkeld voor het testen van genen die beschermend werken *in het centrale zenuwstelsel* van zieke muismodellen. Ze besloten om hun nieuwe techniek als eerste uit te proberen op een ZvH muismodel, en ze ontdekten een gen dat belangrijk is voor het in leven houden van kwetsbare cellen en dat verbeterd gedrag bevordert. Maar hoe wisten ze naar welke genen ze moesten kijken?

Allereerst: de zoektocht naar veranderingen in ouder wordende neuronen

Het onderzoeksteam wordt geleid door dr. Miriam Heiman aan de Broad Institute van MIT en Harvard University. Ze focusten op neuronen in het striatum, een gedeelte van de hersenen dat beweging, humeur en motivatie aanstuurt. Striatum cellen zijn het meest kwetsbaar voor degeneratie in de vroege stadia van de ZvH.

Neuronen veranderen doorgaans wanneer de leeftijd toeneemt, waarbij verschillende combinaties van genen telkens aan- en uitgezet worden. Het team onderzocht eerst normale muizen om de veranderingen in 'gen expressie' in het striatum tijdens het ouder worden in kaart te brengen. Ze vergeleken muizen van 6 weken oud met muizen van 2 jaar oud. (Normaal gesproken leven laboratorium muizen ongeveer 2,5 jaar). Deze veranderingen kunnen ons vertellen hoe elk gen verandert gedurende het ouder worden, en geeft belangrijke informatie over welke genen betrokken zijn bij de progressie van de ziekte.

Toen ze in het striatum van gezonde muizen van 6 weken en 2 jaar oud zochten naar veranderingen in genexpressie zagen ze de grootste veranderingen in genen die optreden tegen oxidatieve stress, inclusief een gen genaamd Gpx6.

Een **antioxidant** belangrijk tijdens het ouder worden

“Gpx6 stond bovenaan de genenlijst die, wanneer uitgeschakeld, de dood van neuronen in het striatum van ZvH-muizen veroorzaakte. ”

Gpx6 is onderdeel van een familie eiwit-antioxidanten. Mensen die vaker HDBuzz lezen herinneren zich misschien dat een ander lid van de Gpx familie, de Gpx1, geïdentificeerd werd als belangrijk in een gistmodel van de ziekte van Huntington (<http://nl.hdbuzz.net/156>). Wat is de rol van deze eiwitten die steeds weer opduiken in ZvH-onderzoek?

Antioxidanten werken tegen oxidatieve stress veroorzaakt door reactieve zuurstofsoorten (ROS), een bijproduct van het normale [metabolisme](#). Oxidatieve stress neemt toe tijdens het ouder worden - en nog meer bij ziekte. (Voor een overzicht van oxidatieve stress en de impact ervan op de behandeling van de ziekte van Huntington, bekijk dit vorige artikel van HDBuzz: <http://nl.hdbuzz.net/107>).

Na het ontdekken van enkele belangrijke leeftijdsgerelateerde veranderingen in genexpressie in het meest kwetsbare hersengebied bij de ziekte van Huntington, het striatum, waren de onderzoekers klaar om hun nieuwe techniek in een muismodel van de ZvH te proberen.

Introductie van SLIC

De methode wordt SLIC genoemd, voor 'synthetische letaliteit (dodelijkheid) in het centrale zenuwstelsel'. Het idee achter "synthetische letaliteit" is dat een combinatie van twee genetische veranderingen soms schadelijker is dan één van de veranderingen alleen. Net zoals een schommel (een wip) in evenwicht is met kinderen aan elke kant, is er een balans in de genexpressie die een cel gezond houdt. Eén mutatie alleen is misschien niet genoeg om de wip uit balans te brengen. Maar als er mutaties zijn in twee verschillende genen van eenzelfde cel, is het net alsof je twee extra kinderen van één uiteinde van de wip afhaalt: het evenwicht is verstoord en die cel zal veel eerder sterven dan een cel met slechts één mutatie.

