



Vroege blootstelling aan het ZvH-eiwit kan levenslang symptomen veroorzaken.

Nieuwe studie op muizen suggereert dat het mutant ZvH gen schade kan aanrichten gedurende embryonale ontwikkeling

Geschreven door [Mr. Shawn Minnig](#) 14 februari 2017 Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#)
Vertaald door [Vik Hendrickx](#) Origineel gepubliceerd op 28 juni 2016

Het Huntington-gen heeft vele taken. Wanneer een 'gezond' ZvH-gen werkt zoals het hoort draagt het o.a. bij aan de ontwikkeling van normale embryo's. Onderzoekers hebben lang verondersteld dat ook het overgeërfde 'gemuteerde' ZvH-gen daartoe in staat zou zijn. ZvH patiënten ontwikkelen zich immers normaal, slechts later in het leven vertonen zij ziektekenen. Een verrassende nieuwe bevinding suggereert dat we wellicht goed moeten nadenken over deze veronderstelling!

Jacht op Huntingtine Functies

Als men vertrouwd is met de ZvH weet men dat deze wordt veroorzaakt door een mutatie in een gen dat instructies levert voor de bouw van een eiwit dat men enigszins verwarrend 'huntingtine' noemt. Vergelijk dit met een drukfout in een kookboek: een langer dan normale reeks DNA letters (C-A-G) in het Huntington-gen geeft foute instructies waardoor huntingtine eiwit ontstaat waarvan de normale werking verstoord is. Dit veroorzaakt aan de ZvH gerelateerde symptomen zoals humeurigheid, emotionele onstandvastigheid, verstoorde denkprocessen en onwillekeurige bewegingen.

Zoals een grote fabriek steunt op de inzet van alle werknemers afzonderlijk die elk kleine taken vervullen, zo heeft elk eiwit een taak (of meerdere taken) zodat het geheel op een ordelijke manier blijft functioneren. Wanneer een genetische mutatie ontstaat – zoals een drukfout in het kookboek - en de instructies niet correct zijn (zoals gebeurt in de ZvH) ontstaan er doorgaans fouten omdat het eiwit niet meer functioneert zoals voorheen, of omdat de 'drukfout' het eiwit oplegt om iets te doen dat het normaal gesproken niet zou doen. In beide gevallen is dat eiwit niet langer in staat taken correct uit te voeren. Daardoor ontstaan na verloop van tijd symptomen die verband houden met de ZvH.



Onderzoek op genetisch gemodificeerde muizen suggereert dat huntingtine-eiwit een zeer belangrijke rol speelt in de embryonale ontwikkeling en de vorming van gezonde hersenen.

Het blijkt dat meerdere taken van het gezonde huntingtine eiwit op verschillende manieren aangetast worden tijdens de voortgang van de ziekte. Vanwege deze complexiteit hebben we nog steeds geen duidelijk beeld van wat precies verkeerd loopt tijdens de ZvH. Onderzoek gedurende vele jaren heeft ons echter een goed beeld gegeven van de processen waar het huntingtine eiwit bij betrokken is. Met name blijkt uit onderzoek op genetisch gewijzigde muizen dat het huntingtine eiwit een zeer belangrijke rol speelt tijdens de embryonale ontwikkeling en de vorming van gezonde hersenen, omdat muizen waarbij de Huntington-genen "uitgeschakeld" worden - zodat ze niet langer huntingtine produceren – zich niet langer normaal ontwikkelen en niet levensvatbaar ter wereld komen.

Behalve de opvatting dat gezond huntingtine nodig is voor een normale ontwikkeling suggereren sommige onderzoekers dat deze en andere bevindingen veroorzaakt door het gemuteerd huntingtine, een belangrijke rol kunnen spelen bij gebreken die later in het leven worden waargenomen. Tot op heden hebben onderzoekers veel energie gestoken in het bestuderen van symptomen tijdens volwassenheid, maar hebben ze zeer weinig gefocust op (eventueel schadelijke) effecten van mutant huntingtine tijdens de vroege ontwikkeling.