We kunnen de mutatie van de ziekte van Huntington zien als een groot kind op de wip: elk ZvH-[neuron](#) is al in onbalans en verschoven naar degeneratie. Gebruikmakend van de SLIC-techniek in een veelvoorkomend ZvH-muismodel genaamd de R6 / 2, dat menselijke huntingtine bevat met de zich herhalende CAG-mutatie, vroegen de auteurs: "Welke genen zijn zwaar genoeg om dat onevenwicht tegen te gaan?". Als het huntingtine met verlengd CAG zich aan één kant van de wip bevindt, en er veel genen aan de andere kant zitten, welk gen zou, als het zou springen, de ZvH-kant laten neerstorten?

Het principe achter SLIC is dat de onderzoekers veel genen tegelijk kunnen 'stilzetten', maar slechts één gen per [neuron](#), en zo kunnen zien welke dodelijk zijn in combinatie met mutant huntingtine.

We kunnen de mutatie van de ziekte van Huntington zien als een groot kind op een wip: elke ZvH-neuron is al in onbalans.

Zo ziet hun coole nieuwe techniek eruit, uitgelegd in drie stappen.

1) Selecteer en groep genen om uit te schakelen met korte haarspeld [RNA](#)'s (shRNAS).

shRNA's zijn kleine [RNA](#)-sequenties die een gen kunnen 'stilzetten' door het te binden aan het [RNA](#)-bericht. Hierdoor wordt het gen nooit in eiwit omgezet en wordt het effectief kortgesloten. De onderzoekers selecteerden een groep shRNA's die genen zouden uitschakelen, en die belangrijk zijn voor de ziekte van Huntington en het verouderende striatum. Op basis van de genexpressieveranderingen in het striatum vonden ze ongeveer 100 verschillende genen zoals Gpx6 om stil te zetten, inclusief sommige genen die eerder al door andere wetenschappers werden geïdentificeerd.

2) Injecteer de gekozen groep shRNAS in het striatum van ZvH muismodellen

Om in neuronen te geraken, zijn de shRNA's verpakt in speciale virussen. Dit zijn niet de soort virussen die de muis verkouden zouden kunnen maken - ze worden specifiek gebruikt in onderzoek om moleculen af te leveren die genetische veranderingen veroorzaken. Wanneer de virussen in het striatum van de ZvH-muis worden geïnjecteerd, ontvangt elk [neuron](#) een enkel shRNA dat één gen in die cel stilzet. Dit gebeurt in heel veel neuronen - ongeveer 250.000 per injectie! Deel dat door de 100 verschillende genen die ze hebben gekozen, en ze kunnen testen wat er gebeurt met 2.500 cellen met de ZvH-mutatie die door een ander gen tot zwijgen werden gebracht.

3) Controleer welke genen ervoor zorgen dat de ZvH neuronen sterven.

Als het stilleggen van een bepaald gen bijzonder slecht was voor een cel in het striatum met de ZvH-mutatie, zou die cel niet overleven. Het geïnjecteerde shRNA zou verdwijnen als de cel zou sterven, maar aanwezig blijven in een cel die leefde. Door een genetische sequentietest uit te voeren om elk shRNA te detecteren, konden de onderzoekers aangeven welke genen het schadelijkst waren: één maand na de injectie zouden er daar veel minder van zijn. Dit zou aanduiden welke genen het meest belangrijk waren voor de overleving van kwetsbare neuronen in het striatum in de ZvH.

“Dat de onderzoekers ervoor kozen om hun nieuwe techniek te testen in een model van de ziekte van Huntington, getuigt van de kracht van de onderzoeksinstrumenten en samenwerkingsinspanningen van de ZvH-gemeenschap. ”

Dus, welke genen waren het meest belangrijk?

Gpx6 stond bovenaan de lijst met genen die, toen de wip viel, de dood van neuronen in het striatum van ZvH-muizen veroorzaakte. Bovendien, het omver gooien van Gpx6 in normale muizen was niet zo slecht voor neuronen als bij ZvH-muizen. Dit is de kern van 'synthetische letaliteit' - de ZvH-genmutatie plus het omver gooien van de beschermende Gpx6 is een ingreep die echt slecht is voor neuronen in het striatum. Dus als Gpx6 echt belangrijk is voor bescherming, zou het toevoegen hiervan de symptomen in de ZvH-muizen kunnen verbeteren?