De vraag is of cruciale veranderingen veroorzaakt door het mutant huntingtine eiwit leiden tot een trapsgewijze reeks van gebeurtenissen met ZvH-gerelateerde tekorten in het volwassen leven, ofwel of dit proces optreedt in parallel met de evoluerende toxische effecten van mutant huntingtine gedurende de ganse levensloop? Anders geformuleerd: veroorzaakt het mutante huntingtine eiwit problemen die leiden tot de symptomen voordat onze hersenen volledig gevormd werden, nadat onze hersenen gevormd werden, of is het een combinatie van beiden?

Van muizen en mensen

“De vraag is of kritische wijzigingen aan de normale ontwikkeling van de hersenen en die veroorzaakt worden door het gemuteerde huntingtine eiwit, leiden tot een opeenvolgende reeks gebeurtenissen die ZvH-achtige stoornissen veroorzaken in het volwassen leven? ”

Om uit te zoeken of het gemuteerde ZvH-eiwit effecten veroorzaakt die slechts later in het leven zichtbaar worden heeft een groep onderzoekers, onder leiding van Dr. Mark Mehler van het Albert Einstein College of Medicine in New York, een muismodel van de ZvH ontworpen met een genetische aan/uit schakelaar.

Dit schakelsysteem stelt in staat merkers te plaatsen aan beide uiteinden van een gen (vb. het ZvH-gen) en dat gen in levende muizen te verwijderen op elk gewenst moment tijdens de levensduur van het dier door een injectie van een speciaal medicijn. Zodoende kunnen onderzoekers via deze merkers ingrijpen op ZvH-genen, en de productie van het huntingtine eiwit op elk ogenblik stilleggen. Vervolgens kunnen zij zien wat er gebeurt.

Mehler en collega's gebruikten de technologie zodat enkel tijdens de ontwikkeling mutant huntingtine eiwit kon worden geproduceerd. Ze legden daarna de eiwitproductie stil en controleerden of bij deze muizen op latere leeftijd ZvH symptomen ontstonden. Mehler en zijn team onderzochten drie groepen muizen: muizen met ZvH gedurende hun ganse levensduur, muizen met ZvH alleen in de ontwikkelingsfase, en gezonde muizen.

Interessant is dat de resultaten aantoonde dat muizen waarbij gemuteerd huntingtine enkel tijdens de ontwikkelingsfase tot uitdrukking kwam (en die nadien enkel gezond huntingtine produceerden) veel van dezelfde ZvH gerelateerde symptomen vertoonden als muizen die gedurende hun ganse leven gemuteerd huntingtine produceerden.



Het schakelsysteem stelt in staat het gemuteerde huntingtine-eiwit enkel vroeg tijdens de ontwikkeling te produceren, het daarna uit te schakelen, en zodoende bij de muizen na te gaan of later in het leven ZvH symptomen optreden.

Het betreft symptomen zoals verhoogde gevoeligheid voor toxische stoffen in het striatum (het door de ZvH meest getroffen deel van de hersenen), bewegingsproblemen, en het onvermogen van cellen om met elkaar te communiceren in de hersenschors en het striatum wat grote problemen kan veroorzaken voor het normale cognitieve en motorisch functioneren. Verder stelde men vast dat het uitschakelen van mutant huntingtine na de ontwikkeling in staat was de ZvH gerelateerde symptomen gedeeltelijk, maar niet volledig te verbeteren gedurende de levensduur. Deze bevindingen suggereren dat ZvH-gerelateerde tekorten worden veroorzaakt door zowel de effecten van gemuteerd huntingtine tijdens de ontwikkeling, als door de voortdurende toxische effecten van het gemuteerde huntingtine eiwit gedurende de levensduur.

Het volledige beeld

Belangrijk is dat de bevindingen van Mehler en zijn team suggereren dat ZvH gerelateerde problemen gedeeltelijk veroorzaakt kunnen worden door mutant huntingtine tijdens de ontwikkeling, en misschien zelfs voor de geboorte. Deze vaststelling roept belangrijke vragen op die wetenschappers nu moeten overwegen. Zij hebben ook gevolgen voor de actueel in uitvoering zijnde studies die genblokkering bestuderen als therapie bij volwassen patiënten: Als blootstelling aan het gemuteerde huntingtine eiwit tijdens de ontwikkelingsfase voldoende is om later Huntington achtige symptomen te veroorzaken, wat is dan het punt van de actueel in uitvoering zijnde inspanningen om het gen te blokkeren bij volwassenen?

De waarheid is dat genremmende studies in ZvH-diermodellen aangetoond hebben dat vermindering van de hoeveelheid geproduceerd mutant huntingtine eiwit in volwassen muizen ZvH-gerelateerde symptomen kan verminderen en dit effect voor een langere tijd kan ondersteunen. Dit geeft ons voldoende reden om optimistisch te blijven. Dit lijkt in tegenspraak met de bevindingen van Mehler's groep, maar de genremmende techniek die gebruikt wordt in hun studie verschilt enorm van deze die getest wordt als een therapeutische optie voor ZvH patiënten. Hoewel verschillen tussen ZvH modellen verwarring kunnen veroorzaken, brengen studies als deze van Mehler bijkomend inzicht waardoor ons begrip over de ziekte verruimt. En we hebben nu een bijkomend puzzelstukje dat wijst naar het idee dat vroege interventie waarschijnlijk de beste strategie is.

“De wijzigingen veroorzaakt door het gemuteerde huntingtine-eiwit heel vroeg tijdens de ontwikkeling kunnen bijdragen aan ZvH-gerelateerde symptomen die verder gaan dan wat wordt veroorzaakt door het gemuteerde huntingtine-eiwit tijdens volwassen leven alleen.”

Goed om weten is dat ontwikkelingsproblemen die zich in ZvH patiënten voordoen eerder mild zijn vergeleken met wat meestal in muismodellen met de ziekte wordt waargenomen. De meeste muismodellen met de ZvH maken gebruik van extreme mutaties die vele malen ernstiger zijn dan wat bij mensen wordt waargenomen. Studies zoals Kids-HD, uitgevoerd

door Peg Nopoulos van de Universiteit van Iowa, trachten bij risico lopende kinderen de vroegste ontwikkelingseffecten van de ziekte te detecteren. Door het identificeren van deze kritische tekenen en symptomen lang vóórdát de diagnose normaal gesteld wordt, hopen Nopoulos en haar team nieuwe wegen te ontdekken voor een behandeling op het vroegst mogelijke moment.

Conclusies

We weten al lang dat het huntingtine eiwit een cruciale rol speelt bij de normale embryonale ontwikkeling en vorming van gezonde hersenen. Mehler en zijn team suggereren dat de wijzigingen veroorzaakt door het mutante huntingtine tijdens de zeer vroege fase van de ontwikkeling ZvH achtige symptomen kan toevoegen aan de symptomen die alleen tijdens het volwassen leven ontstaan als gevolg van de ziekte. In eerste instantie lijkt dit een enge gedachte, maar gen uitschakeltesten tijdens therapeutische proeven bij muizen geven veelbelovende resultaten en genoeg redenen om optimistisch te blijven over deze benaderingen van de ZvH. Vooral suggereren de resultaten van deze studie dat onderzoekers aandacht moeten geven aan de effecten van het mutant huntingtine eiwit tijdens de ontwikkeling, en leidt dit onderzoek tot nieuwe vragen en verder onderzoek in de toekomst. De cruciale vraag is of veranderingen tijdens de normale ontwikkeling van de hersenen als gevolg van het mutante huntingtine eiwit leiden tot opeenvolgende gebeurtenissen die later in het leven de ZvH veroorzaken.

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

GLOSSARIUM

embryo vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, bestaat slechts uit een paar cellen

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 3 november 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/221>