Om dit te testen hebben de onderzoekers Gpx6 tot overexpressie gebracht in het striatum van de ZvH-muis - dit betekent dat ze genetisch extra Gpx6 hebben toegevoegd. De muizen vertoonden verbeteringen in gedrag bij twee bewegingsopdrachten - geen totaal herstel, maar beter dan ZvH-muizen zonder extra Gpx6. ZvH-muizen die extra Gpx6 kregen, hadden ook minder degeneratie in het striatum.

Een bewezen onderzoekspad en een nieuwe methode

Over het algemeen zijn de bevindingen van deze studie in overeenstemming met ander onderzoek dat Gpx6 identificeert als belangrijk voor de bescherming van cellen tijdens de progressie van de ziekte van Huntington. Er zijn bestaande geneesmiddelen die de werking van Gpx-eiwitten kunnen nabootsen, wat een belangrijke overweging is bij het voortzetten van de studie van een moleculaire ziekte. Verbeteringen in het gedrag van de muizen in deze studie waren bescheiden, maar suggereren nog steeds dat oxidatieve stressroutes een kritieke onderzoeksrouten vormen.

Bovenal introduceert deze studie een nieuwe methodologie, SLIC, die kan worden gebruikt voor het testen van relevante moleculaire routes in veel verschillende soorten ziektemodellen in het centrale zenuwstelsel van zoogdieren. Dat de onderzoekers ervoor kozen om het eerst te testen in een muismodel van de ziekte van Huntington, getuigt van de kracht van de onderzoeksinstrumenten en samenwerkingsinspanningen van de ZvH-gemeenschap.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)



Leer meer

[Synthetische letale screening in het centrale zenuwstelsel van zoogdieren identificeert Gpx6 als een modulator van de ziekte van Huntington. \(volledige artikel vereist betaling of abonnement\)](#)

Onderwerpen
[diermodel](#) [muismodel](#) [oxidatieve stress](#)

[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

[Vooruitgang op vele fronten in de strijd tegen het eiwit dat de ziekte van Huntington veroorzaakt](#)

7 maart 2019

[Een gerecycled medicijn geeft ons nieuwe inzichten in de ZvH](#)

30 november 2018

[Een medicijn tegen multiple sclerose voor de ziekte van Huntington: werkt het echt of is het te mooi om waar te zijn?](#)

30 oktober 2018

[Vorige](#)[Volgende](#)

- Glossarium
- **neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).
- **metabolisme** proces waarbij cellen voedingsstoffen tot zich nemen en omzetten in energie en nieuwe bouwstenen om cellen te vormen en te herstellen
- **antioxidant** een chemische stof die schadelijke stoffen kan 'opdweilen' nadat cellen de energie uit het voedsel hebben gehaald.
- **neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft
- **RNA** chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten
- [Lees meer definities in de verklarende woordenlijst](#)

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

HDBuzz

[Nieuws](#)

[Eerder uitgelicht](#)

[Over HDBuzz](#)

[HDBuzz sponsors](#)

[Websites met inhoud van HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Personen

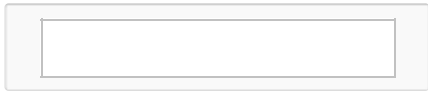
[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Volg HDBuzz

Schrijf u in voor onze maandelijkse samenvatting per e-mail door het invoeren van uw e-mailadres hieronder of bekijk meerdere opties op onze [maillijst pagina](#)

<input type="text" value="Niet invullen"/>	<input type="text" value="E-mailadres"/>	<input type="button" value="Volg"/>
--	--	-------------------------------------



© HDBuzz 2011-2019. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de [Creative Commons Licence](#).

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Bekijk onze [Voorwaarden voor het gebruik](#) voor volledige informatie.

© HDBuzz 2011-2019. 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

Generereerd op 22 april 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/194>

Sommige tekst op deze pagina is nog niet vertaald. Het is hieronder weergegeven in de oorspronkelijke taal. We zijn bezig om alle inhoud zo snel mogelijk te vertalen.